



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2022

Thèse N° 004

**Standardisation de l'évaluation anatomopathologique
de la réponse tumorale après chimiothérapie néo
adjuvante du cancer du sein : Enquête préliminaire,
formation et enquête finale.**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 05/01/2022

PAR

Mr. Yassine EL ADELI

Né le 27 Avril 1996 à Sultanat d'Oman

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Cancer du sein – Chimiothérapie – Réponse pathologique –
Residual cancer burden

JURY

M.	H. ASMOUKI Professeur de Gynécologie Obstétrique	PRESIDENT
Mme.	H. RAIS Professeur d'Anatomie Pathologique	RAPPORTEUR
Mme.	M. KHOUCHANI Professeur de Radiothérapie	} JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك التي
أنعمت عليّ وعلى والديّ وأن أعمل
صالحاً ترضاه وأصلح لي في ذريّتي إني
تبت إليك وإني من المسلمين"



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



*LISTES
DES PROFESSEURS*



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ADALI Imane	Psychiatrie	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AGHOUTANE EI Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KAMILI EI Ouafi EI Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
ALJ Soumaya	Radiologie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMAL Said	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KISSANI Najib	Neurologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAKMICH I Mohamed Amine	Urologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LAOUAD Inass	Néphrologie
ATMANE EI Mehdi	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie

BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato– orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie– obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BELKHOUS Ahlam	Rhumatologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENELKHAIAI BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MOUFID Kamal	Urologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo– phtisiologie	NAJEB Youssef	Traumato– orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie– obstétrique	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie– réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio– Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato– orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie– réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie– chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto–rhino–laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto–rhino–laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie– réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie– réanimation

EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SARF Ismail	Urologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZOUHAIR Said	Microbiologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie- embyologie cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	KADDOURI Said	Médecine interne
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto- Rhino - Laryngologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie

CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Pédopsychiatrie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	HAJJI Fouad	Urologie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	Hammoune Nabil	Radiologie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
ALJALIL Abdelfettah	Oto-rhino-laryngologie	HAZIME Raja	Immunologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	JALLAL Hamid	Cardiologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LALYA Issam	Radiothérapie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie-virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale

BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BELLASRI Salah	Radiologie	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BENCHAFAI Ilias	Oto-rhino-laryngologie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	OUERAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RAGGABI Amine	Neurologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organnique	SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	SBAI Asma	Informatique
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	WARDA Karima	Microbiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation	ZOUIITA Btissam	Radiologie
EL-QADIRY Raby	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 23/06/2021



DÉDICACES



*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude,
Mon amour, mon respect, et ma reconnaissance...
Aussi, c'est tout simplement que...*



Je dédie cette thèse à...

A MES CHÈRES PARENTS :

A qui je dois tout, et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude et mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances que vous avez su endurer pour mon avenir et mon bien-être. À qui, baisser les bras n'était pas une option. J'espère être toujours digne de votre estime, je vous remercie d'être toujours à mes côtés.

A MA TRÈS CHÈRE MAMAN :

Ma diva, Aucune dédicace très chère maman, ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour vous, vos sacrifices innombrables et votre dévouement firent pour moi un encouragement. Vous avez guetté mes pas, et m'avez couvé de tendresse, ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Tu es un exemple à suivre. Je ne peux que t'admirer et espérer qu'un jour j'aurais ne serait-ce qu'un peu de ta force, ton courage, ta patience, ta bienveillance et ta gentillesse. Vous m'avez aidé et soutenu pendant de nombreuses années avec à chaque fois une attention renouvelée. Puisse Dieu, tout puissant vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie. Je t'aime Maman.

A MON TRÈS CHÈRE PAPA :

Mon Héro, Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, exemplaire, honnête, de la personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es.

Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension... Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation. Je t'aime papa et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.

A mon cher petit frère Taïa et ma petite sœur Sara:

Mon cher Taïa, je suis à jamais reconnaissant pour la bénédiction que le ciel m'a envoyée. Et cette bénédiction, c'est toi mon cher frère. L'affection et l'amour fraternel que je te porte sont sans limite. Que Dieu accorde à ta vie de l'amour, de la joie, de l'espoir et des rayons de soleil. Je prie pour ta longévité car tu fais de mon monde un endroit meilleur.

Ma chère Sara. Je t'ai vu venir au monde, J'ai assisté à tes premiers pas et je t'ai appris tes premiers mots. Je n'arrive pas à imaginer comment aurait été notre foyer sans toi. Tu es notre perle qu'on chérit et qu'on protège, notre petite étoile d qui nous procure chaleur et tendresse Je suis fière de la belle jeune fille que tu es devenue aujourd'hui. Ta gentillesse, ton grand cœur et ta clémence me surprendront toujours. Puisses-tu garder à jamais ton innocence et ta belle âme. Que Dieu te guide et illumine ton chemin.

Vous êtes toute ma vie. Mon plus grand souhait est de vous voir vous épanouir et réussir dans tout ce que vous entreprenez dans vos vies respectives. Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unissent. Puissions-nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur et vous aide à réaliser tous vos vœux. Je vous aime.

A la mémoire de mes grands-pères :

Que vos âmes reposent en paix. Que Dieu le tout puissant vous accorde sa clémence et sa miséricorde

A la famille EL ADELI et DERDOURI

A mes chers cousins : Noura, Anas, Mohamed, Badr, Mouad, Laïla...

Nulle dédicace ne saurait exprimer ma profonde affection et mon immense gratitude pour tous les encouragements que vous avez consentis à mon égard et pour le soutien que vous n'avez cessé de m'apporter tout le long de mes années d'études. Veuillez trouver ici le témoignage de mes sentiments respectueux.

A mes amis d'enfance :

Mon ami et frère Zakaria; La charmante Maggy ; le fiable Baker, le gym partner Ayoub, l'humble Hicham et le sympa Noussair.

En témoignage de nos souvenirs d'enfance, nos moments de fraternité et d'amour et de tout ce qu'on a partagé ensemble. Votre soutien moral et votre compréhension ont toujours été présents aux moments les plus difficiles. Que nos liens restent toujours solides et que DIEU nous apporte bonheur et nous aide à réaliser tous nos vœux. Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée. Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles.

A mes amis de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech :

Mon gars sûr Yassine, l'hilarant Amine, ta bonne humeur est contagieuse, l'authentique Ayyoub, l'étoile filante Hanae, la géniale Fatimazahra, le compatissant Taha, le sincère Salah, le sage Mouad et son défunt frère, le simple et unique Youssef, l'altruiste Imane et la grande sœur Ibtissam...

A toutes ces perles que j'ai pu collecter durant mon parcours à la faculté. A toutes ces personnes qui m'ont marquée, avec qui j'ai pu tisser de forts liens, et passer les plus beaux moments. Celles qui illuminent toujours ma vie, qui partagent mes joies et mes détresses, qui me soutiennent et ne cessent de m'encourager, votre amitié est un don de Dieu. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez apporté, et je souhaite vous avoir toujours à mes côtés. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon grand amour et je vous souhaite une vie pleine de santé, de succès et de bonheur. A toutes les chères personnes qui m'ont un jour soutenue, et encouragée tout au long de mon parcours. Je vous dédie ce travail en guise d'estime. Vous êtes mon édition limitée.

A mon cousin Badreddine EL ADEL et son ami Lahcen

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de m'aider dans la réalisation du « RCB Calculator », je vous remercie de votre patience, disponibilité, engagement et rigueur. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

A Dr Naïma BENJELLOUN DEBAGH

Et à l'équipe du centre de radiologie Roudani à Casablanca

Permettez-moi de vous remercier sincèrement Pour l'iconographie radiologique fournie, veuillez trouver ici le témoignage de mon plus grand respect, ma gratitude et ma reconnaissance.

*A toute l'équipe du service d'anatomie pathologique de l'hôpital Arrazi
du CHU Mohammed VI*

*A Tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce
travail.*

À tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur.



REMERCIEMENTS



A notre maître et président de thèse Monsieur le professeur ASMOUKI Hamid professeur de gynécologie obstétrique au CHU Mohammed VI de Marrakech.

Nous sommes très honorés de vous avoir comme président du jury de notre thèse. Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités scientifiques, pédagogiques et surtout humaines qui seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession. Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués. Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration

A notre cher maître et rapporteur de thèse Madame la Professeur RAIS Hanane, Professeur et chef de service d'anatomie pathologique au CHU Mohammed VI de Marrakech.

Vous m'avez fait un grand honneur en me donnant l'opportunité d'illustrer vos travaux, et en acceptant de me confier ce travail auquel vous avez grandement contribué en me guidant, en me conseillant et en me consacrant une grande partie de votre précieux temps. Je vous remercie de votre patience, votre disponibilité, de vos encouragements et de vos précieux conseils dans la réalisation de ce travail. Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont suscité en moi une grande admiration et un profond respect. Vos qualités professionnelles et humaines me servent d'exemple. Votre exigence et votre souci du détail m'ont incitée à approfondir ma réflexion. Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période. Veuillez accepter, cher maître, l'assurance de mon estime et de mon profond respect. Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous m'avez accordée.

*A notre maître et juge de thèse professeur KHOUCANI Mouna
Professeur et chef de service d'oncologie radiothérapie au CHU
Mohammed VI de Marrakech*

*Nous sommes infiniment sensibles à l'insigne honneur que vous nous avez
fait en acceptant de juger notre thèse. Votre modestie et votre courtoisie
demeurent pour nous des qualités exemplaires. Veuillez accepter, cher
Maître, l'expression de notre reconnaissance et notre profonde estime*



FIGURES & TABLEAU



Liste des figures

- Figure 1** : Enseignement en ligne par Pr Hanane Rais le 04 Mars à la FMPM.
- Figure 2** : Mammographie objectivant une opacité stellaire du QSE, des contours spiculés avec foyer de microcalcifications.
- Figure 3** : Echographie des adénopathies axillaires
- Figure 4** : Micro-Biopsie échoguidée de la lésion mammaire.
- Figure 5** : Cyto-ponction écho guidée de l'adénopathie axillaire.
- Figure 6** : Mammographie après pose du clip (iconographie radiologique du centre Roudani).
- Figure 7** : Quatre Carottes biopsiques mammaires mises dans une casette.
- Figure 8** : Prolifération carcinomateuse infiltrant agencée en lobules de taille variable sans structures glandulaires (HEX20).
- Figure9** : Cellules tumorales ayant des noyaux anisocaryotiques hyperchromes, Index mitotique 5 mitoses/1mm² (HEX40).
- Figure 10** : Etude immunohistochimique: expression membranaire de 80 % des cellules tumorales infiltrantes à l'anticorps anti oestrogene Dako(x40).
- Figure 11** : Etude immunohistochimique: expression membranaire de 80 % des cellules tumorales infiltrantes à l'anticorps anti progesterone Dako(x40) .
- Figure 12** : Etude immunohistochimique: expression membranaire intense et complète des cellules tumorales infiltrantes à l'anticorps anti HER2 (3+) Dako(x40).
- Figure 13** : Etude immunohistochimique: expression membranaire de 25 % des cellules tumorales infiltrantes à l'anticorps anti Ki67 Dako(x40).
- Figure 14** : Cytologie ganglionnaire (presence de cellules carcinomateuses temoignants d'une métastase ganglionnaire).
- Figure 15** : Néoplasme résiduel de 5mm avec des limites macroscopiques de 3mm
- Figure 16** : Sein péritumorale
- Figure 17** : Lit tumoral histologique avec des foyers de fibrose +/- elastose, des vaisseaux proéminents, dépôts d'hemosidérine et absence de structures épithéliales normales.
- Figure 18** : Résidu tumoral avec un aspect histiocytoide, des vacuolisation cytoplasmique ainsi qu'une hyperchromasie nucléaire.
- Figure 19** : Résidu tumorale
- Figure 20** : Ganglions axillaires 4N+/13N
- Figure 21** : Calcul du score et de la classe RCB.
- Figure 22** : Répartition en pourcentage des participants selon le sexe des participants.

- Figure 23** : Répartition en pourcentage des participants selon leur statut professionnel
- Figure 24** : Répartition en pourcentage des participants selon le lieu de pratique.
- Figure 25** : traitement de la pathologie mammaire au sein des laboratoires d'anatomie pathologique.
- Figure 26** : Répartition en pourcentage du traitement de la pathologie mammaire par rapport à l'activité globale des laboratoires d'anatomie pathologique.
- Figure 27** : traitement des pièces mammaires opératoire post chimiothérapie néo adjuvante.
- Figure 28** : Utilisation des classifications anatomopathologiques dans l'évaluation post chimiothérapie néo adjuvante.
- Figure 29** : Répartition en pourcentage d'utilisation du score RCB
- Figure 30** : Répartition en pourcentage de l'ancienneté d'utilisation du score RCB
- Figure 31** : Découverte de la classification Residuel Cancer Burden
- Figure 32** : Appréciation de l'aspect pratique de l'utilisation du score RCB
- Figure 33** : les sources de difficulté lors de l'évaluation anatomopathologique du cancer du sein post chimiothérapie néo adjuvante.
- Figure 34** : Répercussion de l'utilisation du RCB en pratique quotidienne.
- Figure 35** : Répartition en pourcentage des participants selon le sexe.
- Figure 36** : Répartition en pourcentage des participants selon leur statut professionnel.
- Figure 37** : Répartition en pourcentage des participants selon le lieu de pratique .
- Figure 38** : traitement de la pathologie mammaire au sein des laboratoires d'anatomie pathologique.
- Figure 39** : Utilisation des classifications anatomopathologiques dans l'évaluation post chimiothérapie néo adjuvante.
- Figure 40** : Répartition en pourcentage d'utilisation du score RCB.
- Figure 41** : Répartition en pourcentage de l'ancienneté d'utilisation du score RCB.
- Figure 42** : Répartition en pourcentage du désir d'utilisation du score RCB après l'intervention.
- Figure 43** : Répartition en pourcentage de l'estimation de la relation RCB -définition pCR.
- Figure 44** : Répartition en pourcentage de l'estimation de la relation RCB -quantification tumorale.
- Figure 45** : Répartition en pourcentage de l'estimation de la relation RCB -objectivité de l'estimation de la maladie résiduelle.
- Figure 46** : Répartition en pourcentage de l'estimation de la relation RCB -standardisation de la prise en charge post CNA.
- Figure 47** : Répartition en pourcentage de l'estimation du RCB en tant qu'un futur Gold standard.
- Figure 48** : Répartition en pourcentage de l'estimation de la facilité d'utilisation du RCB après l'intervention.

- Figure 49** : Répartition en pourcentage des difficultés trouvées lors de l'utilisation du RCB après la formation.
- Figure 50** : Répartition en pourcentage du taux de mastéctomies post CNA traitées par RCB avant et après l'intervention.
- Figure 51** : Interface du calculateur RCB.
- Figure 52** : Couverture de la vidéo pédagogique « Guide d'utilisation du RCB ».
- Figure 53** : Interface de l'application RCB Calculator.
- Figure 54** : Code QR pour télécharger l'application « RCB Calculator »

Liste des tableaux :

- Tableau I** : Différents systèmes pathologiques pour l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néo adjuvante.
- Tableau II** : Comparaison entre les systèmes d'évaluation anatomopathologiques post chimiothérapie néo adjuvante selon Baker et al.
- Tableau III** : Les éléments nécessaires pour calculer le residual cancer burden et pour déterminer le stade ypTNM de la AJCC 8^{ème} édition
- Tableau IV** : Description des paramètres à fournir calculer du score RCB
- Tableau V** : Cas particulier du calcul du RCB
- Tableau VI** : Étapes de l'analyse d'une pièce d'exérèse mammaire et d'exploration axillaire, indispensables au calcul du score RCB.



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations :

RCB	: Residual Cancer Burden
CHT	: Chimiothérapie
CNA	: Chimiothérapie néoadjuvante
HER2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
PR	: Récepteurs de la progestérone
ER	: Récepteurs d'œstrogène
RH	: Récepteurs hormonaux
RCH /pCR	: Réponse histologique complète
CSTN	: Cancer du sein triple négatif
RDBN	: Residual disease in breast and nodes
NSABP	: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
PEPI	: Preoperative endocrine prognostic index
TRR	: Tumor response ratio
EFS	: Event-free survival
DRFS	: Distant relapse free survival
cTNM	: Clinical Tumor, Node, Metastasis
pTNM	: Pathological Tumor, Node, Metastasis



PLAN



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	4
I. Type de l'étude	5
II. Formulation du problème	5
1. Thème du travail	5
2. Justification de la recherche	7
3. Evaluation des pratiques avant l'intervention	8
III. Détermination de la population cible.....	9
1. choix de la population cible de l'étude	9
2. Echantillonnage	9
3. Aspect éthiques	9
IV. Choix de la stratégie d'amélioration	10
1. Déroulement	10
2. Contenu et objectifs	11
V. Indicateurs ou critères de jugement.....	22
1. Questionnaire post intervention	22
2. Taux de mastectomies traitées par RCB	23
RESULTATS	24
I. Evaluation primaire	25
1. Participation	25
2. Données épidémiologiques	25
3. Traitement des pièces mammaires	26
4. Utilisation des classifications	28
II. Evaluation post intervention	32
1. Questionnaire post intervention	32
2. Taux de mastectomies traitées par RCB	40
DISCUSSION	41
I. Evaluation anatomopathologique du cancer du sein post chimiothérapie néoadjuvante	42
1. Analyse de la tumeur primitive post chimiothérapie néoadjuvante	42
2. Analyse des ganglions axillaires	44
3. Classifications d'évaluation anatomopathologique post-chimiothérapie	45
4. Comparaison des systèmes d'évaluation anatomopathologiques	49
5. Residual Cancer Burden	53
II. Discussion des résultats	62
1. Questionnaires avant et après l'intervention	62
2. Taux de mastectomies traitées par le RCB	68
III. Retombées de l'étude	69
1. Compte rendu standard	69
2. Vidéo pédagogique « Guide d'utilisation du RCB »	71
3. Application mobile Android « RCB Calculator »	72
IV. Points forts et faibles de l'étude	74

PERSPECTIVES.....	75
CONCLUSION.....	78
ANNEXES.....	80
RESUMES.....	87
BIBLIOGRAPHIE.....	94



INTRODUCTION



Le cancer du sein représente un vrai problème de santé publique à l'échelle mondiale. Au Maroc, l'incidence annuelle est estimée à 11 747 nouveau cas en 2020, soit 38,9% des cancers féminins [1].

Il s'agit d'une maladie hétérogène, non seulement au niveau clinique mais aussi au niveau morphologique et moléculaire. Actuellement, les principaux traitements utilisés sont la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, les thérapies ciblées et éventuellement l'immunothérapie.

La chimiothérapie néoadjuvante (CNA) dite « première », ou encore d'induction, correspond à l'utilisation d'un traitement cytotoxique systémique avant le traitement locorégional (chirurgie et/ou radiothérapie).

Actuellement, la thérapie systémique néoadjuvante est de plus en plus utilisée dans le traitement du cancer du sein, elle est indiquée en cas de :

- Tentative de conservation mammaire souhaitée par la patiente pour les tumeurs HER2 positives, RH+/HER2 négatives de grade III ou grade 2 avec prolifération importante et triple négatives.
- Recommandée pour les tumeurs > cT2 et/ou pN+ (clinique ou prouvé par biopsie ganglionnaire axillaire) si tumeur HER2-positif ou triple-négatives.
- De nécessité si T4a ou c inopérable d'emblée, de N2.
- De nécessité si cancer du sein inflammatoire (clinique et/ou histologique) T4d [2].

L'évaluation de la réponse histologique au traitement s'effectue sur la pièce opératoire et sur le curage ganglionnaire. La Réponse pathologique complète (RCH) ou pathological complete response (pCR) joue un rôle très important dans l'évaluation de l'efficacité de la thérapie en situation néoadjuvante. En effet, les patientes, qui sont en pCR, ont une meilleure survie comparée aux patientes qui ne sont pas en pCR. C'est ainsi que depuis plusieurs décennies, des équipes de pathologistes se sont intéressés à l'évaluation de la réponse pathologique après

chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein et ont proposé plusieurs classifications histologiques de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante [3].

Plusieurs systèmes de classification ont été développés pour l'évaluation de la réponse pathologique au traitement systémique néoadjuvant.

Ces systèmes ont leurs avantages et leurs inconvénients, la plupart ont été validés comme étant en corrélation avec les résultats (survie globale, survie sans événement et/ou survie sans rechute à distance). Cependant, les différents systèmes de stadification donnent des estimations différentes du risque futur [4].

Enfin, la définition de la réponse pathologique complète (pCR) n'a pas été uniforme, ainsi que la fréquence d'utilisation de différentes définitions et de classifications d'évaluation anatomopathologique post néoadjuvant peuvent modifier le bénéfice apparent en termes de survie associé à la réponse complète pathologique, selon la définition utilisée.

Le " Residual Cancer Burden " est un outil en ligne permettant de quantifier la maladie résiduelle, qui est simple à appliquer, précis, reproductible, facile pour évaluer le pronostic des patientes et qui a été cliniquement validé avec des données de suivi à long terme [15].

❖ OBJECTIF DE L'ÉTUDE :

Les objectifs de notre étude se résument en :

- La généralisation de l'utilisation du « Residual Cancer Burden » par les pathologistes
- Amélioration des connaissances des pathologistes à propos de l'évaluation de la réponse pathologiste du cancer du sein post chimiothérapie néoadjuvante.

En vue d'améliorer la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 3+ et triple négatif.



*MATERIELS
ET
METHODES*



I. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude quasi expérimentale pour évaluer les interventions visant à améliorer les pratiques, concernant les méthodes d'évaluation anatomopathologique des résidus tumorales post CNA et à propos du RCB, menée auprès des pathologistes confirmés et en formation au Maroc, et qui se déroule en trois temps :

- Enquête préliminaire visant l'exploration des méthodes d'évaluation anatomopathologiques du cancer du sein après la chimiothérapie néoadjuvante
- Intervention : Formation en ligne via un cas pratique
- Evaluation finale des pratiques après l'intervention et développement d'une vidéo pédagogique didactique simplifiant l'utilisation du RCB.

II. Formulation du problème :

1. Thème du travail :

Outre qu'elle autorise souvent une chirurgie conservatrice qui d'emblée ne l'est pas en raison du rapport entre la taille de la tumeur et de la taille du sein, la chimiothérapie néoadjuvante permet d'identifier les patientes qui ne sont pas en réponse pathologique complète (pCR) et donc plus à risque de rechute [5].

Le schéma standard consiste en l'administration séquentielle d'une chimiothérapie à base d'anthracycline, de cyclophosphamide et de taxane, selon préférentiellement un schéma dose dense pour les cancers du sein triple négatif.

Les indications actuelles de la chimiothérapie néoadjuvante sont donc les suivantes :

- Cancer du sein localisé triple négatif ≥ 2 cm et/ou N+ (dès le stade II)
- Cancer du sein localisé HER2 positif ≥ 2 cm et/ou N+ (dès le stade II)

- Cancer du sein localisé localement évolué et potentiellement chimiosensible, dans le but de permettre une chirurgie conservatrice
- Cancer du sein non opérable d'emblée (cancer du sein inflammatoire).

L'évaluation de la réponse au traitement néoadjuvant est, d'une part, clinique et radiologique et, d'autre part, histopathologique sur pièce opératoire. La concordance entre ces différentes évaluations est loin d'être parfaite compte-tenu des importants remaniements fibroinflammatoires liés au traitement néoadjuvant, et seule la réponse histologique prévaut en définitive.

La pCR à la chimiothérapie néoadjuvante, définie par un statut anatomopathologique ypT0/is et ypN0, c'est-à-dire l'absence de cellules tumorales infiltrantes dans le sein et dans les ganglions axillaires, est associée à une amélioration nette de la survie sans évènement et de la survie globale.

Plusieurs systèmes de grading ont été proposés pour fournir une notion plus standardisée de la réponse au traitement, de manière à la fois quantitative (ou plus exactement semi quantitative) et qualitative [6].

Les classifications anciennement proposées par Chevallier et Sataloff ne sont plus utilisées actuellement. Aujourd'hui, on évalue la maladie résiduelle :

- Soit selon le RCB (« Residual Cancer Burden »), qui est un index continu, standardisé et reproductible combinant la mesure de la tumeur primitive (taille et cellularité) et des métastases ganglionnaires (nombre et taille). Cet index est ensuite divisé en 4 classes : RCB-0 à RCB-III. Le RCB-0 indique une pCR et le RCB-III une importante maladie résiduelle. Ces différentes classes de RCB sont fortement corrélées à la survie sans rechute à distance (risque très faible pour les classes RCB-0 ou I, intermédiaire pour le RCB-II et important pour le RCB-III) [7].
- Soit selon la classification TNM effectuée après la chimiothérapie néo-adjuvante (appelée ypTNM) permettant d'identifier les tumeurs en RHC (ypT0/is et ypN0) et celles non en pCR (tous les autres cas).

L'importance de ce thème et la marge d'optimisation potentielle des recommandations nous a suscité à mener notre recherche dans ce sens. Notre choix obéit à la cotation de la grille de choix instaurée par le guide méthodologique de recherche de la haute autorité de santé française.

2. Justification de la recherche :

Plusieurs systèmes d'évaluation de la réponse pathologique pour le cancer résiduel ont été proposés.

Ces systèmes d'évaluation peuvent être divisés en deux catégories : évaluation absolue de la tumeur résiduelle et l'évaluation relative de la réponse au traitement (comparaison de la cellularité ou la taille de la tumeur des spécimens post-CAN avec celles des spécimens ou images pré-CAN). Les paramètres tels que le stade ypTNM, residual disease in breast and nodes (RDBN), et residual cancer burden (RCB) évaluent uniquement la tumeur résiduelle dans le parenchyme mammaire et les ganglions lymphatiques.

A l'inverse, la classification de Miller-Payne et la classification de Sataloff comparent la taille et la cellularité de la tumeur avant et après la CNA.

Chaque système d'évaluation permet de prédire le taux de survie des patientes atteintes d'un cancer du sein. [8] Des études récentes ont comparé plusieurs de ces systèmes de classification et ont constaté qu'ils donnaient des valeurs prédictives différentes [9].

Par conséquent, le système le plus efficace pour évaluer la réponse à la NAC pourrait être différent pour chaque sous-type de cancer du sein. **Cependant, aucune étude n'a comparé les différents systèmes d'évaluation pathologique pour chaque sous-type de cancer du sein.**

Par conséquent, tout ces éléments nous orientent vers une anarchie d'utilisation de ces classifications, dont le besoin d'amélioration est ressenti par les différents intervenants ouvrants pour la prise en charge du cancer du sein et notamment pathologistes, radiologues, gynécologues, oncologistes et radiothérapeutes, afin d'améliorer les pratiques concernant le pronostic, le choix thérapeutique et de comparer les résultats multicentriques.

3. Evaluation des pratiques avant l'intervention

Nous avons mené une enquête préliminaire pour évaluer l'utilisation des différentes classifications anatomopathologiques évaluant la réponse pathologique post chimiothérapie néoadjuvante du cancer du sein, en utilisant un questionnaire (Google Form) composé de 3 sections (Annexe 1) :

- Une section épidémiologique qui s'intéresse au sexe, statut professionnel et au secteur d'activité avec des questions directes.
- Une section à but d'apprécier la fréquence de traitement de la pathologie mammaire au sein des labos, plus spécifiquement les pièces opératoires mammaire et les scores d'évaluation du résidu tumorale histologique en néo adjuvant utilisés, avec des questions de type oui non, pas de possibilité de réponse neutre, il s'agit d'un choix forcé .
- Une 3^{ème} et dernière à propos du Residuel cancer burden RCB, sa fréquence, ancienneté, utilité et difficulté d'utilisation, tout en proposant des questions à choix multiples, ou ouvertes pour laisser une marge de liberté aux participants, tenant compte de leurs spécificités interindividuelles.

L'élaboration de ce questionnaire avait comme but principale la mesure de la performance de base, ce qui indispensable pour planifier l'intervention et de la justifier en démontrant l'existence d'un écart entre la pratique clinique réelle et la pratique souhaitée.

Cette évaluation primaire nous a aidé aussi à préciser la population cible, à évaluer l'ampleur du problème tout en cherchant une faible performance de base indiquant une importante marge potentielle d'amélioration (effet plafond) et à identifier les modes de pratique et les facteurs qui les déterminent, pour qu'on puisse les utiliser pour adapter l'intervention.

III. Détermination de la population cible

1. choix de la population cible de l'étude :

Notre étude vise les médecins anatomopathologistes marocains, résidents et professeur au sein des centres hospitaliers universitaires (CHU), ainsi que les spécialistes au niveau du secteur public, privé et au CHU.

2. Echantillonnage :

La participation à notre projet d'évaluation avant/après intervention a été libre à tout candidat désirant y faire part, en rejoignant les liens partagés sur le groupe whatsapp Pathologyhub.ma qui englobe tous les pathologistes marocains.

Ont été inclus dans l'étude, les participants qui ont rempli les questionnaires correctement (avant et après l'enseignement du module), et qui ont assisté à la formation.

Les participants exclus de l'étude sont ceux qui n'ont pas assisté à toutes les 3 étapes.

Les participant ayant répondu correctement au 1^{er} questionnaire, et qui n'ont pas pu assister à l'intervention constitueront le groupe témoin.

3. Aspect éthiques :

L'aspect éthique a été pris en considération tout au long du déroulement de notre étude. Les participants ont été informés des objectifs de l'étude, tout en rappelant que l'enquête était volontaire et anonyme, et leur consentement a été obtenu au début de l'étude.

IV. Choix de la stratégie d'amélioration :

1. Déroulement :

La formation s'était fait le 04 mars 2021 au niveau de la salle médiatique avec la collaboration de la cellule informatique de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech, que nous remercions vivement, présentée par Professeur Hanane Rais, avec la présence des médecins en formation du service d'anatomopathologie du CHU Mohamed 6 de Marrakech.

L'enseignement s'est déroulé sur la plateforme zoom, via la plateforme des cours inter CHU (Marrakech, Casa, Rabat, Fès, Oujda, Agadir, Tanger) d'anatomie pathologique, réalisés de façon hebdomadaire, chaque jeudi à 15h, depuis 2016.

Le lien de participation a été mis à la disposition de toute personne ayant répondu au 1^{er} questionnaire, le 03 mars 2021.

La projection a été clôturée par une séance interactive question/réponse.

Finalement, un 2^{ème} questionnaire était lancé sur le groupe afin de mesurer l'impact de l'enseignement dans le changement des attitudes envers l'évaluation anatomopathologique du cancer du sein post CHT néoadjuvante.

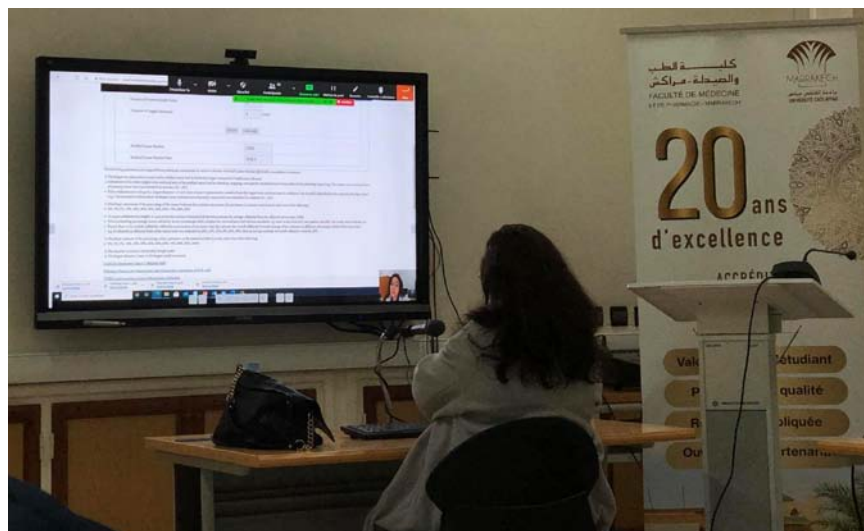


Figure 1 : Enseignement en ligne par Pr Hanane Rais le 04 Mars à la FMPM

2. Contenu et objectifs :

Le cours intitulé « **Place de l'Anatomopathologie dans l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante du cancer du sein: classification RCB et ypTNM via un cas pratique** » était planifié de la façon suivante :

- L'introduction qui amène au sujet de la chimiothérapie comme étant une option thérapeutique de plus en plus utilisée dans la stratégie de prise en charge des cancers du sein. Ainsi que le rôle de la réponse histologique qui permet une évaluation de l'efficacité thérapeutique, mais apparaît également comme un facteur pronostique.

La réponse pathologique complète représente un endpoint validé, corrélé à un plus grand nombre de survie dans les essais cliniques.

Ensuite, on a opté pour un rappel des classifications classiques (chevalier, sataloff, viens, hankop, ypTNM...), avant d'arriver à la problématisation du sujet qui se résume dans le manque de standardisation des pièces opératoires après chimiothérapie néo adjuvante et d'uniformité concernant la définition de la pCR, et la nécessité d'un compte rendu standard anatomopathologique avec des éléments minimales à citer, nécessaires pour la prise en charge thérapeutique adéquate de la patiente.

- Présentation du Residuel Cancer Burden, un score prometteur qui se distingue de sa grande valeur pronostique et prédictive de la survie sans récive.
- Cas clinique respectant les étapes de diagnostic du cancer du sein :
 - Renseignements cliniques :
 - Sexe : féminin
 - Age : 42 ans
 - Histoire de la maladie : découverte à l'autopalpation d'un nodule sein droit depuis 9 mois
 - Examen clinique: nodule de 35 mm du quadrant supero externe Gauche ferme N1

▪ Mammographie-échographie:

- Lésion du sein gauche

Taille: 3,5cm

classée ACR5

1 Adénopathie axillaire homolatérale

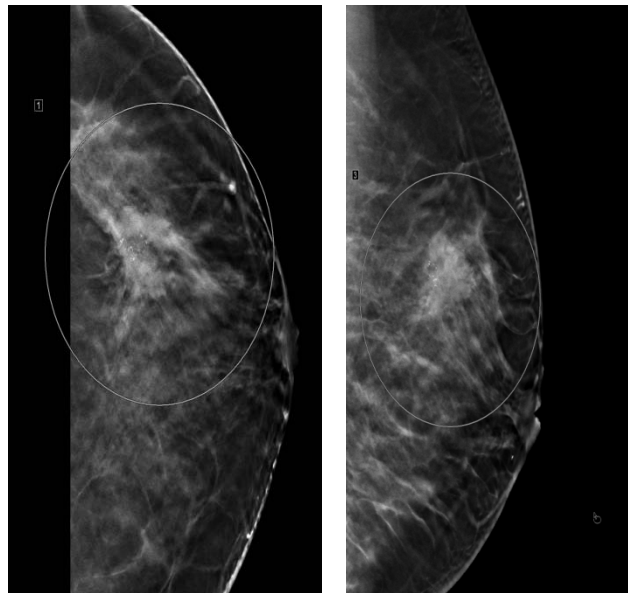


Figure 2 : Mammographie objectivant une opacité stellaire du QSE, des contours spiculés avec foyer de microcalcifications.

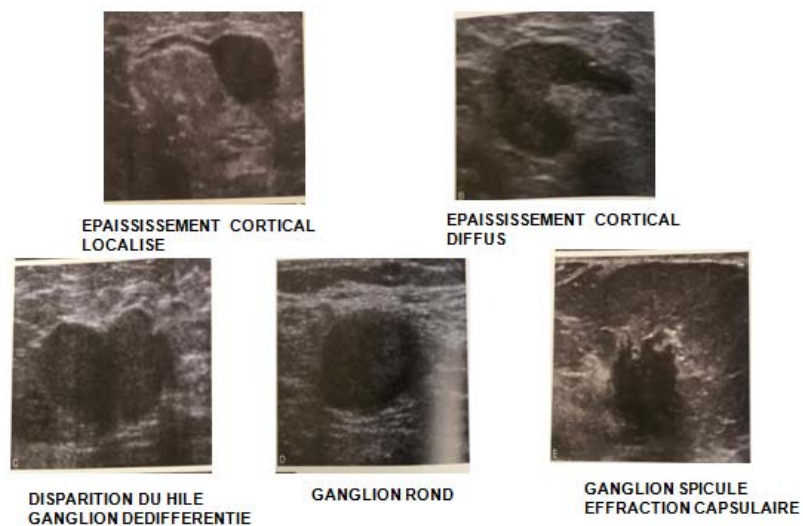


Figure 3 : Echographie des adénopathies axillaires

- Micro-Biopsie mammaire, cyto-ponction échoguidée et pose du clip métallique intra tumorale

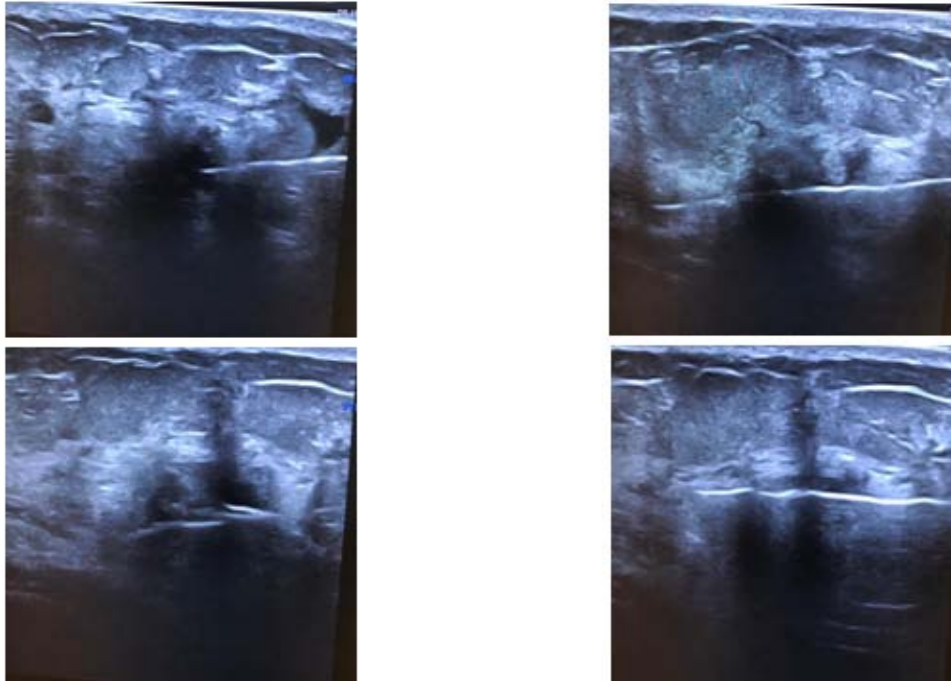


Figure 4 : Micro-Biopsie échoguidée de la lésion mammaire

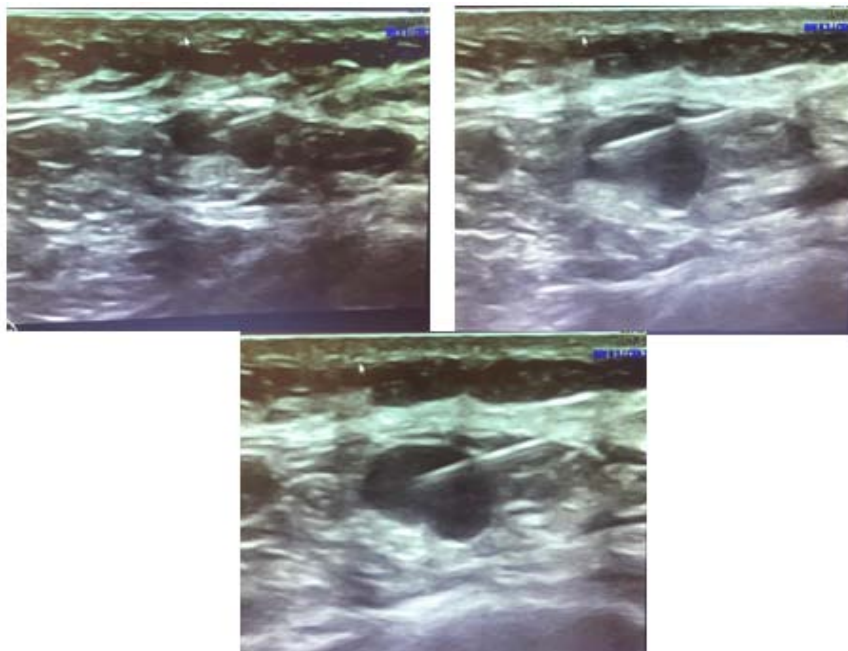


Figure 5 : Cyto-ponction écho guidée de l'adénopathie axillaire

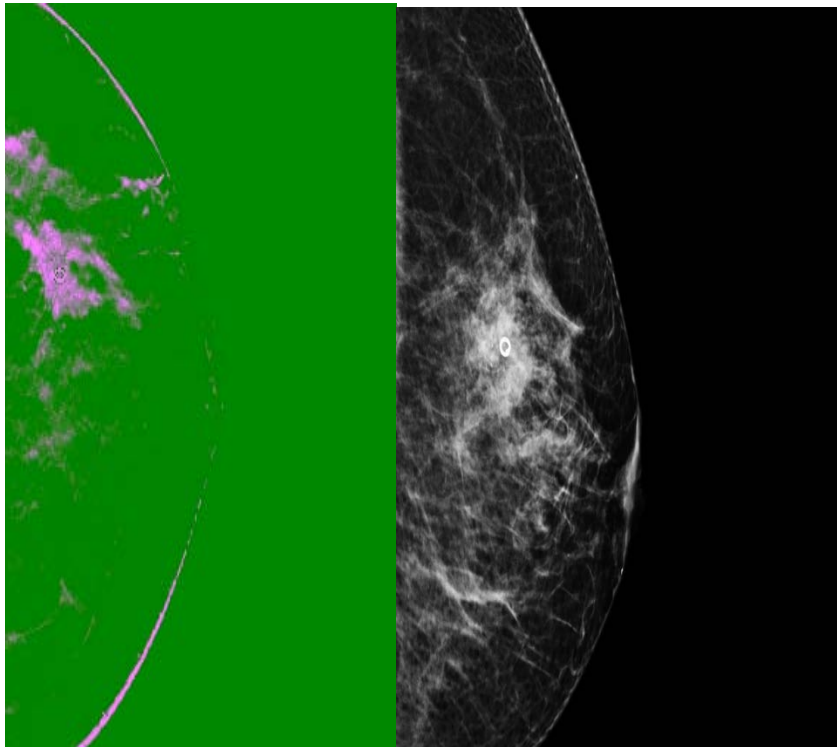


Figure 6 : Mammographie après pose du clip (iconographie radiologique du centre Roudani)



Figure 7 : Quatre Carottes biopsiques mammaires mises dans une casset

- Etude anatomopathologique : Carcinome mammaire de type non spécifique de grade histopronostique II de SBR modifié par Elston–Ellis avec embolus vasculaire.

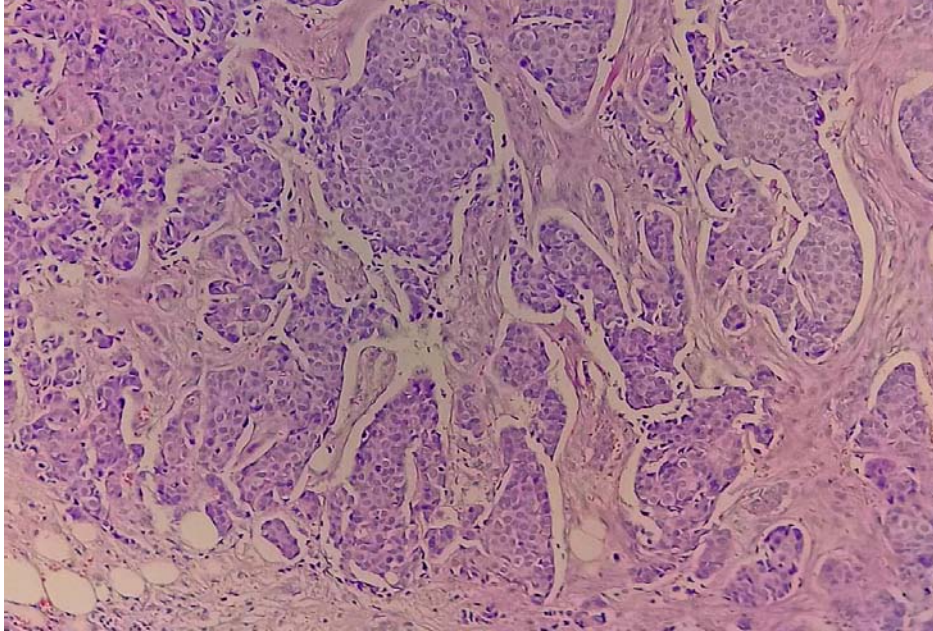


Figure 8 : Prolifération carcinomateuse infiltrant agencée en lobules de taille variable sans structures glandulaires (HEx20).

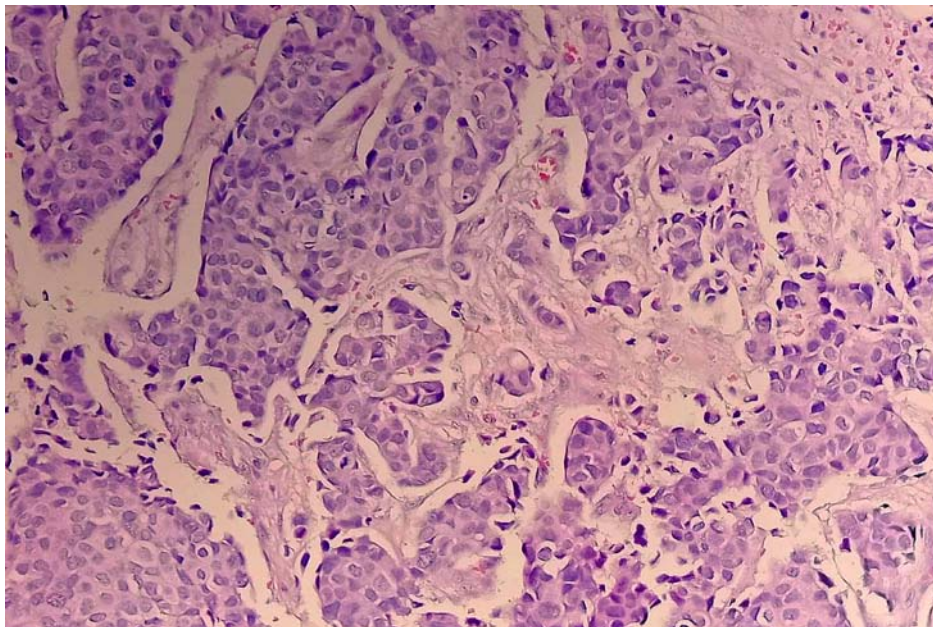


Figure9 : Cellules tumorales ayant des noyaux anisocaryotiques hyperchromes, Index mitotique 5 mitoses/1mm2 (HEx40)

- Etude immunohistochimique automatisée omnis dako agilent : Récepteurs à l'œstrogène 80% ; Récepteur à la progestérone 40% ; KI67 25% ; HER2 (3+)
⇒ Classification moléculaire : Luminal B

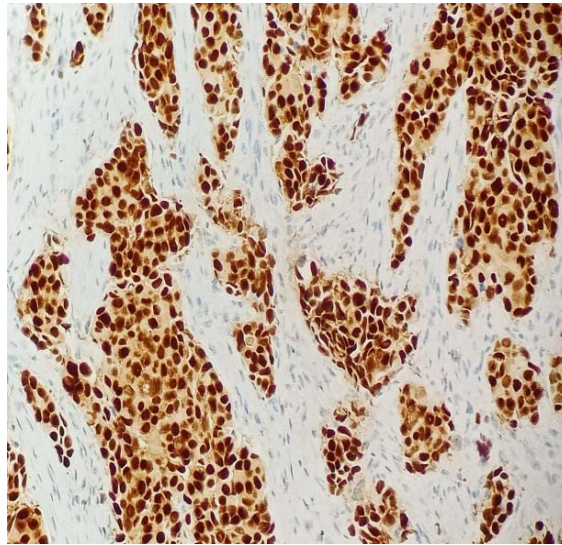


Figure 10 : Etude immunohistochimique: expression membranaire de 80 % des cellules tumorales infiltrantes à l'anticorps anti oestrogene Dako(x40)

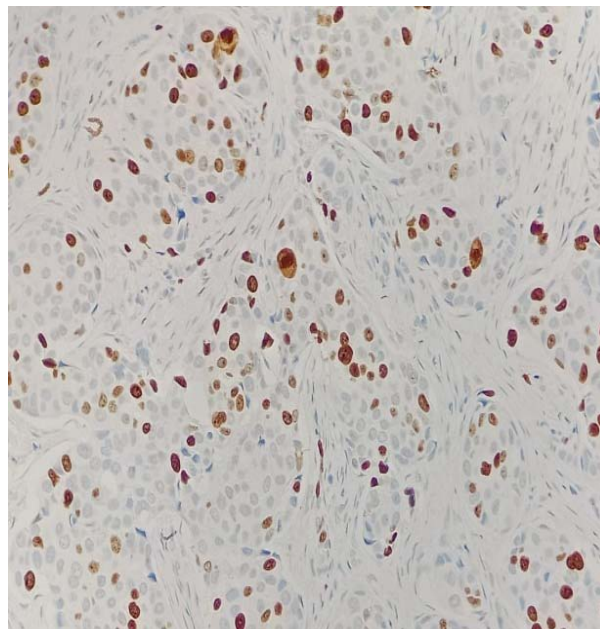


Figure 11 : Etude immunohistochimique: expression membranaire de 80 % des cellules tumorales infiltrantes à l'anticorps anti progesterone Dako(x40)

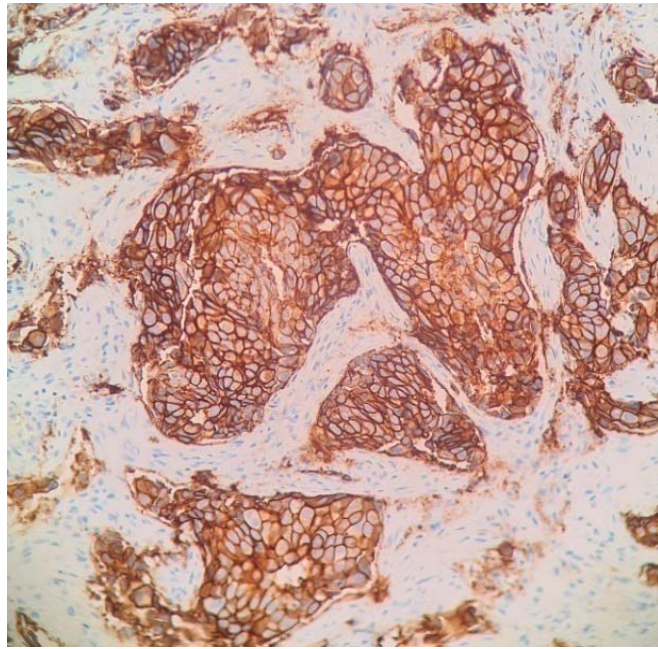


Figure 12 : Etude immunohistochimique: expression membranaire intense et complète des cellules tumorales infiltrantes à l'anticorps anti HER2 (3+) Dako(x40)

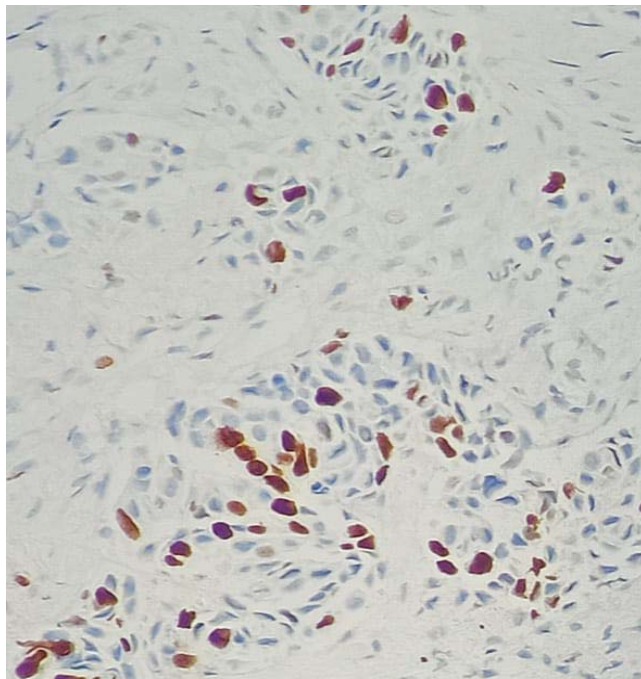


Figure 13 : Etude immunohistochimique: expression membranaire de 25 % des cellules tumorales infiltrantes à l'anticorps anti Ki67 Dako(x40)

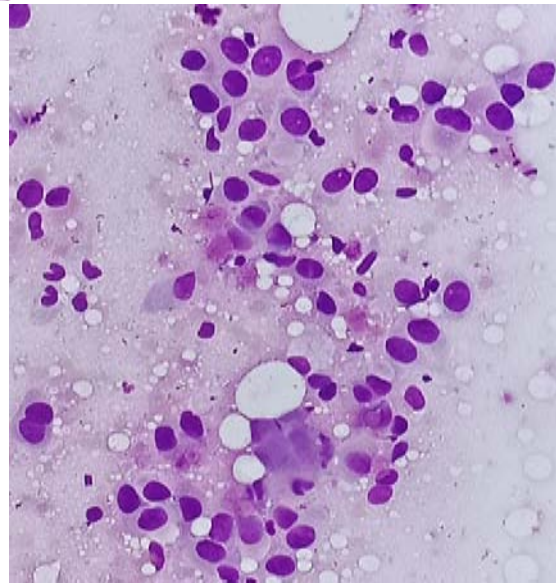
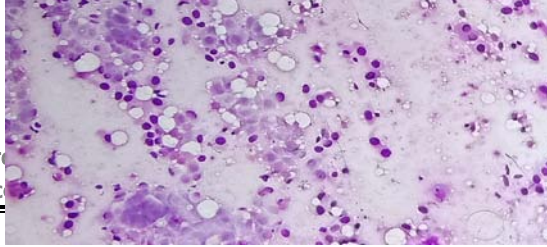


Figure 14: Cytologie ganglionnaire (présence de cellules carcinomateuses témoignant d'une métastase ganglionnaire)

- Mise en place d'un protocole de la chimiothérapie néoadjuvante, qui consiste en une association d'anthracycline et taxane de façon séquentielle, 6 (3+3) à 8 (4+4) cycles en commençant par l'anthracycline.
 - ❖ Exemple de protocole :
 - ✓ 3-4 Eprubicine cyclophosphamide (EC100)
 - ✓ Ou 3-4doxorubicine et cyclophosphamide (AC60), suivis de 3-4 cycles de taxanes.

Le trastuzumab sera administré dès le premier cycle de taxane puis poursuivi jusqu'à un total de 18 injections, jusqu'à un an au total.

- Réalisation d'une tumorectomie entre 3 à 4 semaines après du docétaxel et 2 à 3 semaines après du paclitaxel hebdomadaire, objectivant un foyer résiduel de 5mm, vivace.
- Evaluation de la tumeur primitive post chimiothérapie en appuyant sur l'importance des renseignements cliniques et radiologiques (Nombre de tumeur initialement, taille pré-thérapeutique, réponse clinique et radiologique, localisation), de l'échantillonnage suffisant et du repérage du lit tumorale à l'aide du clip.

- Evaluation macroscopique du lit tumoral et mesures des plus grandes dimensions (au minimum deux dimensions), Inclusion de la plus grande tranche de section, orientée, avec des coupes des tissus environnants, ainsi que cinq tranches de sections représentatives du lit tumoral.

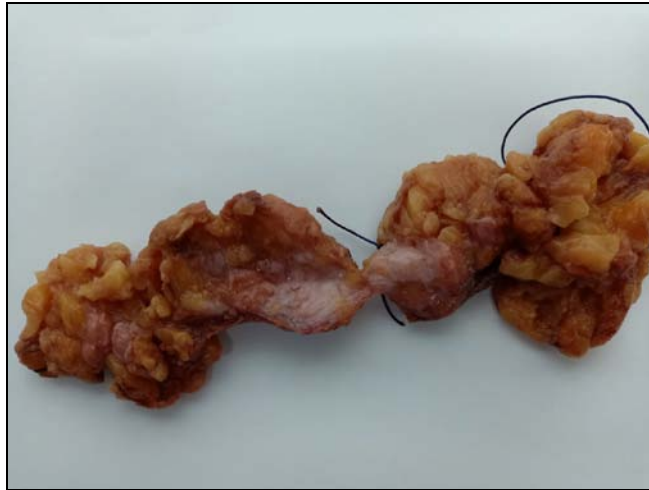


Figure 15 : Néoplasme résiduel de 5mm avec des limites macroscopiques de 3mm

- Evaluation absolue de la tumeur résiduelle dans le parenchyme mammaire et les ganglions lymphatiques par le Residuel Cancer Burden qui est mesuré sur une échelle continue dérivée des dimensions de la tumeur primaire, de la cellularité du lit tumoral et de la charge ganglionnaire axillaire.

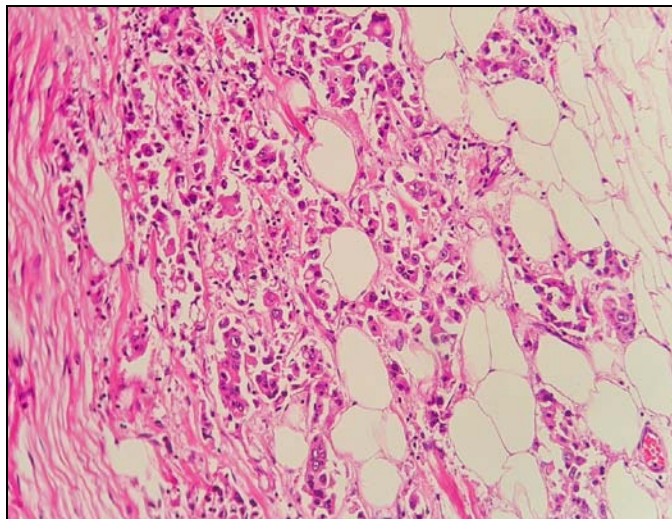


Figure 16 : Sein péri-tumoral

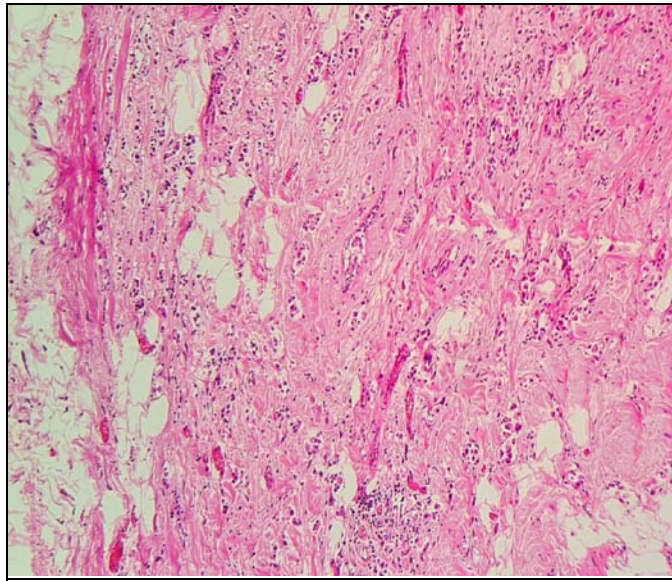


Figure 17 : Lit tumoral histologique avec des foyers de fibrose +/- elastose, des vaisseaux proéminents, dépôts d'hemosiderine et absence de structures épithéliales normales

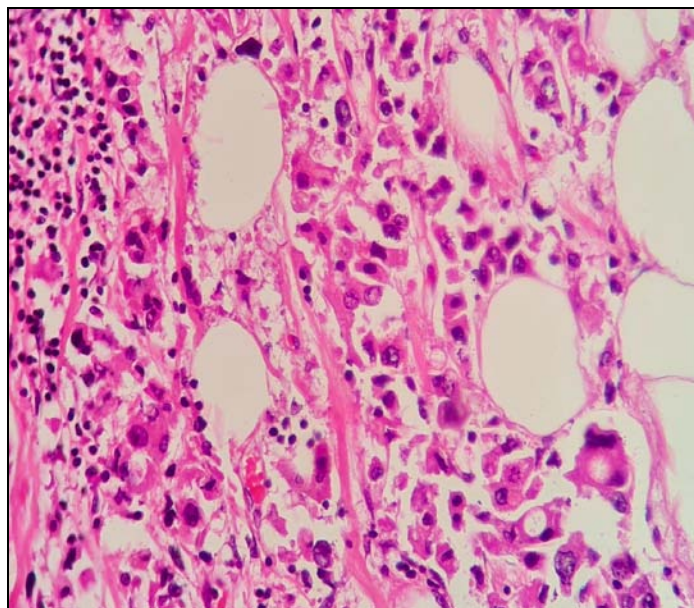


Figure 18 : Résidu tumoral avec un aspect histiocytoïde, des vacuolisations cytoplasmiques ainsi qu'une hyperchromasie nucléaire.

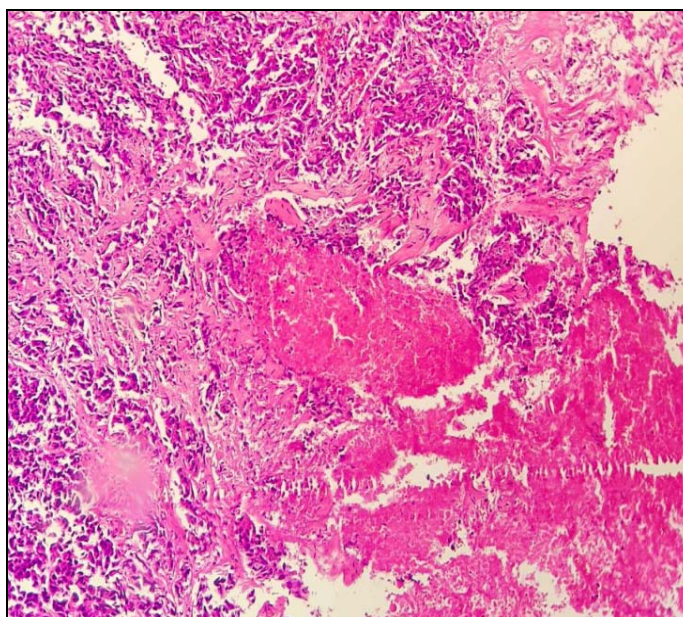


Figure 19 : Résidu tumoral

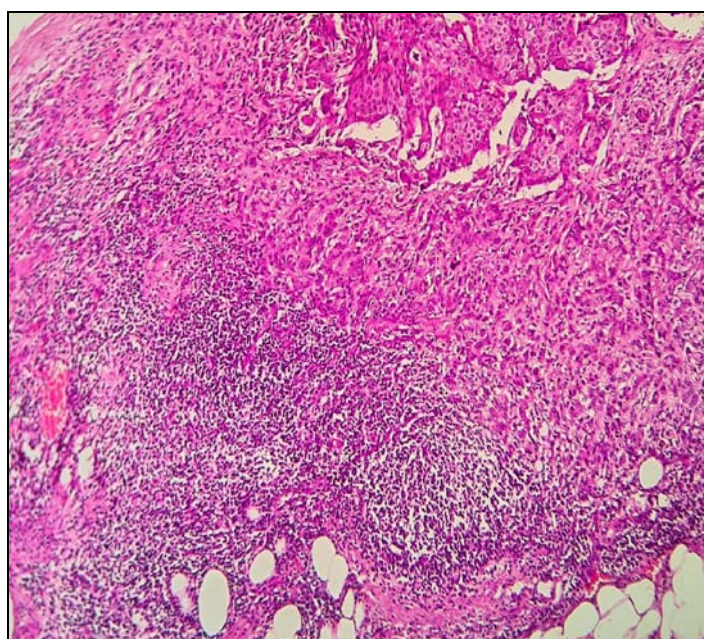


Figure 20 : Ganglion axillaire 4N+/13N

- La technique de calcul du score RCB a été simplifiée par Professeur H.RAIS à l'aide d'un video recorder, expliquant la mesure des d1 et d2 selon le nombre et la congruence des foyers tumoraux, ainsi que l'intégration des différentes variables dans le calculateur. Le résultat été comme suivant : Score RCB : 3,225 ; Classe RCB : RCB-II

<i>(1) Primary Tumor Bed</i>	
Primary Tumor Bed Area:	<input type="text" value="5"/> (mm) X <input type="text" value="5"/> (mm)
Overall Cancer Cellularity (as percentage of area):	<input type="text" value="75"/> (%)
Percentage of Cancer That Is <i>in situ</i> Disease:	<input type="text" value="0"/> (%)
<i>(2) Lymph Nodes</i>	
Number of Positive Lymph Nodes:	<input type="text" value="4"/>
Diameter of Largest Metastasis:	<input type="text" value="4"/> (mm)
<input type="button" value="Reset"/> <input type="button" value="Calculate"/>	
Residual Cancer Burden:	<input type="text" value="3.255"/>
Residual Cancer Burden Class:	<input type="text" value="RCB-II"/>

Figure 21: Calcul du score et de la classe RCB.

- La patiente a été représentée à la réunion de concertation pluridisciplinaire pour décider de sa prise e charge thérapeutique ultérieure.
- Séance question/réponse

V. Indicateurs ou critères de jugement

1. Questionnaire post intervention :

Nous avons mené une enquête finale pour évaluer l'impact de l'enseignement sur l'attitude envers l'utilisation des différentes classifications anatomopathologiques évaluant le

résidu tumorale histologique post chimiothérapie du cancer du sein, et plus particulièrement le RCB, en utilisant un questionnaire (google form) composé de 3 sections (Annexe 2) :

- Une section épidémiologique qui s'intéresse au sexe, statut professionnel, secteur d'activité... avec des questions directes.
- Une section à but d'apprécier la fréquence de traitement de la pathologie mammaire au sein des laboratoires d'anatomie pathologique et les scores d'évaluation histologique des résidus tumorales en néo adjuvant utilisés, avec des questions de type oui non, pas de possibilité de réponse neutre, il s'agit d'un choix forcé .
- Une 3^{ème} et dernière à propos du Residuel cancer Burden RCB, sa fréquence, ancienneté, utilité et difficulté d'utilisation, estimées pour mesurer l'impact de l'intervention dans la généralisation du RCB, tout en proposant des questions à choix multiples, ou fermées de type oui ou non.

2. Taux de mastectomies traitées par RCB :

Pour quantifier le degré d'adhésion à la recommandation (généralisation du Residual Cancer Burden), nous avons opté pour un critère de jugement de type indicateur d'utilisation de ressources, qui est le taux de mastectomies et tumorectomies post chimiothérapie évaluées par RCB durant la période [mars 2021 - août 2021] en comparaison avec le même taux durant la période [Septembre 2020 - Février 2021] au sein du service d'anatomie pathologique au CHU Mohammed VI de Marrakech.



RESULTATS



I. Evaluation primaire :

1. Participation :

Les participants qui ont répondu au questionnaire étaient au nombre de 83. Nous avons reçu 83 réponses, 80 étaient exploitables et répondaient aux critères d'inclusion.

Les 3 réponses exclues (3,75%) étaient incomplètes.

2. Données épidémiologiques :

2.1. Sexe/ratio :

Notre échantillon comprenait 63 femmes soit 78,3 % et 17 hommes soit 21,7%, avec un sex-ratio homme/femme de 0,26.

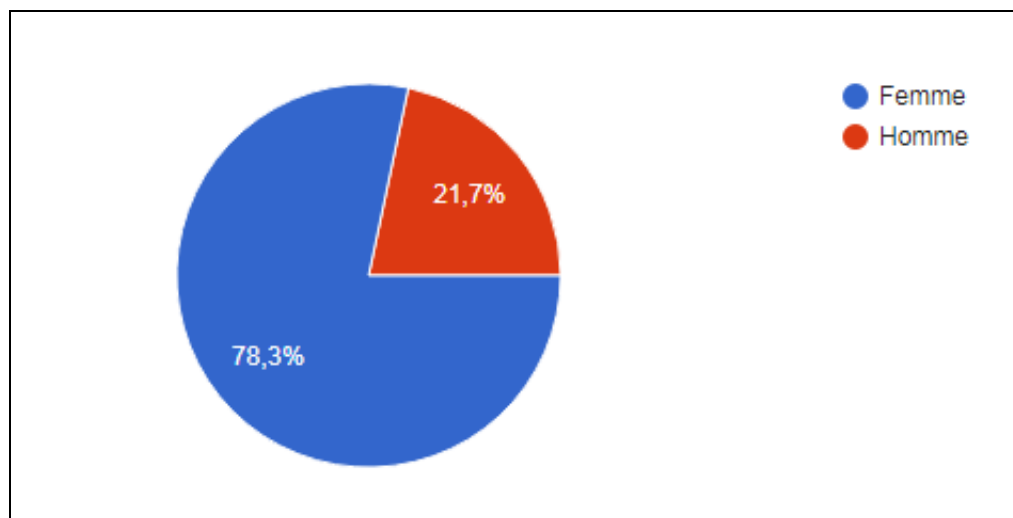


Figure 22 : Répartition en pourcentage des participants selon le sexe des participants

2.2. Statut professionnel :

Dans notre étude, l'échantillon comprenait 43 spécialistes soit 54,2 %, 12 professeurs soit 14,5% et 25 résidents soit 31,3%.

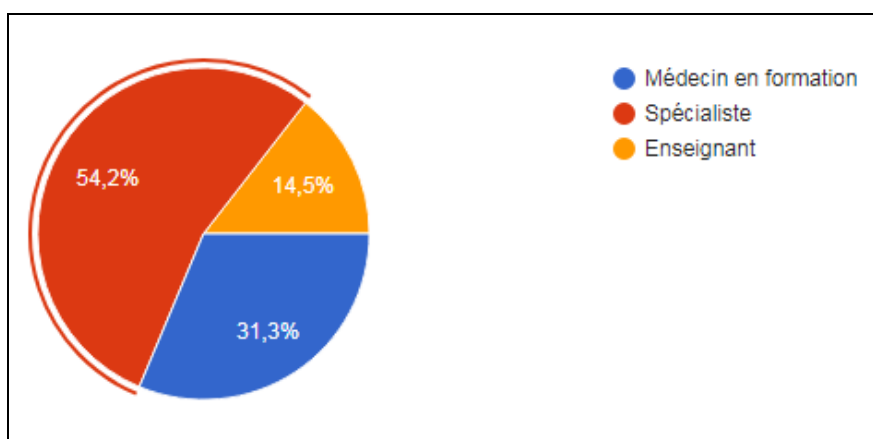


Figure 23 : Répartition en pourcentage des participants selon leur statut professionnel

2.3. Secteur de pratique :

Quarante-quatre participants exercent dans le CHU, soit 55,4% , 22 dans le secteur public soit 26,5% ainsi que 14 dans le secteur libéral soit 18,1%.

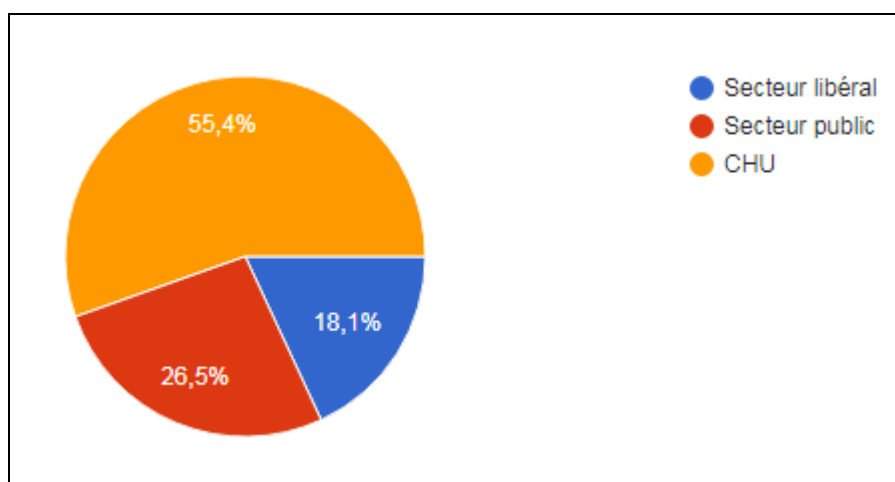


Figure 24 : Répartition en pourcentage des participants selon le lieu de pratique

3. Traitement des pièces mammaires :

Activité au laboratoire d'anatomopathologie :

Soixante dix huit personnes reçoivent de la pathologies mammaire dans leurs pratique quotidienne soit 97 ,6%, tant que 2 personnes ne la reçoivent pas, soit 2,4 de l'échantillon.

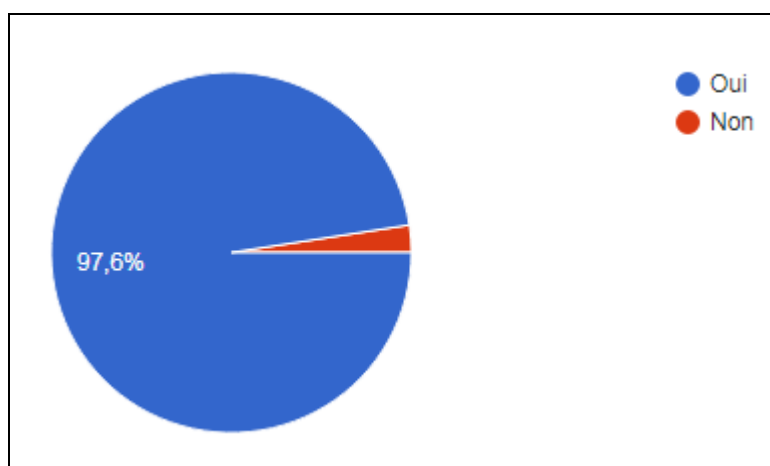


Figure 25 : Traitement de la pathologie mammaire au sein des laboratoires d'anatomie pathologique.

Trente participants affirment que le pourcentage d'activité mammaire au sein de leurs laboratoire ne dépasse pas 20%, soit 36,6%. 48 personnes ont coché l'intervalle 20% et 60%, soit 58,5%, tandis que 4 personnes soit 4,9% de l'échantillon révèlent que la pathologie mammaire constituent plus que 60% de leurs activité quotidienne.

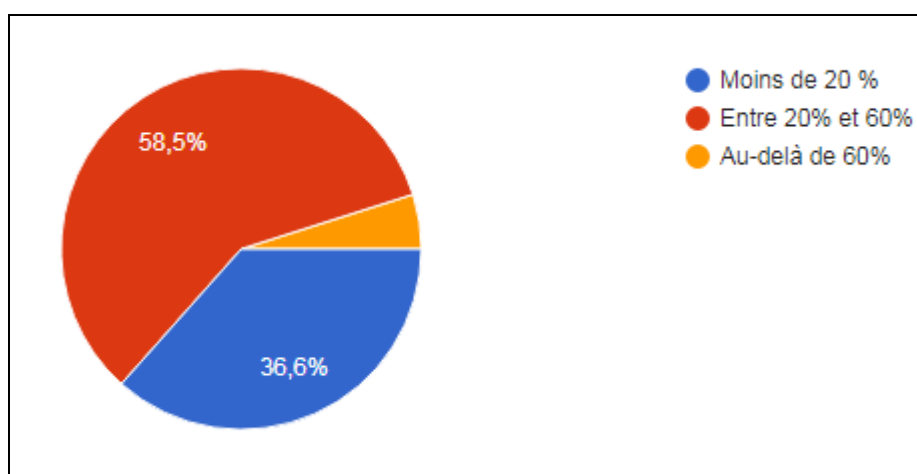


Figure 26 : Répartition en pourcentage du traitement de la pathologie mammaire par rapport à l'activité globale des laboratoires d'anatomie pathologique

Soixante quatorze participants reçoivent des pièces opératoires après chimiothérapie néo adjuvante, soit 89,2% , tandis que 9 personnes ne les reçoivent pas, soit 10,8%

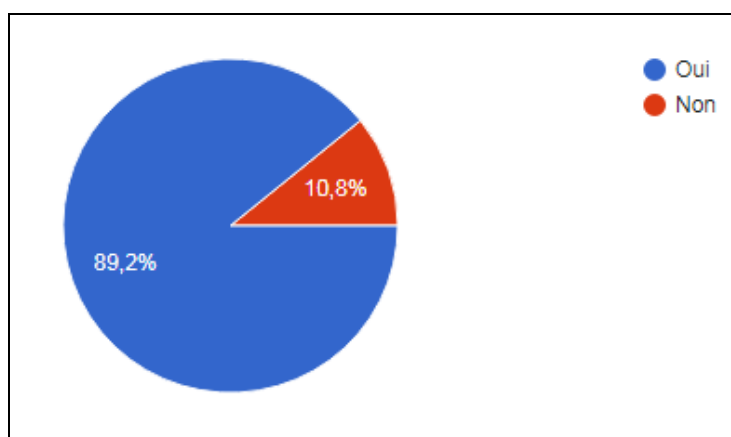


Figure 27 : traitement des pièces mammaires opératoires post chimiothérapie néoadjuvante

4. Utilisation des classifications :

4.1. Différentes classifications utilisées :

Quarante personnes utilisent la classification de Chevallier soit, 49,4% de l'échantillon total, 75 participants utilisent la classification Sataloff soit 92,6%, tandis que 40 personnes tendent à utiliser la classification AJCC ypTNM.

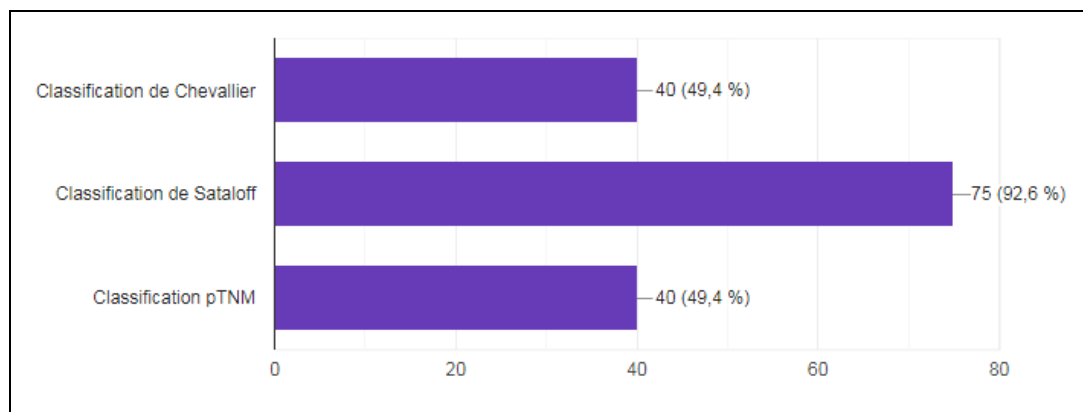


Figure 28 : Utilisation des classifications anatomopathologiques dans l'évaluation post chimiothérapie néoadjuvante.

4.2. Utilisation du Residual Cancer Burden :

Cinquante deux personnes n'utilisent pas le score RCB soit 65,4% , tandis que 28 l'utilisent, soit 34,6 % des participants.

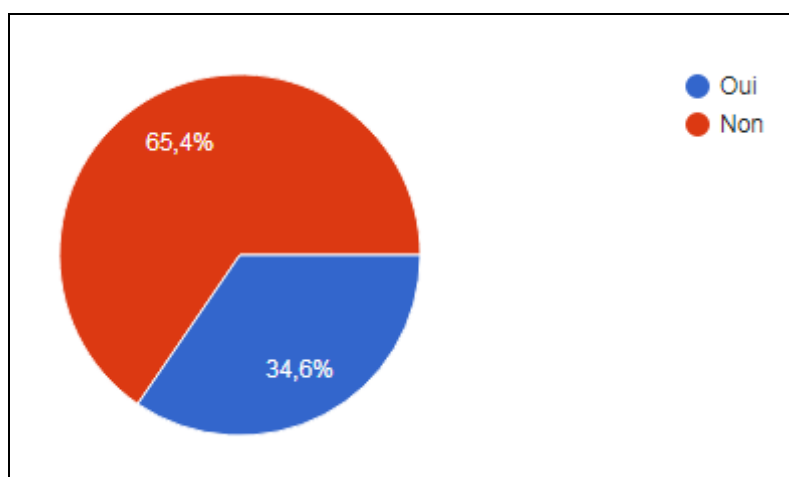


Figure 29 : Répartition en pourcentage d'utilisation du score RCB

Vingt-cinq utilisateurs du RCB s'en servent depuis quelques mois, soit 89,7%, 2 personnes depuis une année soit 6,9%, tandis qu'une depuis plus qu'une année, soit 3,4% des 28 participants qui emploient le RCB score.

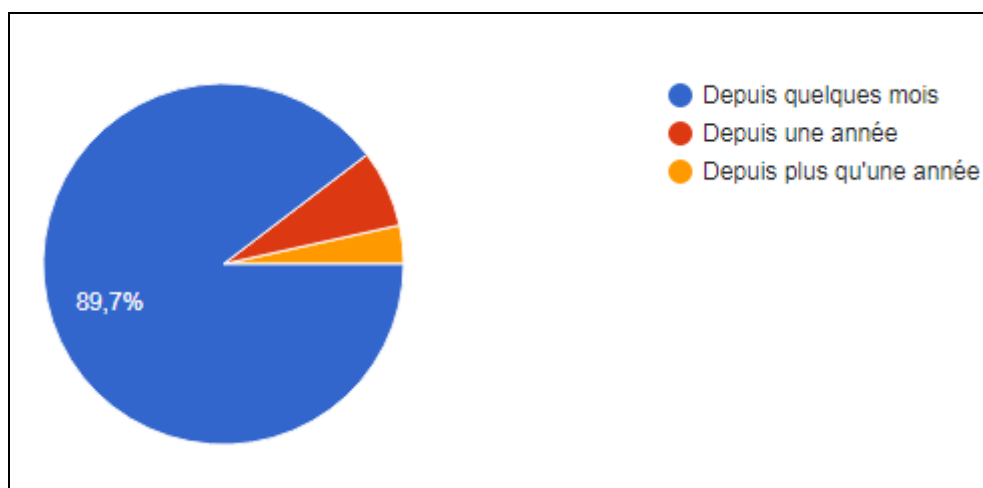


Figure 30 : Répartition en pourcentage de l'ancienneté d'utilisation du score RCB

Douze utilisateurs du RCB score s'en sont servie après la demande des oncologues radiothérapeutes soit 37,5%, 22 personnes après un congrès en anatomie pathologique, soit 68,8%, 1 après avoir lu un article, 1 après une demande des gynécologues et 1 après ce questionnaire, soit 3,1%.

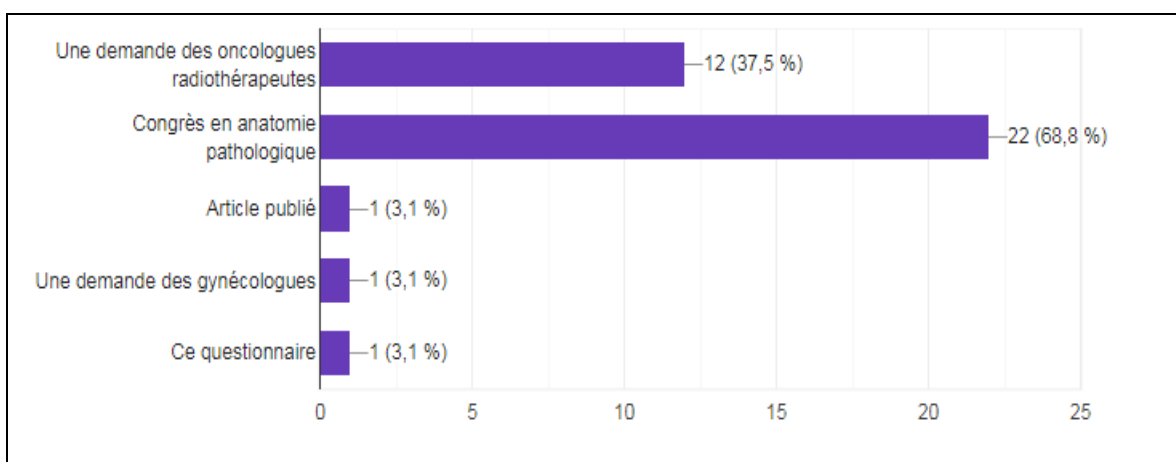


Figure 31 : Découverte de la classification Residuel Cancer Burden

Vingt-cinq personnes trouvent que l'utilisation de la classification RCB n'est plus pratique par rapport aux classifications de Chevalier et Sataloff, soit 53,2%, tandis que 22 personnes éprouvent le contraire, soit 46,8%.

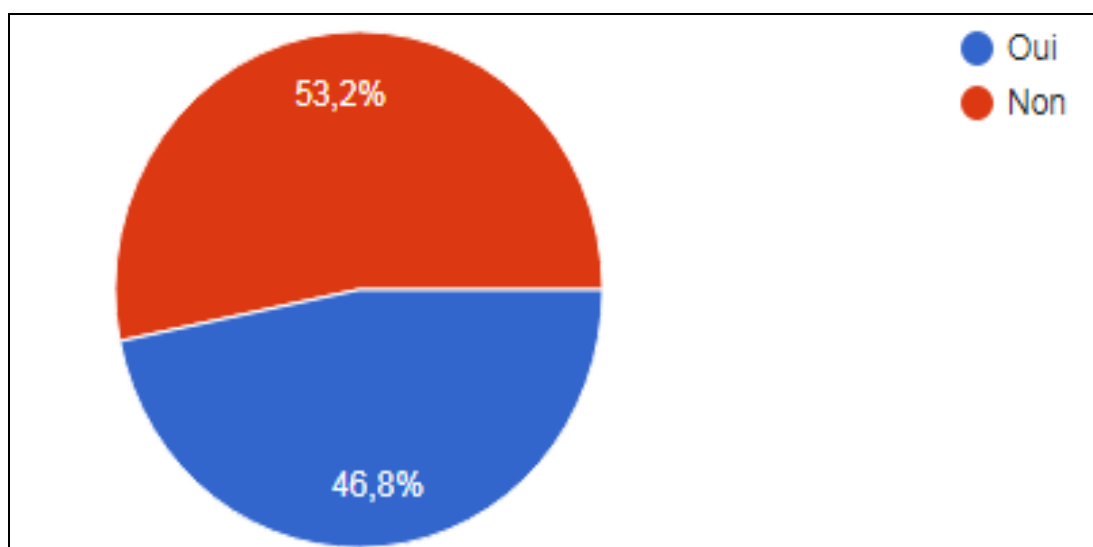


Figure 32 : Appréciation de l'aspect pratique de l'utilisation du score RCB

Quarante quatre participants trouvent que le manque de renseignements cliniques et de la taille tumorale initiale est la source de difficulté de l'évaluation du cancer du sein post CNA, soit 97,8% des répondants.

Neuf personnes sont d'avis que l'inaccessibilité à l'internet en est la cause, 20%. Une personne met la main sur l'absence de clip sur le lit tumorale et 1 trouve des cases inactives sur le calculateur comme cause, soit 2,2%.

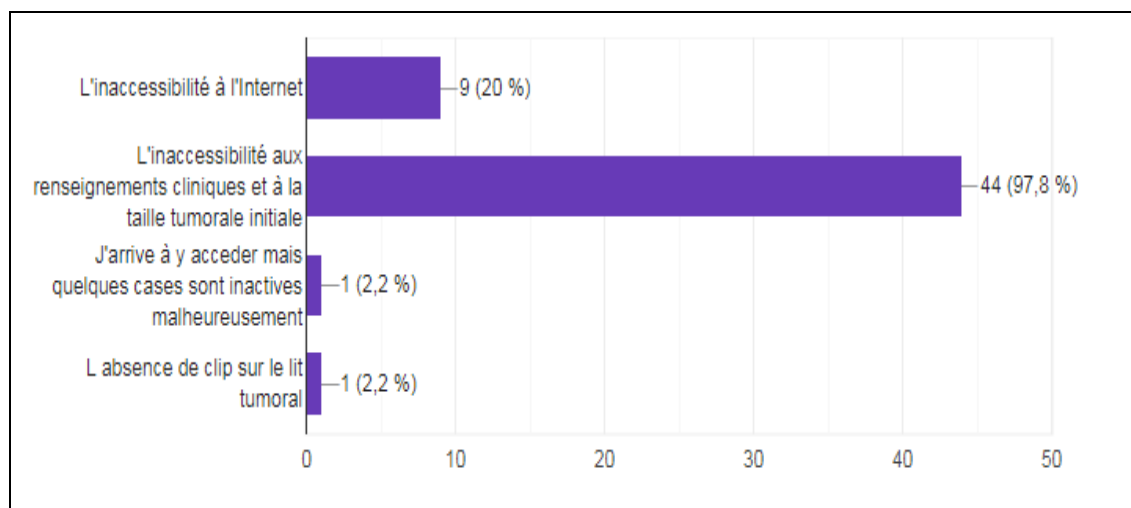


Figure 33 : Les sources de difficulté lors de l'évaluation anatomopathologique du cancer du sein post Chimiothérapie néoadjuvante.

Trente personnes estiment que le recours à la classification RCB en pratique quotidienne offrira une meilleure prise en charge thérapeutique des patientes atteintes d'un cancer du sein soit 60% des répondants, ainsi que 32 personnes que la bonne valeur pronostique est la principale répercussion de l'utilisation de ce score.

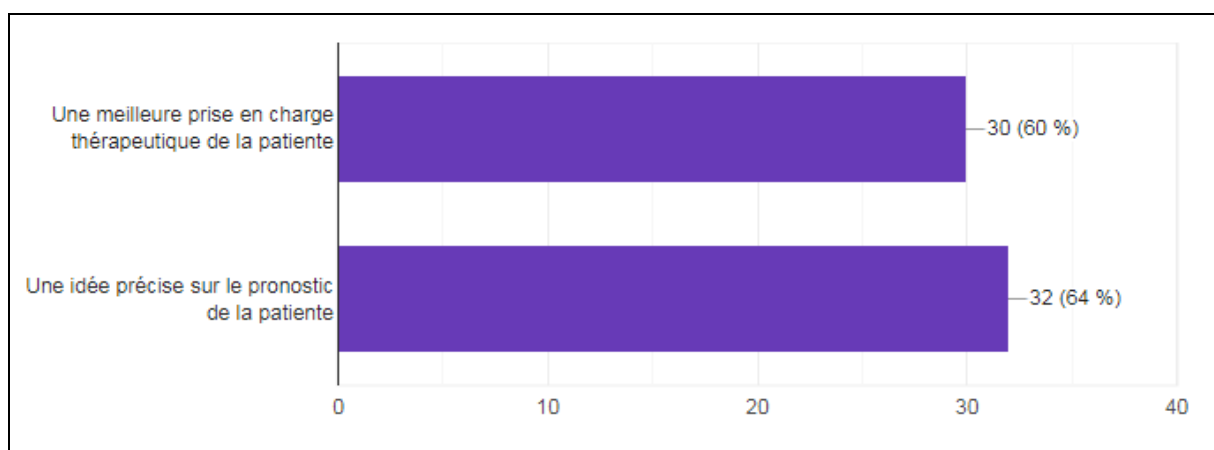


Figure 34 : Répercussion de l'utilisation du RCB en pratique quotidienne

II. Evaluation post intervention :

1. Questionnaire post intervention :

1.1. Participation :

Les participants qui ont répondu au questionnaire étaient au nombre de 27. Les 27 réponses étaient exploitables et répondaient aux critères d'inclusion.

1.2. Données épidémiologiques :

a. sexe :

Notre échantillon comprenait 18 femmes soit 33,3 % et 9 hommes soit 66,7%, avec un sex-ratio homme/femme de 0,5.

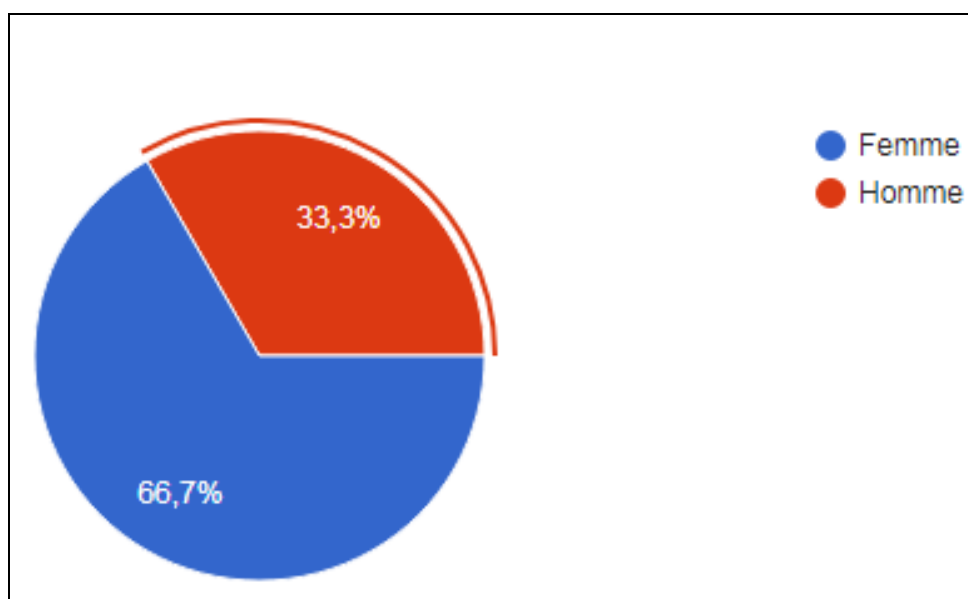


Figure 35 : Répartition en pourcentage des participants selon le sexe

b. Statut professionnel :

L'échantillon comprenait 10 spécialistes soit 40 %, 7 professeurs soit 28% et 8 résidents soit 32%.

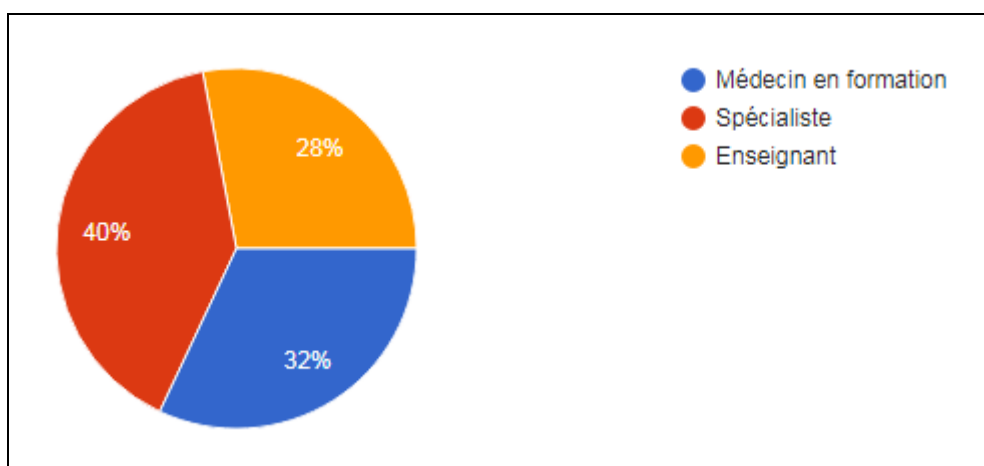


Figure 36 : Répartition en pourcentage des participants selon leur statut professionnel

c. Secteur de pratique :

Seize participants exercent dans le CHU, soit 59,3%, 5 dans le secteur public soit 18,5% ainsi que 6 dans le secteur libéral soit 22,2%.

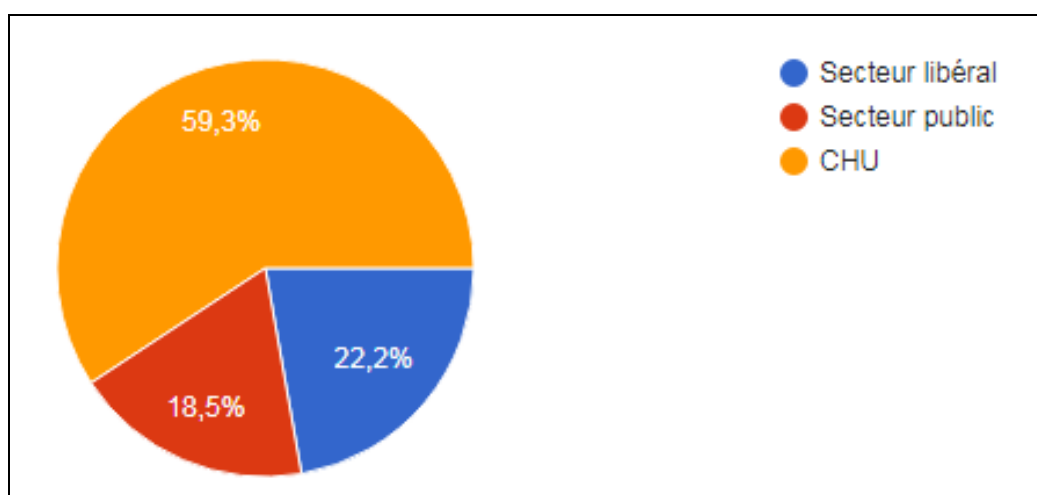


Figure 37 : Répartition en pourcentage des participants selon le lieu de pratique

1.3. Traitement des pièces mammaires :

Activité au laboratoire d'anatomie pathologique :

Vingt quatre personnes reçoivent fréquemment la pathologie mammaire dans leurs pratique quotidienne soit 88,9 %, tandis que 3 personnes la reçoivent rarement, soit 11,1 de l'échantillon.

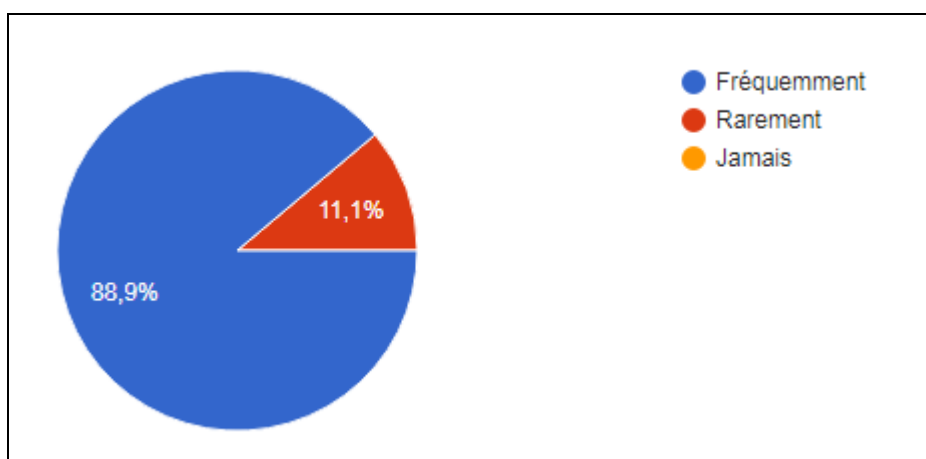


Figure 38 : Traitement de la pathologie mammaire au sein des laboratoires d'anatomie pathologique.

1.4. Utilisation des classifications :

a. Différentes classifications utilisées :

Sept personnes utilisent la classification de Chevallier soit, 25% de l'échantillon, 11 participants utilisent la classification Sataloff soit 40%, tandis que 9 personnes tendent à utiliser la classification AJCC ypTNM, soit 33%.

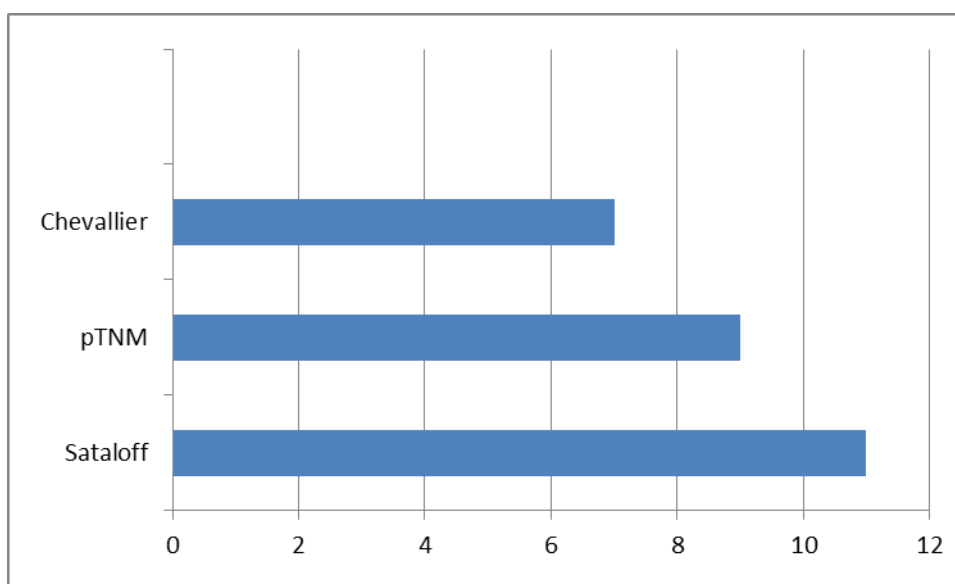


Figure 39 : Utilisation des classifications anatomopathologiques dans l'évaluation du résidu tumoral post chimiothérapie.

b. Utilisation du Residuel Cancer Burden :

Quinze personnes n'utilisent pas le score RCB soit 55,6% , tandis que 12 l'utilisent, soit 44,4 % des participants.

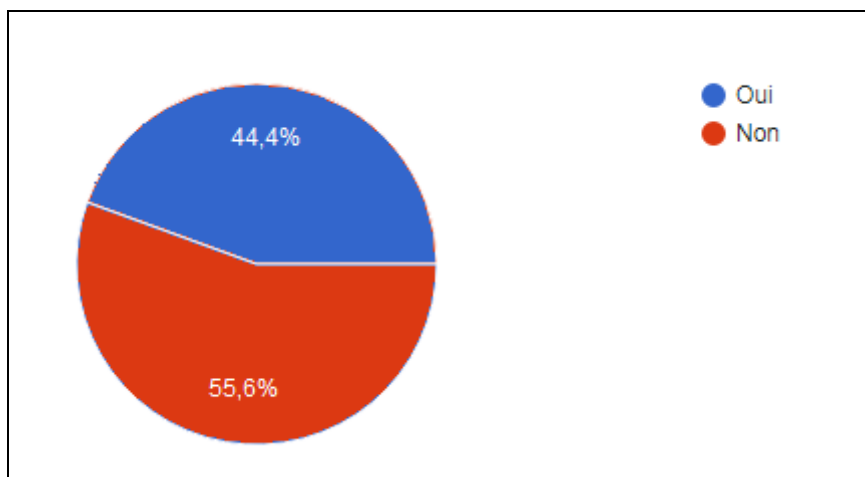


Figure 40: Répartition en pourcentage d'utilisation du score RCB

Onze utilisateurs du RCB s'en servent depuis moins d'une année, soit 91,7%, 1 personne depuis plus d'une année soit 8,3% des 12 participants qui emploient le RCB score

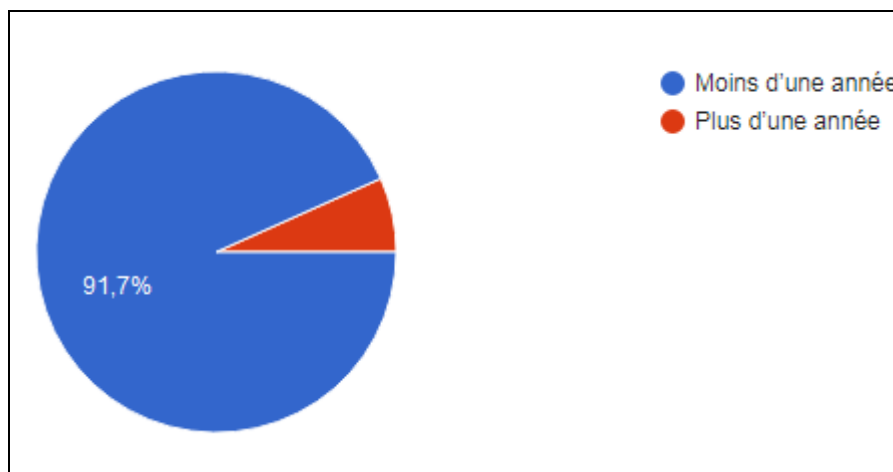


Figure 41 : Répartition en pourcentage de l'ancienneté d'utilisation du score RCB

Vingt personnes affirment qu'ils utiliseront le RCB, soit 91,7% tandis qu'une seule personne ne compte pas s'en servir.

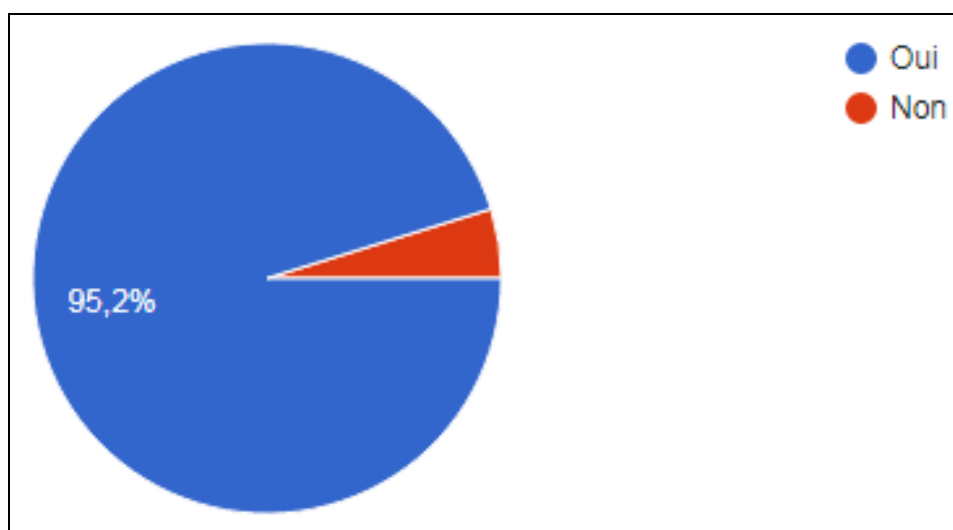


Figure 42 : Répartition en pourcentage du désir d'utilisation du score RCB après l'intervention

Vingt-quatre participants trouvent que le RCB donne une meilleure définition au pCR, 88,9%, tandis que 3 personnes éprouvent le contraire, soit 11,1 %.

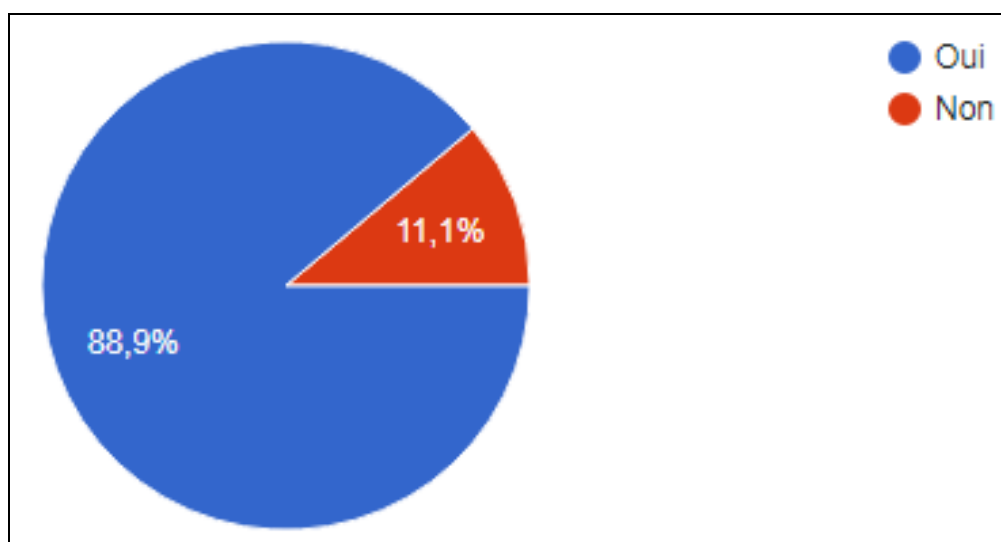


Figure 43 : Répartition en pourcentage de l'estimation de la relation RCB -définition pCR.

Vingt cinq personnes pensent que le RCB donne une quantification plus détaillée du résidu tumoral, 92,6%, en contrepartie, 2 personnes ne le pensent pas, soit 7,4%.

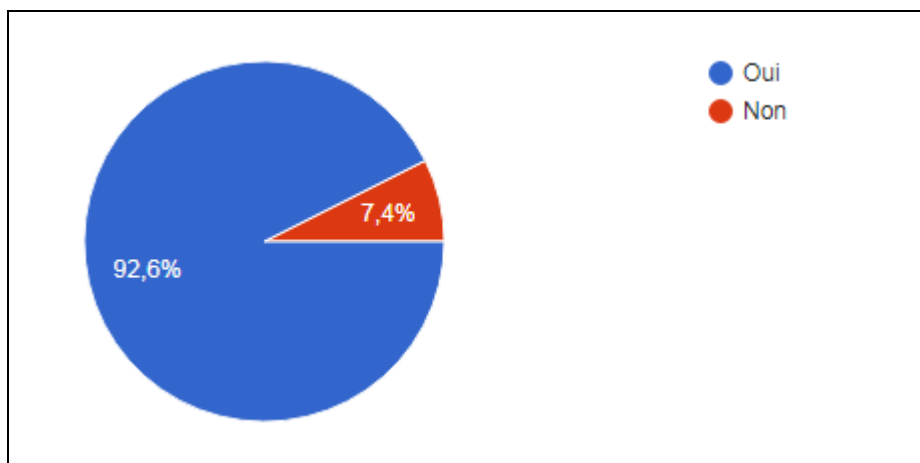


Figure 44 : Répartition en pourcentage de l'estimation de la relation RCB -quantification tumorale.

Vingt-quatre personnes pensent que le calcul du score RCB donne plus d'objectivité à l'estimation de la maladie résiduelle, soit 88,9%, tandis que 3 personnes ne le pensent pas, 11,1%.

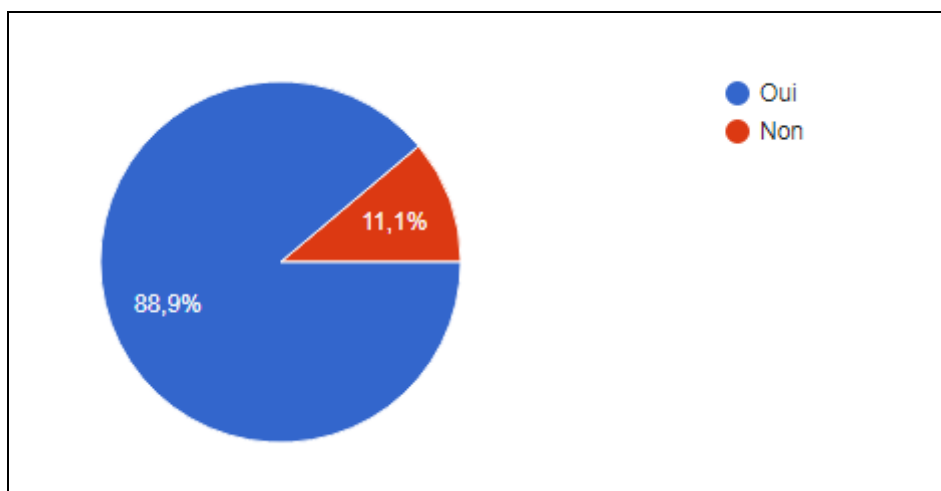


Figure 45 : Répartition en pourcentage de l'estimation de la relation RCB -objectivité de l'estimation de la maladie résiduelle.

Vingt-trois personnes estiment que le recours au RCB MD Anderson diminuera l'hétérogénéité et le manque de standardisation de la prise en charge des pièces post chimiothérapie néoadjuvante, soit 84,2%, tandis que 4 ne l'éprouvent pas, 15,8%.

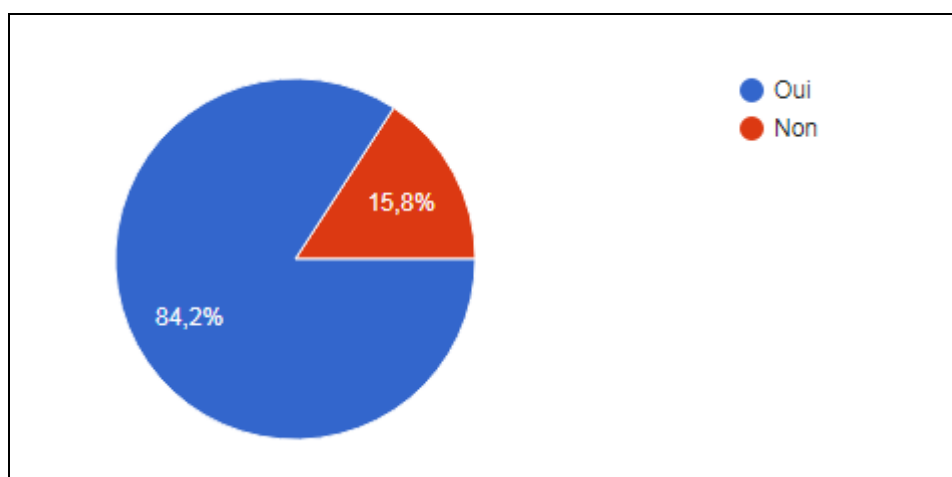


Figure 46 : Répartition en pourcentage de l'estimation de la relation RCB -standardisation de la prise en charge post CNA.

Treize participants pensent que le RCB fera objet d'un Gold standard concernant les méthodes d'évaluation anatomopathologique du cancer du sein post chimiothérapie, soit 50%, 12 pensent qu'il peut l'être , 46,2%, tandis qu'une personne ne le pense pas, 3,8%.

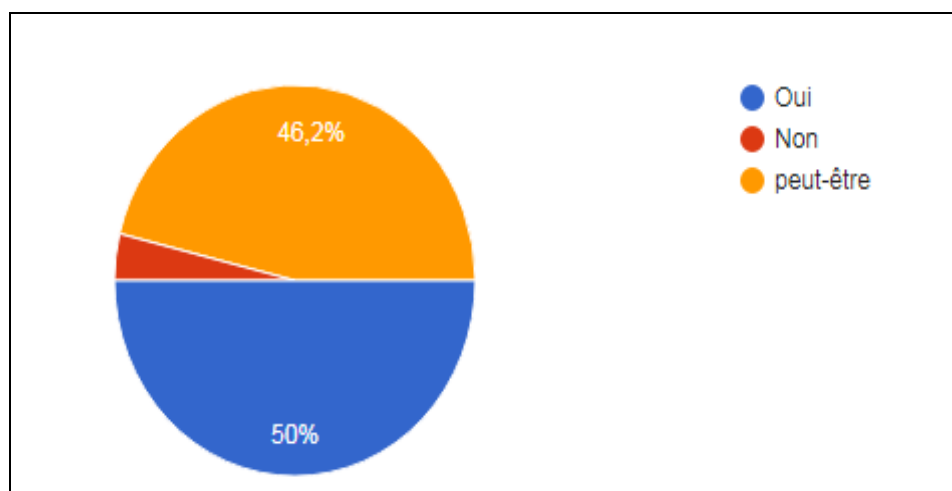


Figure 47 : Répartition en pourcentage de l'estimation du RCB en tant qu'un futur Gold standard.

Vingt participants trouvent que l'utilisation du score RCB est facile après cette formation, 74,1%, tandis que 7 personnes trouvent encore des difficultés, 25,9%.

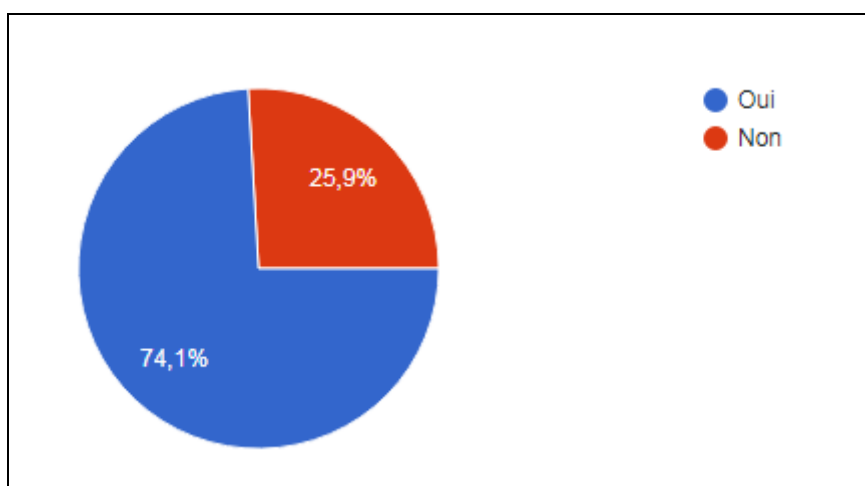


Figure 48 : Répartition en pourcentage de l'estimation de la facilité d'utilisation du RCB après l'intervention.

Vingt-deux personnes trouvent que la difficulté d'utilisation du RCB réside encore en insuffisance des renseignements cliniques, 83,3%, 4 personnes sont d'avis que l'inaccessibilité à l'internet en est la cause, 12,5% . 1 personne met la main sur la difficulté à estimer le lit tumoral microscopiquement qui n'est pas nécessairement celui identifié en macroscopie, soit 4,2%.

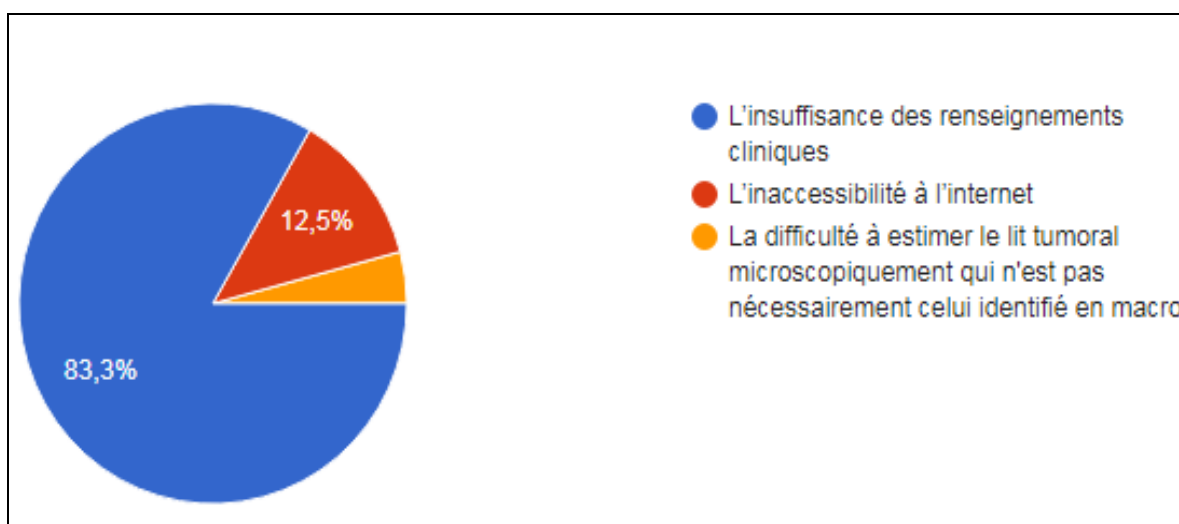


Figure 49 : Répartition en pourcentage des difficultés trouvées lors de l'utilisation du RCB après la formation.

2. Taux de mastectomies traitées par RCB :

Durant la période [Septembre 2020 - Février 2020], 26 patesy post chimiothérapie néoadjuvante ont été traitées au sein du service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI, dont 15 classifiées par le RCB, 57,6%.

Tandis que 16 mastectomies par patesy ont été traitées durant la période [mars 2021 - août 2021], dont 10 classées par le RCB, 62,5 %.

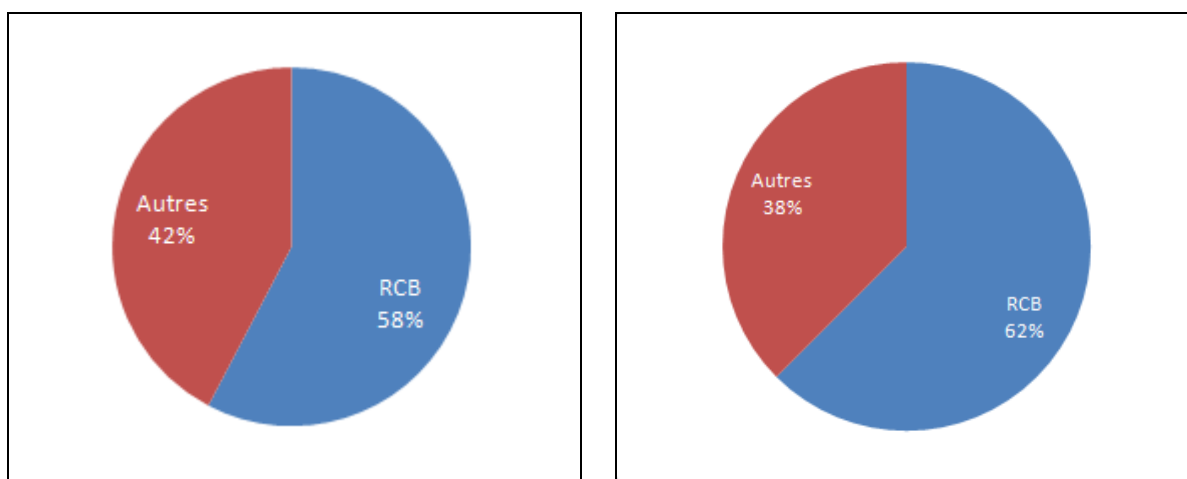


Figure 50: Répartition en pourcentage du taux de mastectomies post chimiothérapie traitées par RCB avant et après l'intervention.



DISCUSSION



I. Evaluation anatomopathologique du cancer du sein post chimiothérapie néoadjuvante :

1. Analyse de la tumeur primitive post chimiothérapie néoadjuvante :

1.1. Modifications post-thérapeutiques [10] :

La tumeur primitive subit des modifications morphologiques après traitement néoadjuvant [46] :

- Modification de la taille tumorale : il existe deux modes de réponse de la tumeur primitive à un traitement néoadjuvant, une réponse concentrique ou une réponse fragmentée. Dans ce dernier cas, les cellules tumorales peuvent être plus difficiles à retrouver, la mesure de la taille tumorale est plus complexe et les berges sont plus souvent envahies.
- Diminution de la cellularité tumorale.
- Modifications des aspects architecturaux et cytologiques, pouvant entraîner une modification du grade histopronostique : distorsion architecturale glandulaire, augmentation de la taille et vacuolisations cytoplasmiques, atypies nucléaires plus marquées (hyperchromatisme, pléomorphisme, plurinucléation, augmentation de tailles des noyaux), diminution de l'activité mitotique, cellules isolées ou en clusters parfois avec fentes de rétractions par rapport au stroma à ne pas confondre avec des images d'emboles. Les cellules carcinomateuses in situ peuvent également présenter des atypies plus marquées.
- Après traitement, une lésion tumorale peut présenter des aspects hétérogènes (zones de morphologies et de grades différents) par réponse variable au traitement.
- La présence d'emboles tumoraux intravasculaires sans lésion résiduelle par ailleurs (infiltrante ou in situ) est possible.

1.2. Données microscopiques à fournir dans le compte rendu de pathologie :

Les données minimales sont :

- Présence/absence d'un reliquat carcinomateux invasif.
- Nombre de foyers carcinomateux invasifs.
- Type histologique [47].
- Nombre de mitoses par mm²(ou pour 10 champs à grossissement \times 400, en précisant le diamètre du champ). Un nombre élevé de mitoses après traitement néoadjuvant est un critère de mauvais pronostic [48].
- Présence/absence d'emboles tumoraux intravasculaires.
- Taille du reliquat tumoral selon le TNM et selon la classification RCB en 2 dimensions
- Pourcentage de cellularité de carcinome in situ et invasif (selon la méthode utilisée pour la classification Residual Cancer Burden [RCB] du MD Anderson [classification détaillée plus loin])
- Présence/absence de remaniements post-thérapeutiques.
- Présence/absence de carcinome in situ ; pourcentage de carcinome in situ.
- Distances aux berges circonférentielles des contingents invasif et in situ.

Les données intéressantes sont :

- Grade histopronostique selon Elston et Ellis (Elston et Ellis2002) en précisant bien que celui-ci a été effectué après traitement néoadjuvant ;
- Type de réponse (concentrique, fragmentée) ;
- index de prolifération Ki67 (un index de proliférationKi67 élevé après traitement néoadjuvant est en effet un critère péjoratif) [49];
- Quantification de l'infiltrat lymphocytaire (qui est un facteur de pronostic après chimiothérapie néoadjuvante)[50] ;
- Présence/absence de nécrose.

2. Analyse des ganglions axillaires :

La réponse thérapeutique est en général similaire dans le sein et dans les ganglions [51], mais peut parfois être dissociée. La réponse ganglionnaire est un facteur pronostique important. La réponse ganglionnaire apporte en effet des informations pronostiques complémentaires à celles apportées par la réponse de la tumeur primitive, avec une survie sans récurrence augmentée et une diminution du taux de récurrence, en cas de réponse ganglionnaire [52]. Les lésions pT0/is pN0 ont donc un meilleur pronostic que les lésions seulement pT0 [53,13]. Un patient ypN+ aura un pronostic très inférieur même en cas de réponse complète dans le sein [53, 54]. Le pronostic est diminué même en cas de micro-métastases (ypN1mi) ou de cellules tumorales isolées (ypN0 (i+)) : contrairement au cas d'un patient sans traitement (où un stade pN1mi a un pronostic comparable à un stade pN0), pour un patient ayant bénéficié d'un traitement néoadjuvant, le pronostic d'un ypN1mi se rapproche plus d'un ypN1a que d'un ypN0 [55]. C'est pour cela que la définition de « réponse pathologique complète » doit obligatoirement prendre en compte le statut ganglionnaire et que la présence de cellules tumorales isolées au sein d'un ganglion après traitement ne doit pas être considérée comme une réponse pathologique complète [51,56].

Les données microscopiques minimales à fournir dans le compte rendu de pathologie:

- Nombre de ganglions examinés ;
- Nombre de ganglions positifs avec macrométastase, nombre de ganglions positifs avec micrométastase, nombre de ganglions avec cellules tumorales isolées ;
- Présence/absence de rupture capsulaire ;
- Taille de la plus grande métastase ganglionnaire ;
- Présence/absence de remaniements post-thérapeutiques.

3. Classifications d'évaluation anatomopathologique post-chimiothérapie :

Il existe aujourd'hui de multiples systèmes de classification de la réponse tumorale post chimiothérapie néoadjuvante : Chevallier, Sinn [58], Sataloff , NSABP B-18[59] , Miller-Payne [57], Smith [60] , residual cancer burden (RCB)[38], TNM selon l'AJCC [61]et l'UICC [62], etc. Certains systèmes incluent même l'étude de biomarqueurs (le« residual proliferative cancer burden (RPCB); le Preoperative endocrine prognostic index (PEPI) [63] ainsi que des données cliniques (clinical-pathologic stage estrogen grade (CPS + EG) staging sytem) [64]. Certaines classifications ont prouvé leur corrélation à la survie, mais produisent différentes estimations du risque futur[65].

3.1. American Joint Committee on Cancer System for NAC Evaluation:

Le score AJCC pour l'évaluation tumorale post chimiothérapie comporte une stadification clinique prétraitement définie par des résultats radiographiques et une classification du stade pathologique postopératoire basée sur les résultats dans le sein et les ganglions lymphatiques régionaux après résection chirurgicale lors de l'opération, avec le préfixe "y".

La catégorie pathologique de tumeur (post-traitement) est déterminée par la taille de la tumeur.

Il s'agit du foyer unique le plus important de cancer du sein invasif résiduel, avec le modificateur "m" indiquant des foyers multiples de tumeur résiduelle. Il comprend également la distance entre les plus grands foyers tumoraux, leur nombre et la mesure du plus grand foyer tumoral (sans inclure les zones de fibrose dans le lit tumoral) [11].

3.2. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Criteria System for NAC Evaluation

Selon la NSABP B-18 (the criteria of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project), la pCR est définie comme une réponse pathologique complète sans présence de cellules tumorales invasives identifiables.

pPR est définie comme une réponse pathologique partielle lorsque de petits groupes ou cellules tumorales individuelles dispersées sont trouvées dans le stroma hyalin ou desmoplastique, et pNR indique une absence de réponse pathologique, où la tumeur ne présente aucun changement. Cependant, les métastases des ganglions lymphatiques sont analysées séparément.

3.3. Miller–Payne System for NAC Evaluation

Le système Miller–Payne est une échelle à cinq points qui se base sur la réduction des cellules après le traitement, même sans diminution marquée de la taille tumorale. La perte de la cellularité observée à l'examen pathologique est associée à la réponse clinique et au pronostic. Les sites caractéristiques morphologiques spécifiques des cellules tumorales résiduelles sont la vacuolisation cytoplasmique, l'agrandissement du cytoplasme et le pléomorphisme nucléaire . Cependant, l'évaluation des ganglions lymphatiques axillaires ne fait pas partie du système de Miller– Payne. La mesure de la taille des cellules tumorales résiduelles par évaluation macroscopique ou microscopique n'est pas non plus revue dans le système.

3.4. Chevallier System

Le système Chevallier comprend un algorithme en 4 étapes pour classer la réponse dans le sein et les ganglions lymphatiques. Pour cette classification, les cas présentant un carcinome canalaire in situ résiduel sont classés en classe 2, tandis que les cas sans carcinome résiduel sont classés en classe 1.

La survie sans maladie (DFS) et la survie globale (SG) sont différentes de la catégorie de réponse partielle par rapport à la catégorie sans réponse dans l'analyse des résultats.

3.5. Sataloff Classification :

La classification de Sataloff est basée sur la réponse de la tumeur primitive et des ganglions lymphatiques. La catégorie Sataloff T–A est définie comme un "effet thérapeutique total ou quasi-total" sur la tumeur, ce qui inclut de petits foyers de carcinome invasif et les

cellules tumorales éparpillées qui représentent moins de 5 % de la surface tumorale. Cependant, le système de Sataloff ne tient pas compte de l'infiltration lymphovasculaire (ILV).

Une étude précédente a montré que les patients présentant une réponse Sataloff T-A avaient une meilleure survie à 5 ans que les autres catégories de patients.

3.6. Residual Cancer Burden for NAC Evaluation

La charge cancéreuse résiduelle est un facteur pronostique de la DFS et de la SG. parmi les cancers du sein traités par la chimiothérapie néoadjuvante. Le RCB est évalué en se basant sur six variables incluses dans la formule de calcul : le diamètre bidimensionnel du lit tumoral primitif sur la pièce réséquée, le nombre de ganglions lymphatiques positifs, le pourcentage du carcinome global (invasif et in situ), et le diamètre maximal de la plus grande métastase des ganglions lymphatiques après la NAC. Pour prédire la DFS, le système RCB est divisé en 4 catégories (RCB-0 à RCB-III)[66,67].

Tableau I : Différents systèmes pathologiques pour l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante.

Classification pathologique	Type de réponse histopathologique	Description	Référence
AJCC "y" classification	Réponse histologique complète (pCR)	L'évaluation histopathologique a confirmé l'absence de carcinome invasif dans le sein et les ganglions lymphatiques. Un carcinome in situ après traitement constitue une pCR.	[21]
	Réponse histopathologique partielle (cPR)	Par rapport à la clinique (avant le traitement), soit la catégorie T ou N diminue ou bien les catégories T et N diminuent toutes les deux, tandis que T ou N n'augmente pas, ce qui indique une réponse partielle. L'évaluation du degré de réponse partielle clinique (cPR) est mieux défini en comparant les catégories cT et cN avant traitement avec les catégories post-thérapeutiques (ycT et ycN).	
	Pas de réponse (NR)	Aucun changement apparent dans les catégories T ou N ou une augmentation de la catégorie T ou N au moment de l'évaluation pathologique, ce qui indique l'absence de réponse au traitement.	
NSABP B-18	pCR	Pas de cellules cancéreuses invasives identifiables dans le sein et les ganglions lymphatiques.	[22]
	pPR	Présence de cellules tumorales éparses, individuelles ou en petits groupes, dans un stroma hyalin ou desmoplastique.	[23]
	pNR	Les tumeurs ne présentent pas les changements énumérés ci-dessus.	
	Grade 1 (pNR)	Pas de changement ou une certaine altération des cellules malignes individuelles mais aucune réduction de la cellularité globale.	[24]
	Grade 2 (pPR)	Une perte mineure de cellules tumorales, mais une cellularité globale encore élevée: jusqu'à 30% de réduction.	
	Grade 3 (pPR)	une réduction estimée entre 30% et 90% des cellules tumorales.	
	Grade 4 (presque pPR)	Disparition marquée des cellules tumorales, de sorte qu'il ne reste que de petits groupes ou des cellules individuelles très dispersées ; perte de plus de 90 % des cellules tumorales.	
	Grade 5 (pPR)	Aucune cellule maligne n'est identifiable sur les coupes du site tumoral ; il ne reste que du stroma fibroélastique vasculaire, contenant souvent des macrophages ; un DCIS peut être présent.	

Tableau I : Différents systèmes pathologiques pour l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néo adjuvante. «Suite »

Classification pathologique	Type de réponse histopathologique	Description	Référence
Chevallier Method	Class 1 (pCR)	Disparition de toutes les tumeurs, tant à l'examen macroscopique qu'à l'examen microscopique.	[25]
	Class 2 (pCR)	Carcinome in situ présent mais pas de tumeur invasive résiduelle et ganglions lymphatiques négatifs.	
	Class 3 (pPR)	Les carcinomes invasifs présentent des modifications stromales (sclérose, fibrose).	
	Class 4 (pNR)	Peu ou pas de modifications de l'aspect de la tumeur.	
Sataloff category	Tumor-A (pCR)	Effet thérapeutique total ou quasi-total (dans ce dernier cas, les cellules dispersées représentent >5 % de la surface tumorale).	[26]
	Tumor-B (pPR)	Subjectivement >50% d'effet thérapeutique mais pas total.	
	Tumor-C (pPR)	<50% d'effet thérapeutique.	
	Tumor-D (pNR)	Pas d'effet thérapeutique évident	
	Nodes-A (pCR)	Preuve d'un effet thérapeutique, mais pas de maladie résiduelle.	
	Nodes -B	Pas de métastase ganglionnaire ou d'effet thérapeutique.	
	Nodes -C	Evidence d'un l'effet thérapeutique mais métastase axillaire toujours présente.	
	Nodes -D	Maladie métastatique viable, pas d'effet thérapeutique.	
RCB system	RCB 0	Pas de maladie résiduelle	[27]
	RCB I	Maladie résiduelle minime	
	RCB II	Maladie résiduelle modérée	
	RCB III	Maladie résiduelle extensive	

4. Comparaison des systèmes d'évaluation anatomopathologiques :

L'étude de Lee et al. 2015 [12] était la première à examiner la signification pronostique de plusieurs systèmes d'évaluation de la réponse pathologique à partir de spécimens provenant de patientes atteintes d'un cancer du sein et subissant une intervention chirurgicale.

Des différences significatives dans la distribution des valeurs de réponse en fonction des sous-types ont été trouvés. Les valeurs de Kappa ont été calculées pour chaque sous-type de tumeur pour identifier la concordance entre les différents systèmes d'évaluation de la réponse

pathologique. Les systèmes qui ont évalué la tumeur résiduelle dans le tissu mammaire et les ganglions lymphatiques (ypTNM,RCB, et residual disease in breast and nodes (RDBN)) ont montré une concordance modérée à bonne pour tous les sous-types de tumeurs. Ces trois systèmes ont également montré une concordance moyenne à modérée avec le tumor response ratio (TRR), car la taille de la tumeur résiduelle dans le sein fait également partie de l'évaluation de l'efficacité du traitement. Cependant, les valeurs de kappa pour les systèmes d'évaluation de la réponse absolue et relative étaient généralement plus faibles pour les sous-types de tumeurs HR+/HER2- et plus hautes pour les tumeurs triple-négatives. Cette différence peut être due à des différences intrinsèques dans la morphologie de ces deux types de tumeurs.

Les cancers du sein triple-négatifs ont généralement des marges poussantes et une cellularité élevée, et ont tendance à rétrécir en réponse à la chimiothérapie néoadjuvante sans grande réduction de la cellularité tumorale, Il en résulte des tumeurs plus compactes [42] . Par conséquent, une réduction de la taille est le principal indice de la réponse d'une tumeur à la chimiothérapie néoadjuvante. Ces caractéristiques des tumeurs triple-négatives peuvent expliquer pourquoi un meilleur accord entre les systèmes d'évaluation de la réponse absolue et relative dans ces cas été trouvé. A l'inverse, les tumeurs RH+/HER2- montrent généralement un modèle de croissance infiltrant et une réponse thérapeutique dans un délai relativement court, et sur une zone relativement large du lit tumoral, accompagnée d'une réduction de la cellularité. Ainsi, les tumeurs qui restent grandes mais qui présentent une cellularité globale réduite peuvent être plus fréquentes par rapport au cancer du sein triple négatif. Ces caractéristiques pourraient contribuer à des valeurs de kappa généralement plus faibles calculées pour les tumeurs RH+/HER2- entre les systèmes d'évaluation de la réponse absolue et relative.

Bien que l'évaluation absolue de la quantité de la tumeur résiduelle et l'évaluation relative des réponses au traitement (c.-à-d. en comparant les spécimens post- chimiothérapie néoadjuvante aux images ou spécimens pré- chimiothérapie néoadjuvante) permettent de prévoir des résultats cliniques similaires pour les patients atteints de tumeurs triple-négatives.

les systèmes d'évaluation absolue de la tumeur résiduelle (stade ypTNM, RCB et RDBN) ont également montré une signification pronostique. Par conséquent, les systèmes d'évaluation absolue de la réponse semblent supérieurs en termes de disponibilité pour les pathologistes et

de prédiction du pronostic des patients présentant des tumeurs triple négatives et RH+/HER2- après une chimiothérapie néoadjuvante basée sur une anthracycline avec/sans taxane. Même si le grade de Miller-Payne et le TRR ont montré une signification pronostique dans certains types de tumeurs, aucun des deux systèmes ne prend en compte le statut des ganglions lymphatiques. Cependant, plusieurs études (Corben AD, et al. [43] ; Provenzano et al. [44] ; Zhang GC et al. [45]) montrent que l'intégration du statut des ganglions lymphatiques est importante. De même, nous avons pu constater des survie différentes, même dans les tumeurs sans cellules tumorales métastatiques dans les ganglions lymphatiques, en fonction de la présence ou de l'absence d'une réponse des cellules tumorales préexistantes. La différence de survie était particulièrement significative pour les personnes atteintes d'un cancer du sein triple négatif.

En conclusion, la plupart des systèmes d'évaluation pathologique actuellement disponibles utilisés après un traitement néoadjuvant à base d'anthracycline avec/sans taxane a permis de classer efficacement les cancers du sein triple négatif en groupes présentant des pronostics différents. Les systèmes d'évaluation pathologique évaluant uniquement les tumeurs résiduelles avaient également une signification pronostique pour les tumeurs RH+/HER2-. Cependant, de nouvelles méthodes d'évaluation sont nécessaires pour évaluer efficacement les réponses pathologiques des tumeurs RH +/HER2+ et RH-/HER2+ à la chimiothérapie néoadjuvante

Tableau II : Comparaison entre les systèmes d'évaluation anatomopathologiques post chimiothérapie néoadjuvante selon Baker et al. [13]

System	Does Classification as pCR Include Response in Breast <i>Only</i> or Breast and Nodes?	Is Residual DCIS Permitted to be Classified as pCR?	Is Access to the Pre-NAST Specimen Required?
Regression of Sinn	Both	No	Yes
NSABP B-18	Breast only	Yes	No
Sataloff et al	Both (note: a minor component of residual invasive carcinoma is permitted)	Yes	Yes
Chevallier	Both	No	No
Pinder et al	Both	Yes	Yes
Residual Disease in Breast and Nodes (RDBN)	Both	Yes	No
Miller-Payne	Breast only	Yes	Yes
Residual Cancer Burden (RCB)	Both	Yes	No
AJCC ypTNM	Both	Yes	No

DCIS indicates ductal carcinoma in situ.

Tableau III : Les éléments nécessaires pour calculer le residual cancer burden et pour déterminer le stade ypTNM de la AJCC 8^{ème} édition [13].

Data Element	Residual Cancer Burden	AJCC 8th Edition
Definition of pCR	RCB-0	ypT0N0 or ypTisN0 Note: ypN0(i+) is <i>not</i> considered a pCR
Residual tumor size	Largest area containing residual invasive carcinoma (2 dimensions, measured in millimeters) If multicentric residual disease, the largest tumor bed is used to calculate RCB	Largest contiguous focus of residual viable invasive carcinoma Fibrosis secondary to treatment effect is <i>not</i> included in the measurement An explanatory note may be helpful in conveying extent of residual disease
Cellularity	Percentage of the tumor bed area containing carcinoma (including invasive, in situ, and intravascular disease) Percentage of the residual carcinoma that is in situ	Not incorporated in ypTNM
Multifocal residual disease [ie, use of "(m)" modifier]	Not incorporated in RCB calculation	Denotes the presence of multiple foci of residual tumor (analogous to the non-NAST setting)
Number of lymph nodes with metastatic tumor	Yes, required to calculate RCB	Yes, required for ypN stage
Size of lymph node metastasis	Diameter of largest metastasis, <i>including</i> fibrosis present in association with and/or between foci of metastatic tumor	Largest contiguous focus of residual viable metastatic carcinoma Fibrosis secondary to treatment effect is <i>not</i> included (ie, fibrosis adjacent to residual metastatic carcinoma and/or between foci of residual metastatic tumor)
Does <i>excision</i> of a positive lymph node pre-NAST preclude determination of RCB or ypTNM stage?	Yes	Precludes definitive assignment of ypN stage If no additional lymph nodes removed post-NAST, stage as ypNX If additional <i>positive</i> lymph nodes are removed post-NAST, provide ypN stage based on nodes evaluated post-NAST and provide comment on positive node(s) excised pre-NAST If additional lymph nodes are removed post-NAST but no metastatic disease identified, stage as ypNX with explanatory comment Breakdown of number of lymph nodes with macrometastasis vs. micrometastasis vs. ITCs is recommended
Distant metastasis	Not incorporated in RCB calculation	Regardless of response to NAST, if distant metastasis (c/pM1) is present pre-NAST, the patient remains staged as c/pM1 post-NAST

5. Residual Cancer Burden :

5.1. Généralité :

Le Residual Cancer Burden (RCB), "charge" de cancer résiduel, décrit dans l'article de W.F. Symmans et al. a été désigné par ce groupe comme la méthode à privilégier pour quantifier le résidu tumoral après traitement néo-adjuvant. Ce score est en effet un facteur pronostique indépendant et un bon facteur prédictif de la survie sans récurrence. Il permet une évaluation absolue de la tumeur résiduelle dans le parenchyme mammaire et les ganglions lymphatiques par le residual cancer burden qui est mesuré sur une échelle continue dérivée des dimensions du lit tumoral primitif, de la cellularité et de la charge ganglionnaire axillaire. Le degré de RCB représente la distribution de la maladie résiduelle et prédit indépendamment la survie sans maladie [14].

Des chercheurs du MD Anderson Cancer Center de l'Université du Texas ont rapporté les résultats d'une analyse groupée de plus de 5100 patientes atteintes d'un cancer du sein qui ont trouvé que l'indice continu et la classification de la charge résiduelle du cancer (RCB) étaient indépendamment et fortement pronostiques pour tous les phénotypes de cancer du sein [15].

Les résultats de l'étude ont été présentés par W. Fraser Symmans, MD, professeur de pathologie, lors du Symposium 2019 sur le cancer du sein de San Antonio.

Cette méta-analyse indique que l'indice RCB continu est un outil précis et fiable pour évaluer le pronostic des patientes. En outre, il a été constaté que ces résultats étaient systématiquement généralisables et pourraient aider à déterminer les plans de traitement les plus appropriés pour les patientes atteintes de tous les sous-types de cancer du sein.

La réponse pathologique complète (pCR), définie par l'exclusion de tout cancer résiduel, est un indicateur pronostique fort connu qui est utile pour la communication du risque résiduel et des plans de traitement ultérieurs pour les patientes atteintes d'un cancer du sein. De même, des études (Eltahir et al. [39] ; Bonadonna et al. [40] ; Chollet et al. réalisée au Centre Jean-Perrin [41]) ont indiqué que l'étendue de la maladie résiduelle après la chimiothérapie néoadjuvante est associée au risque de récurrence du cancer dans le futur.

Dans cette analyse, Symmans a travaillé avec une équipe de chercheurs du consortium d'essais cliniques I-SPY pour analyser les données de 12 instituts ou essais cliniques représentant plus de 5100 patientes atteintes d'un cancer du sein de six pays. MD Anderson héberge un site Web disponible gratuitement pour calculer le RCB depuis 2007. Celui-ci est largement utilisé comme ressource avec du matériel pédagogique et un calculateur pour l'indice et la catégorie du RCB. Le RCB est déterminé par des facteurs comprenant les dimensions du lit tumoral primitif; le pourcentage de cancer invasif versus in situ ; le nombre de ganglions lymphatiques métastatiques et la taille de la plus grande métastase. L'indice RCB a été classé comme suit : RCB-I (charge minimale), RCB-II (charge modérée) ou RCB-III (charge importante).

Symmans et ses collègues ont évalué les associations entre l'indice RCB continu et la survie sans événement (EFS) et la survie sans récurrence à distance (DRFS), en ajustant les différences entre les études. Ils ont également évalué l'association entre l'indice RCB et le pronostic au sein de chaque sous-type HR/HER2. Les estimations de Kaplan Meier de l'EFS et du DRFS à cinq et dix ans ont été calculées pour chaque classe RCB au sein de chaque phénotype.

Les résultats de l'analyse ont indiqué que l'indice RCB et la classification étaient un indicateur précis et cohérent du pronostic pour les quatre sous-types de cancer du sein. L'indice RCB était également étroitement associé au pronostic.

Cette analyse groupée confirme et élargit les résultats antérieurs selon lesquels l'indice RCB peut prédire le risque de récurrence du cancer du sein. Cette évaluation du risque pronostique peut être utilisée pour déterminer avec précision la progression de la maladie et éclairer le choix de traitement pour les patientes atteintes d'un cancer du sein, y compris tous les sous-types.

L'analyse des différences pronostiques par classe de RCB se sont produites dans les cinq ans dans le cancer du sein RH- mais se sont étendues à 10 ans dans le cancer du sein RH+ [15].

- **Pour RH+/HER2-, 11 % des patients ont été classés comme ayant une réponse complète pathologique (pCR) : 11 % comme RCB-I, 53 % comme RCB-II et 25 % comme RCB-III. Au suivi de 10 ans, 19 % du groupe pCR avaient une récurrence ou étaient décédés, contre 14 % du groupe RCB-I, 31 % du groupe RCB-II et 48 % du groupe RCB-III.**

- **Pour RH+/HER2+, 38 % des patients ont été classés comme ayant un pCR** : 20 % comme RCB-I, 33 % comme RCB-II et 8 % comme RCB-III. Au suivi de 10 ans, 9 % du groupe pCR avaient eu une récurrence ou étaient décédés, contre 17 % du groupe RCB-I, 36 % du groupe RCB-II et 55 % du groupe RCB- III.
- **Pour RH-/HER2+, 69 % des patients ont été classés comme ayant un pCR** : 11 % comme RCB-I, 16 % comme RCB-II et 4 % comme RCB-III. Au suivi de 10 ans, 7 % du groupe pCR avaient eu une récurrence ou étaient décédés, contre 15 % du groupe RCB-I, 37 % du groupe RCB-II et 40 % du groupe RCB- III.
- **Pour RH-/HER2-, 43 % des patients ont été classés comme ayant un pCR** : 12 % comme RCB-I, 33 % comme RCB-II et 11 % comme RCB-III. Au suivi de 10 ans, 14 % du groupe pCR avaient eu une récurrence ou étaient décédés, contre 25 % du groupe RCB-I, 39 % du groupe RCB-II et 75 % du groupe RCB- III.

Après cinq ans, les patientes RCB-I avaient une EFS légèrement inférieure à celle de la pCR dans le cancer du sein RH- et du cancer du sein RH+/HER2+, mais la même EFS que la pCR dans le cancer du sein RH+/HER2-. D'autre part, le grand nombre de patients dans cette étude a permis d'observer qu'une estimation précise du risque futur pouvait être calculée à partir de la valeur réelle de l'indice RCB calculée dans la pièce de résection chirurgicale. Cette découverte pourrait faciliter un autre pas en avant dans la précision de l'évaluation du traitement, la communication du risque résiduel et la planification du traitement pour les patientes atteintes d'un cancer du sein.

Les auteurs notent plusieurs limites à l'étude, y compris la collecte de données auprès de plusieurs institutions qui peuvent introduire une certaine variation dans les méthodes cliniques, la manipulation des échantillons et d'autres facteurs. Certaines données ont été recueillies prospectivement et d'autres rétrospectivement, un autre facteur variable.

Les centres de cancérologie ne collectent pas tous systématiquement des données sur le RCB ; cette analyse indique que le RCB est un prédicteur potentiel de récurrence dans les sous-

types de cancer du sein. « Ces résultats indiquent l'importance de mettre en œuvre le dépistage du fardeau résiduel du cancer comme outil standard pendant le traitement du cancer. La routine du RCB peut donner une idée plus précise du pronostic, de la récurrence et du meilleur traitement de chaque patient tout en créant un ensemble de données encore plus robustes pour améliorer la compréhension de la relation entre l'indice RCB et le pronostic à long terme », a déclaré Symmans [15].

Sur le site du MD Anderson Cancer Center, on accède au Residual Cancer Burden Calculator, logiciel en ligne gratuit permettant de calculer très rapidement le score RCB (et donc la classe RCB) à partir de 6 variables à renseigner: 2 grands axes du lit tumoral (en millimètres), pourcentage de carcinome global (in situ et invasif), pourcentage de carcinome in situ, nombre de ganglions positifs, et le diamètre (en millimètres) de la plus grande métastase ganglionnaire (Figure37). On y retrouve également la méthode détaillée permettant de déterminer précisément ces 6 données (description et schémas), avec notamment des grilles visuelles pour l'évaluation de la cellularité. Les 6 chiffres doivent être renseignés, sur ce site, dans les cases dédiées, puis, lorsque l'on clique sur "calculate", apparaissent:

- Le score RCB (variable continue)
- La classe RCB

Tableau IV : Description des paramètres à fournir pour calculer le score RCB

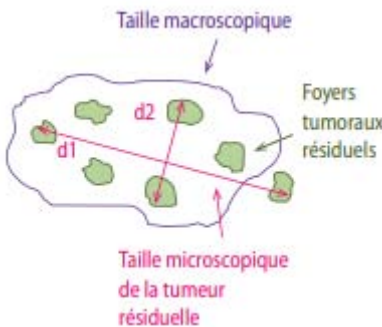
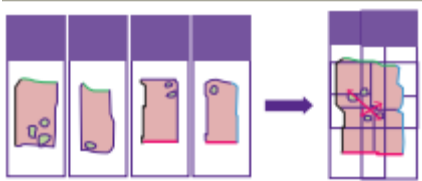
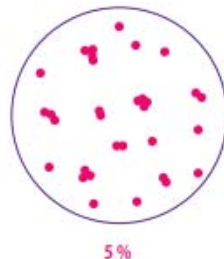
Paramètre à renseigner	Description	Méthode
"Surface du lit tumoral primitif" (d1 et d2)	<p>Il s'agit de la taille de la tumeur primitive : 2 plus grands axes de la tumeur, d1 et d2 (en mm)</p> 	<p>En cas de tumeurs multiples : dimensions de la plus grande tumeur</p>
		<p>Mesures macroscopiques corrigées par les mesures microscopiques (ces dernières primant)</p> <p>Mesure microscopique : entourer, sur les lames, les zones tumorales au feutre et reconstituer ainsi, avec l'ensemble des lames, comme un puzzle, les grands axes de la tumeur (en mm).</p> 
"Cellularité tumorale globale" (carcinome, %)	<p>Pourcentage de carcinome global (in situ et invasif) : pourcentage de surface occupée par le carcinome (in situ et invasif) par rapport à la surface tumorale totale (définie ci-dessus)</p> 	<p>S'aider des illustrations fournies sur le site : pour chaque pourcentage de cellularité, un exemple d'image pour un champ microscopique est présenté</p>
		<p>Évaluation à réaliser pour chaque champ microscopique de tumeur, puis en faire une moyenne pour chaque lame ; enfin, avec l'ensemble des lames, en faire une moyenne pour la tumeur globale</p> <p>Arrondir à 10 % près (1 %, 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, etc.)</p>
"Pourcentage de carcinome in situ" (CIS, %)	<p>Pourcentage de carcinome in situ : pourcentage de la surface occupée par le carcinome in situ par rapport à la surface totale de carcinome</p>	<p>Arrondir à 10 % près (1 %, 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, etc.)</p>
"Nombre de ganglions positifs" (LN)	<p>Nombre de ganglions (axillaires ou mammaires internes) envahis la tumeur</p>	<p>Considérer tous les ganglions positifs, quelle que soit la taille des métastases</p>
"Diamètre de la plus large métastase" (dmet)	<p>Ne mesurer que la métastase ganglionnaire la plus grande (à ne pas confondre avec la taille du ganglion) [en mm]</p>	<p>Lorsque l'identification macroscopique est possible, mesurer en macroscopie ; sinon, mesurer en microscopie</p>

Tableau V : Cas particulier du calcul du RCB[10]

	Cas particuliers	Calcul du RCB possible après traitement néoadjuvant ?	Méthode
Évolution sous traitement	Tumeurs inopérables après traitement néo-adjuvant (nécessitant, par exemple, un autre traitement complémentaire avant la chirurgie)	Non	À classer en RCB-III
	Progression tumorale au cours du traitement néoadjuvant (tumeurs ne pouvant donc être opérées)	Non	À classer en RCB-III
Exérèse d'un ganglion sentinelle avant traitement néoadjuvant	Ganglion sentinelle positif	Non	Aucune classification RCB
	Ganglion sentinelle négatif	Oui	Calcul habituel

Tableau VI : Étapes de l'analyse d'une pièce d'exérèse mammaire et d'exploration axillaire, indispensables au calcul du score RCB [10]

Étapes d'analyse	Méthode	
Macroscopie (tumoréctomie ou mastectomie)	Trancher la pièce	Mesurer ce qui est palpable ou visible (en mm)
	Mesure des 2 plus grandes dimensions (des 3, si possible) de la tumeur résiduelle ou du lit tumoral	Mesurer ce qui est palpable ou visible (en mm)
	Inclure en totalité la section tumorale la plus grande ± tissu en périphérie	Selon une "grille" avec description précise de chaque bloc (sur photographie, radiographie, schéma ou description écrite)
	En cas de tumeur trop volumineuse (> 5 cm)	Prélever au moins 5 blocs de tumeur
Macroscopie de l'exploration ganglionnaire axillaire	Compter le nombre de ganglions individualisés	
	En cas de ganglions macroscopiquement envahis, mesurer la taille macroscopique de la plus grande métastase	En mm
Microscopie de la tumeur primitive	Mesurer la taille en microscopie	Entourer, sur les lames, les zones tumorales au feutre et reconstituer ainsi, avec l'ensemble des lames, comme un puzzle, les grands axes de la tumeur (en mm)
	Estimer le pourcentage de carcinome global, puis de carcinome in situ	Pourcentage par champ, puis par lame; enfin, pour la surface totale (moyenne)
Microscopie des ganglions axillaires	Compter le nombre de ganglions envahis	
	Mesurer la taille microscopique de la plus grande métastase ou confirmer la mesure de la taille en macroscopie	En mm

5.2. Méthode de calcul :

Mathématiquement parlant, c'est une fonction continue avec 6 variables qui d'intègrent dans la formule suivante [38] :

$$RCB = 1,4 (\text{finv.dprim})_{0,17} + [4(1-0,75LN)\text{dmet}]_{0,17}$$

Tel que :

- ❖ dprim= $\sqrt{d1.d2}$ (d1d2 : dimensions du lit tumoral primaire)
- ❖ finv= fraction de cellularité du carcinome invasif
- ❖ dmet= taille de la plus large métastase ganglionnaire
- ❖ N= nombre des ganglions lymphatiques positifs

Residual Cancer Burden Calculator

*Values must be entered into all fields for the calculation results to be accurate.

(1) Primary Tumor Bed

Primary Tumor Bed Area:	<input type="text"/>	(mm) X	<input type="text"/>	(mm)
Overall Cancer Cellularity (as percentage of area):	<input type="text"/>	(%)		
Percentage of Cancer That Is <i>in situ</i> Disease:	<input type="text"/>	(%)		

(2) Lymph Nodes

Number of Positive Lymph Nodes:	<input type="text"/>	
Diameter of Largest Metastasis:	<input type="text"/>	(mm)

Figure 51: Interface du calculateur RCB, disponible sur le site web <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>

5.3. RCB et biomarqueurs :

a. RH et HER2 :

Dans un contexte néoadjuvant, ces statuts ont toujours été déterminés sur biopsie préthérapeutique. Cependant, même si le statut RH ou HER2 [36] est le plus souvent le même avant et après traitement néoadjuvant, celui-ci peut parfois être modifié. Cette différence peut être liée [10] à :

- Un problème technique, d'interprétation ou d'échantillonnage. C'est pour cela qu'en cas de discordance entre pré et post traitement il pourra être utile de retester ces statuts sur biopsie préthérapeutique ;
- Un problème d'hétérogénéité intratumorale ;
- Des changements induits par le traitement, par exemple, le statut HER2 qui est en général stable peut parfois devenir négatif après traitement par trastuzumab, et les RP sont souvent perdus après traitement par inhibiteurs de l'aromatase, mais pas après tamoxifène.

En cas de reliquat tumoral infiltrant important (RCB-III) après traitement néoadjuvant quel que soit le phénotype initial sur biopsie, il est indispensable de retester les RH et HER2 sur la pièce opératoire (le changement de statut d'un de ces marqueurs pouvant en effet entraîner une modification thérapeutique). En cas de reliquat tumoral moins important (RCB-I/II) la vérification du statut RH/HER2 est laissée à l'appréciation du pathologiste et du clinicien.

b. Ki67 :

Il a été montré que l'index de prolifération Ki67 après traitement néoadjuvant (chimiothérapie ou hormonothérapie) était un marqueur pronostique [34,35], associé à une survie prolongée en cas d'index bas et survie diminuée en cas d'index haut. L'addition de l'index de prolifération Ki67 au score RCB permet d'évaluer le pronostic. Ce binôme (appelé « residual proliferative cancer burden ») apporterait plus d'information sur le pronostic que le Ki67 seul ou le RCB seul. Ce biomarqueur additionnel n'est bien sûr pas obligatoire à l'heure actuelle.

II. Discussion des résultats :

1. Questionnaires avant et après l'intervention :

1.1. Particularités de la population interrogée :

Dans notre étude nous avons pu inclure 80 participants de la population cible, seuls 27 ont pu assister à l'intervention et répondre au 2^{ème} questionnaire, ce taux de couverture est relativement faible comparant à ce qui a été prévu.

La répartition selon le sexe dans notre étude, a montré une nette prédominance féminine, avec un taux de 78%. L'inversement du sex-ratio observé suit la tendance mondiale de féminisation de la profession médicale, les femmes représentent maintenant une proportion importante et croissante des médecins dans de nombreux pays [37].

1.2. Traitement de la pathologie mammaire :

La majorité des participants a confirmé avoir reçu des résidus mammaires, dont plus de 64% indiquent un pourcentage supérieur à 20% de l'activité globale du laboratoire. 82% de ces pièces sont en post chimiothérapie néoadjuvante. Du point de vue épidémiologique, les cancers du sein sont fréquents dans notre pays. Ces chiffres bien que représentatifs à l'échelle nationale, la fréquence du cancer du sein chez nous reste très inférieur à celle des pays industrialisés (58083 nouveaux cas en France en 2020 avec une incidence de 12,4%)[16] .

1.3. Utilisation des classifications :

92,6%, participants utilisent la classification de Sataloff, 49,4% des participants utilisent la classification de chevalier, tandis que 49% des personnes tendent à utiliser la classification AJCC yTNM. Cet ordre décroissant d'utilisation des classifications anatomopathologiques du cancer du sein post chimiothérapie néoadjuvante est le même rapporté par Maran-Gonzalez et al (2019)[28] dans les recommandations du GEPICS, à propos des classifications les plus utilisées en France.

Dans la littérature [29] on note aussi l'utilisation d'autres systèmes d'évaluation, tels que Feldman 1986 [30], Viens 1998 [31], Honkoop 1998 [32], Aberdeen (Costa 1999)[33], moins utilisés par les sociétés francophones et abandonnés au fil du temps.

Cependant, les sociétés anglophones semblent abandonner Sataloff et Chevallier depuis longtemps, et se basent sur le ypTNM 8^{ème} édition (2017) et sur le RCB.

1.4. Utilisation du Résiduel cancer Burden :

- Dans notre étude, on a constaté que seuls 34,6 % des participants utilisent le RCB, dont la majorité (89,7%) depuis moins d'une année.

Notre étude montre un manque/retard d'adhésion aux recommandations internationales.

Le RCB a été décrit pour la première fois par Symmans et al. [38] (American Society of Clinical Oncology) en 2007, après avoir examiné les lames et les rapports pathologiques de 382 patients appartenant à deux cohortes de traitement différentes : séquentiel de paclitaxel (T) puis de fluorouracile, doxorubicine et cyclophosphamide (FAC) chez 241; et un seul régime de FAC chez 141 patients. Le résiduel du (RCB) a été calculée comme un indice continu combinant les mesures pathologiques de la tumeur primaire (taille et cellularité) et des métastases ganglionnaires (nombre et taille) pour prédire la survie sans rechute à distance (DRFS) dans un modèle multi varié de Cox.

Le RCB était un facteur pronostique indépendant dans un modèle multi varié qui incluait l'âge, le stade clinique avant traitement, le statut des récepteurs hormonaux, l'hormonothérapie et la réponse pathologique (réponse pathologique complète pCR) contre maladie résiduelle [RD]. Une RD minimale (RCB-I) chez 17 % des patients avait le même pronostic qu'une RCP (RCB-0). RD étendu (RCB-III) chez 13% des patients était associé à un mauvais pronostic, indépendamment du statut des récepteurs hormonaux, de l'hormonothérapie adjuvante ou du stade pathologique de la maladie résiduelle selon l'American Joint Committee on Cancer de la maladie résiduelle. Le

caractère généralisable du RCB pour le pronostic de la rechute à distance a été confirmé dans la cohorte de validation traitée par FAC.

Le RCB déterminé à partir de matériel pathologique de routine représentait la distribution de la RD, était un prédicteur significatif de la DRFS et pouvait être utilisé pour définir des catégories de réponse quasi-complète et résistantes à la chimiothérapie.

Ainsi, en 2015, l'étude de Provenzano et al. [68] a validé le RCB en étant le système à privilégier pour l'évaluation après la chimiothérapie néoadjuvante, en recommandant le suivant :

Les rapports pathologiques de maladie résiduelle après une chimiothérapie néoadjuvante et/ou une thérapie ciblée dans les essais cliniques devraient inclure les informations suivantes :

- Réponse pathologique complète ou maladie résiduelle. Cette information doit décrire séparément la présence ou non d'un cancer invasif résiduel dans le sein, et le statut pathologique des des ganglions lymphatiques régionaux.
- Le RCB est la méthode privilégiée pour une quantification plus détaillée de la maladie résiduelle. Le rapport doit fournir les dimensions finales de la tumeur résiduelle, la cellularité du cancer dans le lit tumoral et le pourcentage de la composante carcinomateuse in situ dans ce cancer, ainsi que le nombre de ganglions positifs et la taille de la plus grande métastase, ainsi que le score et la classe RCB.
- Stade ypTN : Le rapport doit indiquer séparément les stades ypT et ypN et le pathologiste doit utiliser l'édition la plus récente de l'American Joint l'American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control lors de l'évaluation de la taille de la tumeur après une chimiothérapie néoadjuvante.

37,5% des participants déclarent que l'utilisation du RCB a été incitée par la demande des oncologues. L'étude de Symmans et al. a été repartagée sur the ASCO Post en 2020 par Caroline Helwick, La cellularité / densité de la maladie résiduelle conditionnent le traitement et le pronostic des patientes, car pour tous les sous-types, la charge cancéreuse résiduelle est liée de manière cohérente au résultat à long terme.

Tandis que 68,8% déclarent que l'utilisation du RCB a été incitée par un congrès d'anatomopathologie.

The European Congress of Pathology rapporte l'importance du (RCB) qui est un marqueur important pour les patientes atteintes d'un carcinome mammaire traité par chimiothérapie néoadjuvante (NACT) lors de sa 31ème édition par H.Lee et al. [12] Ainsi que Le GEPFICS (Maran-Gonzales et al. 2019) qui considère le RCB comme la méthode à privilégier pour quantifier le résidu tumoral après traitement néoadjuvant. C'est donc la classification actuellement la plus recommandée dans les essais thérapeutiques, y compris en France [17].

En accord avec les recommandations internationales et la pratique pour les essais cliniques, le GEPFICS recommande également d'évaluer la réponse plutôt selon la classification de RCB. Les deux classifications recommandées par le GEPFICS sont donc la classification de RCB et la classification ypTNM.

- 88% des participants trouvent que le RCB offre une meilleure définition à la réponse pathologique complète, ce qui est conforme aux données de la littérature. L'étude de Fumagalli et al. (2012) [18] a essayé de proposer un langage commun en termes de cancer du sein après un traitement néoadjuvant. Cette dernière rapporte, selon Rouzier R et al. (2002), que lorsqu'aucun cancer invasif résiduel n'était détecté dans le sein, le nombre de ganglions lymphatiques axillaires impliqués était inversement corrélé à la survie et, à l'inverse, les patientes qui sont passées à un statut ganglionnaire négatif après le traitement avaient une excellente survie, même si une maladie résiduelle était présente dans le sein.

Ceci explique les recommandations de définir la pCR comme l'absence de cancer invasif résiduel dans le sein et les ganglions lymphatiques. Ce qui est conforme au RCB.

- 92,6% des participants pensent que le RCB donne une quantification plus détaillée au résidu tumoral, ainsi que 88,9% affirment que ce dernier offre plus d'objectivité à l'estimation de la maladie résiduelle.

Selon Symmans et al, Les quatre paramètres de la tumeur résiduelle (dprim, finv, LN, et dmet) étaient individuellement associés à un risque significativement plus élevé de rechute ($P < .001$) après la chimiothérapie dans les analyses de régression de Cox univariées et ont conservé leur importance en tant que prédicteurs indépendants dans le modèle de régression de Cox multivarié à effets principaux. Afin de calculer un indice unique de RCB, ils ont d'abord combiné les covariables en termes de mesure du RCB dans le lit tumorale primitif ($RCB_{prim} = finv \cdot d_{prim}$) et dans les métastases régionales ($RCB_{met} = 4(1 - 0,75 \ln)$).

Ceci dévoile que les mesures RCB fournissent un paramètre continu de réponse, de sorte que toutes les variables contribuent à l'analyse.

- 84,2% des participants voient que le RCB standardisera l'évaluation anatomopathologiques post chimiothérapie néoadjuvante du cancer du sein, ainsi que 50% pensent qu'il fera objet d'un futur Gold standard et 46% pensent qu'il peut l'être.

Provenzano et al. [68] avisent que Les changements histopathologiques post-traitement systémique néoadjuvant sont complexes, et un examen systématique et attentif de l'échantillon est nécessaire pour un diagnostic précis et pour le suivi du traitement. Pour que la réponse pathologique complète soit utilisée comme indicateur de réponse aux nouvelles thérapies, il est essentiel d'avoir une méthode standardisée de mesure de la maladie résiduelle. Des recommandations ont été conçues spécifiquement pour le contexte des essais cliniques, qui incluent l'analyse du lit tumoral (la cellularité, la taille) ainsi que l'analyse des ganglions, –dont le RCB a fait preuve d'excellence selon les essais cliniques – doivent être intégrées de manière facultative dans la pratique de routine car, la standardisation est plus efficace lorsqu'elle est appliquée uniformément.

Cette normalisation améliorera les connaissances et la capacité de comparer les résultats.

- Le pourcentage des non utilisateurs du RCB a passé de 55,6% à 95,2% de personnes désirant s'en servir après la formation.

Ainsi que 53,2 % des participants éprouvaient des difficultés au calcul du RCB, Ce pourcentage a diminué à 25,9%. Ces chiffres montrent l'impact de l'enseignement sur le changement des attitudes des pathologistes envers l'utilisation des systèmes d'évaluation et l'adhésion au RCB.

Sur un review d'études partagé par The Cochrane Collaboration, à propos de l'effet des réunions et des ateliers de formation continue sur la pratique et les résultats des soins de santé [69], l'étude Bloom (2005) [70] affirme que l'éducation interactive était plus efficace que l'enseignement didactique, qui semblait avoir peu ou pas d'effet sur la pratique professionnelle.

L'enseignement mixte interactif et didactique était le plus efficace. Dans le contexte de cette revue, cela suggère que si l'éducation didactique peut changer la pratique professionnelle, mais les réunions éducatives ou workshops qui sont partiellement ou largement interactives, sont plus efficaces.

Plusieurs facteurs explicatifs ont été explorés, qui pourraient contribuer à expliquer les variations de l'impact des réunions éducatives sur la pratique professionnelle sont la proportion de professionnels du public cible qui assistent aux réunions, la complexité du comportement ciblé, ainsi que l'importance du résultat visé.

Il est logique que les personnes qui ne participent pas aux réunions éducatives n'en bénéficient pas et que, par conséquent, l'impact sur la pratique professionnelle diminue ainsi que la proportion de personnes du public cible qui assiste aux réunions. Seulement 54% des études incluses avaient un taux de participation de 80 % ou plus.

Les professionnels de la santé peuvent choisir des activités de formation continue dans des domaines dans lesquels ils sont intéressés et, par conséquent, déjà performants.

Pour cette raison, l'impact sur ceux qui n'ont pas participé à l'activité pourrait potentiellement être plus important que sur ceux qui y ont participé, comme a rapporté l'étude

(Sibley 1982)[71]. Ainsi, ceux qui planifient des réunions éducatives peuvent envisager des stratégies visant à augmenter la participation, en particulier parmi ceux qui pourraient ne pas choisir d'y assister en raison de leurs intérêts antérieurs, afin d'augmenter l'impact potentiel sur les pratiques ciblées.

Nous n'avons trouvé que deux études comparant l'impact des réunions pédagogiques et d'autres interventions sur la pratique professionnelle.

Ces études ont montré que les réunions éducatives seules étaient moins efficaces que l'enseignement classique, (Dietrich 1992 [72]; Figueiras 2001[73]), mais aucune conclusion définitive ne peut être tirée quant à l'efficacité des réunions éducatives par rapport à d'autres interventions sur la base de ces résultats.

Cependant, aucune étude quasi expérimentale sur la standardisation des méthodes d'évaluation anatomopathologique du cancer du sein post chimiothérapie néoadjuvante, n'a été décrite dans la littérature.

2. Taux de mastectomies traitées par le RCB :

Le taux de patey post chimiothérapie néoadjuvante a grimpé de 57,6% à 62,5%.

D'autres études de la sensibilisation à l'éducation (O'Brien 2007 [74] ; Jamtvedt 2006 [75]) ont utilisé des méthodes similaires à la nôtre.

Le RD (risk difference) médian ajusté pour la pratique professionnelle pour la sensibilisation à l'éducation rapporté par les études précédentes, par rapport à l'absence d'intervention était de 5 % (intervalle interquartile de 3,0 % à 6,2 %).

Ces résultats sont similaires à ceux que nous avons obtenus pour notre étude, ce qui suggère que, malgré toutes les limites des comparaisons indirectes, l'efficacité de notre formation pourrait être similaire.

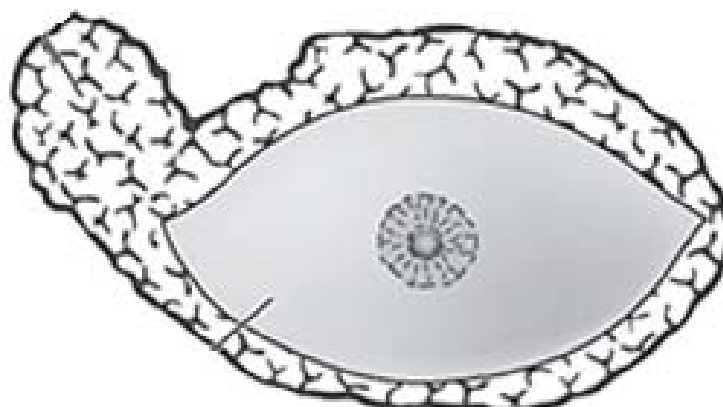


Figure :

A l'examen histologique des différents prélèvements réalisés au niveau du néoplasme sus décrit, il s'agit d'une prolifération

celle-ci est agencée en

Les cellules tumorales sont

Les noyaux.....

Le cytoplasme est

La stroma réaction est

L'infiltrat lymphocytaire intra-tumoral TIL (tumorinfiltrating lymphocytes) est estimé à :
.....

Absence/Présence d'emboles vasculaires.

Absence/Présence d'engainementspérinerveux. Cette prolifération tumorale occupe% du lit tumoral.

Absence/Présence de contingent carcinomateux in situ.....%.

Le pourcentage du carcinome global (invasif + in situ) est estimé à%.

Le parenchyme mammaire ailleurs est

La limite de résection supérieure reste à cm

La limite de résection inférieure reste à cm

La limite de résection externe reste à cm

La limite de résection interne reste à cm

La limite de résection profonde reste à cm

Le curage ganglionnaire a ramené (LN).....

Dont le diamètre de la plus large métastase mesure mm (d met)

Conclusion :

- Type histologique (OMS):
 - Taille tumorale :
 - Grade SBR :
 - Composante in situ :
 - Embols vasculaires :
 - Engainement périnerveux :
 - TIL (tumorinfiltrating lymphocytes) : %
 - Limites de résection :
 - Maladie de Paget :
 - Atteinte ganglionnaire :
 - Stade pTNM proposé :
 - Classification selon Sataloff :
 - Residual Cancer Burden (RCB) :
- | | |
|--|--------------------------|
| RCB-0 ou pCR (réponse pathologique complète) | <input type="checkbox"/> |
| RCB-I (maladie résiduelle minime) | <input type="checkbox"/> |
| RCB-II (maladie résiduelle modérée) | <input type="checkbox"/> |
| RCB-III (maladie résiduelle extensive) | <input type="checkbox"/> |

2. Vidéo pédagogique « Guide d'utilisation du RCB » :

Pour but de clarifier le rôle du Residual Cancer Burden, faciliter son utilisation et dans le cadre de la vulgarisation scientifique des méthodes d'enseignement, nous avons réalisé une vidéo pédagogique d'animation, avec un style clair, un script court et simple, détaillant le rôle et le calcul du RCB.

Cette vidéo nous a permis d'aborder un tel sujet scientifique à travers un contenu compréhensible qui se distingue des autres textes scientifiques, en s'appuyant sur des moyens de communication audio-visuels, de manière à le rendre facilement assimilable à tout pathologiste.

La vidéo s'intitule : Guide d'utilisation du Residual Cancer Burden, s'étale sur une durée de 2m55s, les dessins ont été réalisés à l'aide du logiciel Photoshop, et le montage par le logiciel Aftereffect et le site web Canva.



Figure 52 : Couverture de la vidéo pédagogique « Guide d'utilisation du RCB »

3. Application mobile Android « RCB Calculator » :

Les formes de communication numériques, comme l'internet et plus récemment la communication mobile et l'utilisation de smartphones, sont considérés comme des acteurs importants dans l'engagement de leurs utilisateurs. Le fait que les smartphonautes soient des utilisateurs connectés à de vastes réseaux offre la possibilité non seulement de faciliter l'accès à l'information, mais aussi, en exploitant les spécificités du web 2.0. Dans ce contexte, nous avons pensé à créer une application mobile android, une sorte de calculateur RCB, simple, pratique, sans avoir besoin à y accéder dans le site web du centre de cancérologie MD Anderson.

Pour y arriver, nous nous sommes basé sur la formule de calcul du score RCB ; rapportée par Symmans et al. ; codée par le langage Java, à l'aide du logiciel Android Studio.

Nous rappelons que la création de cette application est à but pédagogique, ainsi qu'elle est conforme aux règles de la loi.

Conflit d'intérêts :

Le Dr Symmans a déposé le RCB en tant que propriété intellectuelle (Nuvera Biosciences), en brevetant l'équation Residual Cancer Burden. (L'équation Residual Cancer Burden est disponible gratuitement sur le web mondial).

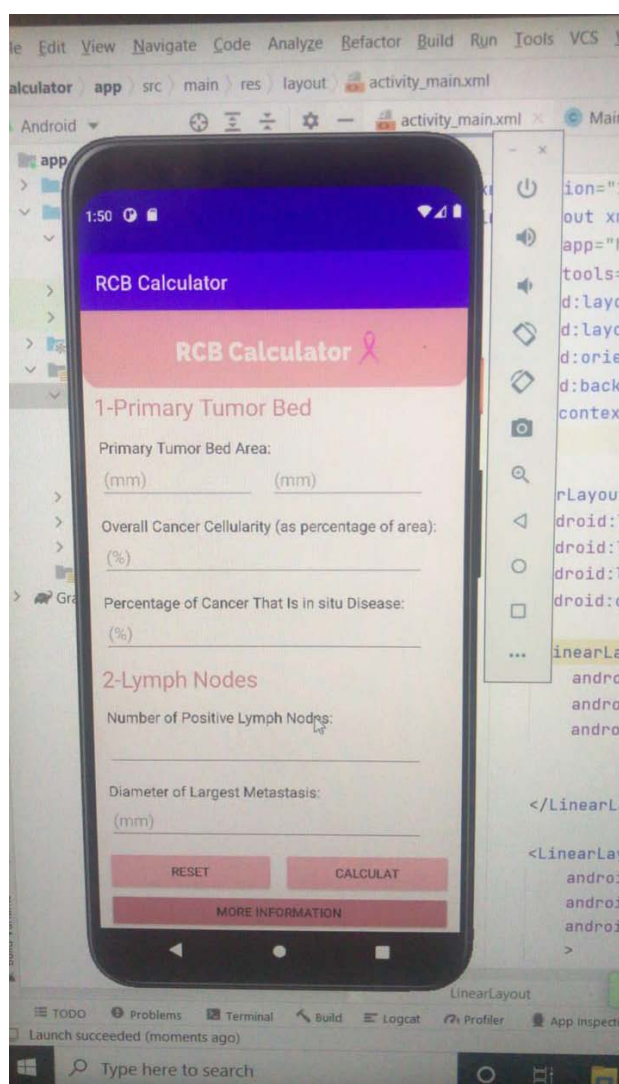


Figure 53 : Interface de l'application RCB Calculator



Figure 54 : Code QR pour télécharger l'application « RCB Calculator »

IV. Points forts et faibles de l'étude :

Notre travail s'inscrit dans les directives générales de formation des médecins responsables et acteurs en santé, en abordant l'évaluation anatomopathologique du cancer du sein post chimiothérapie néoadjuvante, et en mettant le point sur le manque de standardisation qui règne, dans l'utilisation des systèmes d'évaluation à fin de l'améliorer. Ceci aurait des répercussions positives sur l'uniformité de cette prise en charge en adoptant le compte rendu standard, aussi retentir sur la généralisation du RCB, en facilitant son utilisation via la vidéo pédagogique et l'application mobile « RCB Calculator ».

Par ailleurs, nous signalons, dans cette étude, certaines limites à la représentabilité de notre échantillon par rapport à la population cible, ainsi que le taux de réponse faible que prévu, au questionnaire post intervention.

Parmi les points de faiblesse de notre étude, on note aussi la difficulté d'accès aux données des comptes rendus des services hospitaliers d'anatomie pathologiques au Maroc, ainsi que les autres laboratoires publics et privés. Ceci nous a poussés à restreindre l'évaluation post intervention avec cet indicateur, au service d'anatomie pathologique de l'hôpital Arrazi du CHU Mohammed VI.



PERSPECTIVES



Plusieurs hypothèses ont été proposées pour optimiser la valeur pronostique du Residual Cancer Burden, dans ce cadre, des études étaient réalisées pour tester l'hypothèse selon laquelle la combinaison de Ki67 avec le RCB après une chimiothérapie néoadjuvante, en tant que charge cancéreuse résiduelle proliférative (RPCB), fournit plus d'informations pronostiques que l'un ou l'autre seul.

Ces études ; comme Sheri et al [19]. ; fournissent la preuve de principe que l'ajout du Ki67 post-traitement au RCB améliore la prédiction du résultat à long terme. La prédiction peut être encore améliorée par l'ajout du grade et du RE après le traitement, et justifie une étude plus approfondie pour estimer le risque de récurrence post- chimiothérapie néoadjuvante. Ces indices peuvent être utiles pour stratifier les patients pour de nouvelles interventions thérapeutiques après une chimiothérapie néoadjuvante.

D'autres études ; comme Peintiger et al. [20] ; ont essayé d'évaluer la reproductibilité inter-pathologistes du score et de la catégorie de l'indice de charge résiduelle du cancer, et de leur utilité pronostique à long terme. Les lames et les rapports de pathologie de 100 cas de patients traités dans le cadre d'un essai néoadjuvant randomisé ont été examinés indépendamment par cinq pathologistes. La taille du lit tumoral, le pourcentage moyen de la cellularité globale de la tumeur, le pourcentage de cancer in situ dans le lit tumoral, la taille de la plus grande métastase axillaire et le nombre de tumeurs impliquées ont été évalués séparément par chaque pathologiste. Les classes ont été attribuées à chaque cas après calcul du score numérique du RCB.

La concordance entre les pathologistes dans l'évaluation du score continu de la charge cancéreuse résiduelle et de ses composantes, ainsi que l'attribution des catégories de charge résiduelle du cancer, a été analysée.

Après un suivi médian de 12 ans, la charge cancéreuse résiduelle déterminée par chacun des pathologistes avait la même précision pronostique pour le cancer à distance. La même précision pronostique pour la survie et l'absence de récurrence à distance. L'évaluation de la charge cancéreuse résiduelle est hautement significative, avec une haute signification pronostique à long terme reproductible.

A la lumière des résultats de notre étude, nous recommandons de renforcer les actions pédagogiques menées par les facultés de médecine ou les sociétés savantes en général pour mettre à jour et améliorer les pratiques des spécialistes en anatomie pathologique en ce qui concerne la prise en charge post chimiothérapie néoadjuvante du cancer du sein, et permettre une adhésion aux dernières recommandations, que ça soit par enseignement interactif, simulation, workshop présentiel ou en ligne, réunions éducatives, seules ou combinées à d'autres interventions, en vue d'améliorer la pratique professionnelle et le pronostic des patients.



CONCLUSION



La chimiothérapie néoadjuvante représente un volet majeur dans l'éventail des stratégies thérapeutiques disponibles pour la prise en charge des patientes présentant un cancer du sein. L'avènement des nouvelles générations de chimiothérapie et des thérapies ciblées ne fait que renforcer ce rôle primordial, comme en témoigne la place croissante réservée à la stratégie néoadjuvante dans les congrès internationaux. Plus que jamais, le pathologiste est au cœur du dispositif de prise en charge dans ce contexte, vu le rôle critique qu'il jouera dans le développement de facteurs prédictifs de réponse à partir du matériel biopsique préthérapeutique. La standardisation des analyses effectuées sur la biopsie préthérapeutique est un point clef dans le cadre de la démarche qualité qui doit accompagner ce processus pluridisciplinaire.

La classification de la maladie résiduelle basée sur diverses réponses pathologiques pourrait permettre de mieux classer les groupes pronostiques et contribuerait à améliorer et à individualiser les stratégies de traitement ciblées.

Au M.D Anderson Cancer Center, le residual cancer burden(RCB) a été développé comme méthode pour quantifier la maladie résiduelle après une chimiothérapie néoadjuvante du cancer du sein. Le RCB peut être calculé à l'aide d'un calculateur en ligne, sous la forme d'un score numérique (indice) ou d'une catégorie (classe).

L'indice RCB est basé sur des variables histopathologiques telles que le nombre de ganglions métastatiques, la taille de la plus grande métastase ganglionnaire, la taille et le pourcentage de cellularité du lit tumoral primaire.

Il s'agit d'un système facilement quantifiable, qui a le potentiel de fournir une méthode uniforme de déclaration de la réponse pathologique avec une large applicabilité.

Le score RCB est un nouveau facteur indépendant qui améliore la prédiction de la rechute à distance après une chimiothérapie néoadjuvante par rapport aux facteurs actuellement utilisés. Bien que l'indice RCB complète les méthodes existantes pour définir la réponse pathologique, une validation indépendante du RCB s'est imposée pour qu'il puisse être largement utilisé comme critère de substitution pour la survie des patients.



ANNEXES



Annexe 1 :

Enquête d'utilisation des nouvelles méthodes d'évaluation anatomopathologique de la réponse tumorale après chimiothérapie néoadjuvante du cancer du sein.

Ce questionnaire a été élaboré dans le cadre de notre étude qui vise à explorer l'utilisation des méthodes d'évaluation anatomopathologique de la réponse tumorale en post chimiothérapie néoadjuvante, au près des anatomopathologistes, à fin d'améliorer la prise en charge et le pronostic des patientes atteintes du cancer du sein.

Il est noté que ce questionnaire est strictement confidentiel.

On vous remercie de bien vouloir répondre à l'ensemble des questions de manière objective.

1. Vous êtes ?

- Femme
- Homme

2. Statut:

- Médecin en formation
- Spécialiste
- Enseignant

3. Lieu de pratique :

- Secteur libéral
- Secteur public
- CHU

4. Est-ce que vous recevez de la pathologie mammaire dans votre pratique quotidienne ?

- Oui
- Non

5. Si oui, quel est le pourcentage de l'activité de pathologie mammaire par rapport à la pathologie globale reçue au laboratoire d'anatomie pathologique?
- Moins de 20 %
 - Entre 20% et 60%
 - Au-delà de 60%
6. Est-ce que vous recevez des pièces de réduction mammaire après chimiothérapie néoadjuvante?
- Oui
 - Non
7. Quels sont les scores d'évaluation de réponse anatomopathologiques post chimiothérapie néoadjuvante utilisés ?
- Classification de Chevallier
 - Classification de Sataloff
 - Classification ypTNM
8. Est-ce que vous utilisez la classification RCB MD Anderson ?
- Oui
 - Non
9. Si oui, depuis quand ?
- Depuis quelques mois
 - Depuis une année
 - Depuis plus qu'une année
10. Ce changement de pratique de l'utilisation de cette classification RCB a été incité par :
- Une demande des oncologues radiothérapeutes
 - Congrès en anatomie pathologique
 - Autre :

11. Est-ce que vous trouvez l'utilisation de la classification RCB plus pratique par rapport aux classifications de Chevalier et Sataloff ?
- Oui
 - Non
12. Si non, quelles sont les sources de difficulté ?
- L'inaccessibilité à l'Internet
 - L'inaccessibilité aux renseignements cliniques et à la taille tumorale initiale
 - Autre :
13. Selon vous quelle est la répercussion de l'utilisation du RCB en pratique quotidienne ?
- Une meilleure prise en charge thérapeutique de la patiente
 - Une idée précise sur le pronostic de la patiente
 - Autre :

Annexe 2 :

Enquête d'utilisation des nouvelles méthodes d'évaluation anatomopathologique de la réponse tumorale après chimiothérapie néoadjuvante du cancer du sein.

Ce questionnaire a été élaboré dans le cadre de notre étude qui vise à explorer l'utilisation des méthodes d'évaluation anatomopathologique de la réponse tumorale en post chimiothérapie néoadjuvante, au près des anatomopathologistes, à fin d'améliorer la prise en charge et le pronostic des patientes atteintes du cancer du sein.

Il est noté que ce questionnaire est strictement confidentiel.

On vous remercie de bien vouloir répondre à l'ensemble des questions de manière objective.

1. Vous êtes ?

- Femme
- Homme

2. Statut:

- Médecin en formation
- Spécialiste
- Enseignant

3. Lieu de pratique :

- Secteur libéral
- Secteur public
- CHU

4. Est-ce que vous recevez des pièces mammaires post traitement néo adjuvant ?

- Fréquemment
- Rarement
- Jamais

5. quelle méthode utilisez-vous à fin d'évaluer la réponse anatomopathologique au cancer du sein post CHT néo-adjuvante?
- Classification de Sataloff
 - Classification pTNM
 - Classification de Chevallier
 - Autre :
6. Est-ce que vous utilisez la classification RCB MD Anderson ?
- Oui
 - Non
7. Si oui, depuis quand ?
- Moins d'une année
 - Plus d'une année
8. Si non, est-ce que vous allez l'utiliser après cette présentation?
- Oui
 - Non
9. Est-ce que vous trouvez que le RCB donne une meilleure définition au Pcr ?
- Oui
 - Non
10. Est ce ce que vous pensez que le RCB donne une quantification plus détaillée du résidu tumoral ?
- Oui
 - Non
11. Pensez-vous que le calcul du score RCB donne plus d'objectivité à l'estimation de l maladie résiduelle ?
- Oui
 - Non

12. Pensez-vous que le recours au RCB MD Anderson diminuera l'hétérogénéité et le manque de standardisation de la prise en charge des pièces post CHT néoadjuvante ?
- Oui
 - Non
13. Est-ce que vous pensez que le RCB peut faire objet d'un Gold standard concernant les méthodes d'évaluation anatomopathologique du cancer du sein post CHT néoadjuvante ?
- Oui
 - Non
 - peut-être
14. Est-ce que vous trouvez que la classification RCB MD Anderson est facile à utiliser après cette présentation?
- Oui
 - Non
14. Quelles sont les sources de difficulté?
- L'insuffisance des renseignements cliniques
 - L'inaccessibilité à l'internet
 - Autre :



RESUMES



Résumé

La thérapie systémique néoadjuvante est de plus en plus utilisée dans le traitement du cancer du sein au stade précoce. La réponse, sous la forme d'une réponse complète pathologique, est un critère de substitution validé et évaluable de la survie après un traitement néoadjuvant.

Ainsi, la réponse pathologique complète est devenue un critère d'évaluation primaire pour les essais cliniques. Cependant, il existe actuellement un manque d'uniformité dans l'évaluation anatomopathologique du cancer du sein après chimiothérapie néoadjuvante.

Notre étude a comme objectif de généraliser l'utilisation du RCB ainsi qu'améliorer les connaissances des pathologistes en vue d'optimiser leurs pratiques professionnelles.

Il s'agit d'une étude quasi expérimentale pour évaluer les interventions visant à améliorer les pratiques, concernant les méthodes d'évaluation anatomopathologique des résidus tumoraux post chimiothérapie néoadjuvante et à propos du RCB, menée auprès des pathologistes pratiquants et en formation au Maroc, et qui se déroule en trois temps : une évaluation initiales des connaissances, une formation à l'aide d'un cas clinique et réévaluation post intervention.

80 participants ont répondu au questionnaire préliminaire, qui a objectivé l'utilisation prépondérante des classifications Sataloff, Chevallier et ypTNM, ainsi qu'un taux de 55,6% des non utilisateurs du RCB, justifié par le manque de données clinique et la difficulté de s'en servir. L'échantillon a bénéficié d'un enseignement à distance à l'aide d'un cas clinique, facilitant l'exploitation de ce nouvel outil. Un deuxième questionnaire a été consacré pour mesurer l'impact de l'intervention, qui a objectivé un saut du pourcentage des personnes désirants

adhérer à cette recommandation vers 95,2% des réponders, ainsi qu'une attitude globalement positive vis-à-vis de l'adoption du RCB, en tant qu'outil à privilégier pour une estimation plus objective de la maladie résiduelle.

Au total, notre étude a pu objectiver des lacunes dans les connaissances et les pratiques se rapportant à l'évaluation anatomopathologique post chimiothérapie néoadjuvante. Nous avons donc élaboré un compte rendu standard à fin d'améliorer la communication entre les pathologiste, cliniciens et oncologues. Ainsi qu'une vidéo pédagogique et une application mobile « RCB Calculator » pour simplifier sa manipulation, dans l'intention de généraliser son utilisation.

Quoique l'enseignement du module du handicap a pu modifier les attitudes des pathologistes envers l'évaluation post chimiothérapie néoadjuvante, il semble préférable d'élaborer et introduire un programme performant dans les cursus de formations continues, en parallèle au congrès annuels internationaux, pour mieux changer les attitudes négatives.

Abstract

Neoadjuvant systemic therapy is increasingly used in the treatment of early breast cancer. Response, in the form of pathologic complete response, is a validated and evaluable surrogate endpoint for survival after neoadjuvant therapy.

Thus, pathologic complete response has become a primary endpoint for clinical trials. However, there is currently a lack of consistency in the pathological evaluation of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy.

Our study aims to generalize the use of BCR and to improve the knowledge of pathologists in order to optimize their professional practices.

It is a quasi-experimental study to evaluate interventions to improve practices, concerning the methods of anatomopathological evaluation of post-NAC tumor residues and about RCB, conducted among practicing and training pathologists in Morocco, and which takes place in three stages: an initial assessment of knowledge, a training with the help of a clinical case, and a post-intervention re-evaluation.

80 participants responded to the preliminary questionnaire, which showed the preponderant use of the Sataloff, Chevallier and ypTNM classifications, as well as a rate of 55.6% of non-users of the BCR, justified by the lack of clinical data and the difficulty of using it. The sample benefited from distance learning using a clinical case, facilitating the use of this new tool. A second questionnaire was dedicated to measure the impact of the intervention, which showed a jump in the percentage of people wishing to adhere to this recommendation to 95.2%

of the respondents, as well as an overall positive attitude towards the adoption of the BCR, as a tool to be preferred for a more objective estimation of the residual disease.

In total, our study was able to objectify gaps in knowledge and practices related to post-NAC pathology evaluation. We therefore developed a standard report to improve communication between pathologists, clinicians and oncologists. We also developed a pedagogical video and a mobile application "RCB Calculator" to simplify its manipulation, with the intention of generalizing its use.

Although the teaching of the disability module may have changed the attitudes of pathologists towards post-NAC evaluation, it seems preferable to develop and introduce an effective program in continuing education courses, in parallel with the annual international congresses, to better change negative attitudes.

ملخص

يتزايد استخدام العلاج الكيميائي المبدئي في علاج سرطان الثدي في مراحله المبكرة . الاستجابة ، في شكل استجابة مرضية كاملة ، هي نقطة نهاية بديلة للبقاء على قيد الحياة تم التحقق من صحتها وقابلة للتقييم بعد العلاج المساعد الجديد .

وهكذا ، أصبحت الاستجابة المرضية الكاملة نقطة نهاية أولية للتجارب السريرية . ومع ذلك ، يوجد حالياً نقص في التوحيد في التقييم المرضي لسرطان الثدي بعد العلاج الكيميائي المساعد الجديد .

تهدف دراستنا إلى تعميم استخدام RCB وكذلك تحسين معرفة علماء الأمراض من أجل تحسين ممارساتهم المهنية .

هذه دراسة شبه تجريبية لتقييم التدخلات التي تهدف إلى تحسين الممارسات ، فيما يتعلق بأساليب التقييم التشريحي المرضي لمخلفات الورم بعد العلاج الكيميائي المساعد والمتعلقة بـ RCB ، تم إجراؤها مع أخصائيي علم الأمراض الممارسين وفي التدريب في المغرب ، والتي تتم على ثلاث مراحل : تقييم أولي للمعرفة والتدريب باستخدام حالة سريرية وإعادة تقييم ما بعد التدخل .

أجاب 80 مشاركاً على الاستبيان الأولي ، الذي برهن على الاستخدام السائد لتصنيفات Sataloff و Chevallier و ypTNM ، بالإضافة إلى معدل 55.6 ٪ من غير مستخدمي RCB ، وهو ما يبرره نقص البيانات السريرية وصعوبة الاستخدام هو - هي . تلقت العينة تعليماً عن بعد باستخدام حالة إكلينيكية ، مما سهل استغلال هذه الأداة الجديدة . تم تخصيص استبيان ثانٍ لقياس تأثير التدخل ، والذي أظهر قفزة في نسبة الأشخاص

الراغبين في الالتزام بهذه التوصية إلى 95.2% من المستجيبين ، بالإضافة إلى موقف إيجابي بشكل عام تجاه اعتماد RCB ، حيث الأداة المفضلة لتقدير أكثر موضوعية للمرض المتبقي .

بشكل عام ، كانت دراستنا قادرة على تحديد الثغرات في المعرفة والممارسات المتعلقة بالتقييم التشريحي المرضي لما بعد العلاج الكيميائي المساعد . لذلك قمنا بتطوير تقرير قياسي لتحسين التواصل بين علماء الأمراض والأطباء وأطباء الأورام. بالإضافة إلى فيديو تعليمي وتطبيق على الهاتف المحمول "RCB Calculator" لتبسيط التعامل معه بهدف تعميم استخدامه.

على الرغم من أن تدريس وحدة الإعاقة قد يكون قد غير مواقف علماء الأمراض تجاه تقييم ما بعد العلاج الكيميائي المساعد ، يبدو أنه من الأفضل تطوير وتقديم برنامج عالي الأداء في دورات التعليم المستمر ، بالتوازي مع المؤتمرات الدولية السنوية ، لتغيير المواقف السلبية بشكل أفضل .



BIBLIOGRAPHIE



1. **Albers Thomas**
«Globocan 2020, Cancer today, international agency for research on cancer». Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, all cancers, both sexes, all ages-morocco. Mars 2021, disponible sur: <https://gco.iarc.fr/> (consulté le 04 octobre 2021)
2. **Raphaelle Duprez Paumier, Camille Franchet, Laure Delmond, Marian Gutowski, Eva Jouve, Gabrielle Selmes, Charlotte Vaysse**
« ONCO Occitanie_Referentiel Regional de Senologie, édition 1.0, Antenne Toulouse, 2019, p76».
3. **Qian Wang Lopez.**
Évaluation de la réponse aux traitements et détermination de facteurs prédictifs et pronostiques dans le cancer du sein luminal (récepteurs hormonaux positifs/HER2-). Médecine humaine et pathologie, Université d'Auvergne- Clermont-Ferrand I, 2014. Français. NNT : 2014CLF1MM18. tel-02073615
4. **Marchio et Sapino,**
« The Pathologic Complete Response Open Question in Primary Therapy ». MD, Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, University of Turin, Via Santena 7, Turin 10126, Italy (e-mail: anna.sapino@unito.it).
5. **Victor Sarradin**
Etude des modifications du micro-environnement immun induites par la chimiothérapie néo-adjuvante dans les cancers du sein triple négatifs, Université Toulouse III-Paul Sabatier, Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse, 2020, p109.
6. **Sophie Le Guellec, Romain Perallon, Jean-Philippe Alunni, Hélène Charitansky, Christina Leaha, Aurélie Maran Gonzalez, Marie-Christine Chateau, Joelle Simony-Lafontaine, William Jacot, Marian Gutowski, Frédérique Penault-Llorca, Florence Dalenc, Magali Lacroix-Triki,**
Place du pathologiste dans la prise en charge néoadjuvante des cancers du sein, Annales de Pathologie, Volume 31, Issue 6, 2011, Pages 442-454
7. **Lakhani SR,**
International Agency for Research on Cancer, Weltgesundheitsorganisation, editors. WHO classification of tumours of the breast: views of a working group that convened for a consensus and editorial meeting at the International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, September 1 - 3, 2011. 4. ed. Lyon: Internat. Agency for Research on Cancer; 2012. 240 p. (World Health Organization Classification of tumours). }

8. **Miller et al., Miller M, Ottesen RA, Niland JC, Kruper L, Chen SL, Vito C.** Tumor response ratio predicts overall survival in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2014 Oct;21(10):3317–23. doi: 10.1245/s10434-014-3922-0. Epub 2014 Jul 25. PMID: 25059788.
9. **Shien T, Shimizu C, Seki K, Shibata T, Hojo T, Ando M, Kohno T, Katsumata N, Akashi-Tanaka S, Kinoshita T, Fujiwara Y.**
Comparison among different classification systems regarding the pathological response of preoperative chemotherapy in relation to the long-term outcome. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 Jan;113(2):307–13. doi: 10.1007/s10549-008-9935-2. Epub 2008 Feb 20. PMID: 18286370.
10. **Maran-Gonzalez et Lacroix-Triki,**
Calcul du Residual Cancer Burden (RCB) pour les carcinomes infiltrants du sein après traitement néo-adjuvant, Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, institut régional du cancer de Montpellier (ICM), Montpellier. *Correspondances en Onco-Théranostic - Vol. VI - n° 2 - avril-mai-juin 2017, p3*
11. **Wang H, Mao X.**
Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Drug Des Devel Ther.* 2020 Jun 18;14:2423–2433. doi: 10.2147/DDDT.S253961. PMID: 32606609; PMCID: PMC7308147.
12. **Lee HJ, Park IA, Song IH, Kim S-B, Jung KH, Ahn J-H, et al. (2015)**
Comparison of Pathologic Response Evaluation Systems after Anthracycline with/without Taxane-Based Neoadjuvant Chemotherapy among Different Subtypes of Breast Cancers. *PLoS ONE* 10(9): e0137885. doi:10.1371/journal.pone.0137885
13. **Baker GM, King TA, Schnitt SJ.**
Evaluation of Breast and Axillary Lymph Node Specimens in Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Systemic Therapy. *Adv Anat Pathol.* 2019 Jul;26(4):221–234. doi: 10.1097/PAP.000000000000237. PMID: 31149907.
14. **Choi M, Park YH, Ahn JS, Im YH, Nam SJ, Cho SY, Cho EY.**
Assessment of pathologic response and long-term outcome in locally advanced breast cancers after neoadjuvant chemotherapy: comparison of pathologic classification systems. *Breast Cancer Res Treat.* 2016 Dec;160(3):475–489. doi: 10.1007/s10549-016-4008-4. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27730423.

15. **Release MD Anderson,**
« Residual cancer burden after neoadjuvant therapy can accurately predict breast cancer survival ».decembre 2019, disponible sur:
<https://www.mdanderson.org/newsroom/residual-cancer-burden-after-neoadjuvant-therapy-can-accurately-predict-breast-cancer-survival.h00-159308568.html> (consulté le 04 octobre 2021).
16. **Albers Thomas**
«Globocan 2020, Cancer today, international agency for research on cancer». Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, all cancers, both sexes, all ages-France. Mars 2021, disponible sur: <https://gco.iarc.fr/> (consulté le 04 octobre 2021)
17. **Aurélié Maran-Gonzalez, Camille Franchet, Raphaëlle Duprez-Paumier, Martine Antoine, Catherine Barlier, Véronique Becette, Anca Berghian, Cécile Blanc-Fournier, Eva Brabencova, Emmanuelle Charafe-Jauffret, Marie-Pierre Chenard, Marie-Mélanie Dauplat, Paul Delrée, Clémence Fleury, Christian Garbar, Jean-Pierre Ghnassia, Juliette Haudebourg, Gaëtan MacGrogan, Marie-Christine Mathieu, Patrick Michenet, Frédérique Penault-Llorca, Bruno Poulet, Yves Robin, Pascal Roger, Elisabeth Russ, Isabelle Treilleux, Alexander Valent, Véronique Verrielle, Anne Vincent-Salomon, Laurent Arnould, Magali Lacroix-Triki, GEPICS, Recommandations du GEPICS pour la prise en charge des prélèvements dans le cadre du traitement néoadjuvant du cancer du sein, Volume 935, Issue 1, 5/2019, Pages 9-77, ISSN 0242-6498,**
18. **Fumagalli D, Bedard PL, Nahleh Z, Michiels S, Sotiriou C, Loi S, Sparano JA, Ellis M, Hylton N, Zujewski JA, Hudis C, Esserman L, Piccart M;**
BIG-NABCG collaboration. A common language in neoadjuvant breast cancer clinical trials: proposals for standard definitions and endpoints. *Lancet Oncol.* 2012 Jun;13(6):e240-8. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70378-3. PMID: 22652232.
19. **Sheri A, Smith IE, Johnston SR, A'Hern R, Nerurkar A, Jones RL, Hills M, Detre S, Pinder SE, Symmans WF, Dowsett M.**
Residual proliferative cancer burden to predict long-term outcome following neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol.* 2015 Jan;26(1):75-80. doi: 10.1093/annonc/mdu508. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25361988.
20. **Peintinger F, Sinn B, Hatzis C, Albarracin C, Downs-Kelly E, Morkowski J, Gould R, Symmans WF.**
Reproducibility of residual cancer burden for prognostic assessment of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Mod Pathol.* 2015 Jul;28(7):913-20. doi: 10.1038/modpathol.2015.53. Epub 2015 May 1. PMID: 25932963; PMCID: PMC4830087.

21. **Boughey JC, Peintinger F, Meric-Bernstam F, et al.**
Impact of preoperative versus postoperative chemotherapy on the extent and number of surgical procedures in patients treated in randomized clinical trials for breast cancer. *Ann Surg.* 2006;244(3):464-470. doi:10.1097/01.sla.0000234897.38950.5c
22. **Horii R, Akiyama F.**
Histological assessment of therapeutic response in breast cancer. *Breast Cancer (Tokyo, Japan).* 2016;23(4):540-545.
doi:10.1007/s12282-013-0499-6
23. **Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al.**
Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol.* 1997;15(7):2483-2493. doi:10.1200/JCO.1997.15.7.2483
24. **Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al.**
A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast (Edinburgh, Scotland).* 2003;12(5):320-327.
25. **Chevallier B, Roche H, Olivier JP, Chollet P, Hurteloup P.**
Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol.* 1993;16(3):223-228.
doi:10.1097/00000421-199306000-00006
26. **Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z.**
Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg.* 1995;180(3):297-306.
27. **Park J, Chae EY, Cha JH, et al.**
Comparison of mammography, digital breast tomosynthesis, automated breast ultrasound, magnetic resonance imaging in evaluation of residual tumor after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Radiol.* 2018;108:261-268.
doi:10.1016/j.ejrad.2018.09.032

28. **Aurélié Maran–Gonzalez, Camille Franchet, Raphaëlle Duprez–Paumier, Martine Antoine, Catherine Barlier, Véronique Becette, Anca Berghian, Cécile Blanc–Fournier, Eva Brabencova, Emmanuelle Charafe–Jauffret, Marie–Pierre Chenard, Marie–Mélanie Dauplat, Paul Delrée, Clémence Fleury, Christian Garbar, Jean–Pierre Ghnassia, Juliette Haudebourg, Gaëtan MacGrogan, Marie–Christine Mathieu, Patrick Michenet, Frédérique Penault–Llorca, Bruno Poulet, Yves Robin, Pascal Roger, Elisabeth Russ, Isabelle Treilleux, Alexander Valent, Véronique Verrièle, Anne Vincent–Salomon, Laurent Arnould, Magali Lacroix–Triki,**
Recommandations du GEFPICS pour la prise en charge des prélèvements dans le cadre du traitement néoadjuvant du cancer du sein, *Annales de Pathologie*, Volume 39, Issue 6, 2019, Pages 383–398, ISSN 0242–6498, <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2019.04.004>.
29. **Abrial C, Bouchet–Mishellany F, Raoelfils I, Cayre A, Curé H, Chollet P, Penault–Llorca F.** Place de l'anatomopathologie dans l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante : marqueurs pronostiques et prédictifs. L'exemple du cancer du sein [Place of anatomopathology in evaluation of response to neoadjuvant chemotherapy. Prognostic and predictive markers: example of breast cancer]. *Bull Cancer*. 2006 Jul;93(7):663–8. French. PMID: 16873074.
30. **Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Ames FC, Blumenschein GR.** Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res* 1986;46(5):2578–81
31. **Viens P, Penault–Llorca F, Jacquemier J et al.** High–dose chemotherapy and haematopoietic stem cell transplantation for inflammatory breast cancer: pathologic response and outcome. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:249–54.
32. **Honkoop AH, van Diest PJ, de Jong JS et al.** Prognostic role of clinical, pathological and biological characteristics in patients with locally advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1998;77:621–6.
33. **Costa SD, von Minckwitz G, Raab G et al.** The role of docetaxel (Taxotere) in neoadjuvant chemotherapy of breast cancer. *Semin Oncol* 1999;26(3)Suppl.9:24–31
34. **Remvikos Y, Mosseri V, Asselain B et al.** S–phase fractions of breast cancer predict overall and post–relapse survival. *Eur J Cancer* 1997;33(4):581–6

35. **Penault-Llorca F, Cayre A, Bouchet Mishellany F et al**
Induction chemotherapy for breast carcinoma: predictive markers and relation with outcome. *Int J Oncol* 2003;22:1319–25.
36. **MacGrogan G, Mauriac L, Durand M et al**
Primary chemotherapy in breast invasive carcinoma: predictive value of the immunohistochemical detection of hormonal receptors, p53, c-erbB-2, MiB1, pS2 and GST pi. *Br J Cancer* 1996;74:1458–65
37. **ONDPS**
(Observatoire national de la démographie des professions de santé)
Les effectifs et l'activité des professionnels de santé. Rapport 2014, disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/> , (consulté le 04 octobre 2021)
38. **Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, Assad L, Poniacka A, Hennessy B, Green M, Buzdar AU, Singletary SE, Hortobagyi GN, Pusztai L.**
Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 1;25(28):4414–22. doi: 10.1200/JCO.2007.10.6823. Epub 2007 Sep 4. PMID: 17785706.
39. **Eltahir A, Heys SD, Hutcheon AW et al.**
Treatment of large and locally advanced breast cancers using neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 1998;175(2):127–32.
40. **Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C et al.**
Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998;16:93–100.
41. **Chollet P, Amat S, Cure H et al.**
Prognostic significance of a complete pathological response after induction chemotherapy in operable breast cancer. *Br J Cancer* 2002;86:1041–6
42. **Lee HJ, Song IH, Seo AN, Lim B, Kim JY, Lee JJ, et al.**
Correlations Between Molecular Subtypes and Pathologic Response Patterns of Breast Cancers After Neoadjuvant Chemotherapy. *Annals of surgical oncology.* 2014. doi: 10.1245/s10434-014-4054-2 PMID: 25192679.
43. **Corben AD, Abi-Raad R, Popa I, Teo CH, Macklin EA, Koerner FC, et al.**
Pathologic response and long-term follow-up in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: a comparison between classifications and their practical application. *Archives of pathology & laboratory medicine.* 2013; 137(8):1074–82. <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2012-0290-OA>. PMID: 23899063.

44. **Provenzano E, Brown JP, Pinder SE.**
Pathological controversies in breast cancer: classification of ductal carcinoma in situ, sentinel lymph nodes and low volume metastatic disease and reporting of neoadjuvant chemotherapy specimens. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013; 25(2):80–92. doi: 10.1016/j.clon.2012.10.008 PMID: 23199579.
45. **Zhang GC, Zhang YF, Xu FP, Qian XK, Guo ZB, Ren CY, et al.**
Axillary lymph node status, adjusted for pathologic complete response in breast and axilla after neoadjuvant chemotherapy, predicts differential disease-free survival in breast cancer. *Curr Oncol*. 2013; 20(3):e180–92. doi: 10.3747/co.20.1294 PMID: 23737688; PubMed Central PMCID: PMC3671025.
46. **Sahoo S, Lester SC.**
Pathology of breast carcinomas after neoadjuvant chemotherapy: an overview with recommendations on specimen processing and reporting. *Arch Pathol LabMed* 2009;133:633–42.
47. **Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ.**
WHO Classification of Tumours of the Breast. Fourth Ed. Lyon: IARC;2012.
48. **Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A.**
Roles of the pathologist in neoadjuvant chemotherapy: evaluation of response, prognostic and predictive factors. *Ann Pathol* 2003;23:555–63.
49. **von Minckwitz G, Blohmer JU, Costa SD, Denkert C, Eidtmann H, Eiermann W, et al.**
Response-guided neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3623–30.
50. **Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B, et al.**
Assessing tumor-infiltrating lymphocytes in solid tumors: a practical review for pathologists and proposal for a standardized method from the International Immunology Biomarkers Working Group: part 1: assessing the host immune response, TILs in invasive breast carcinoma and ductal carcinoma in situ, metastatic tumor deposits and areas for further research. *Adv Anat Pathol* 2017;24:235–51.
51. **Sahoo S, Lester SC.**
Pathology of breast carcinomas after neoadjuvant chemotherapy: an overview with recommendations on specimen processing and reporting. *Arch Pathol LabMed* 2009;133:633–42.

52. **Newman LA, Pernick NL, Adsay V, Carolin KA, Philip PA, Sipiarski S, et al.**
Histopathologic evidence of tumor regression in the axillary lymph nodes of patients treated with preoperative chemotherapy correlates with breast cancer outcome. *Ann Surg Oncol* 2003;10:734—9.
53. **Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al.**
Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384:164—72.
54. **Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, Bear HD, Julian TB, Geyer Jr CE, et al.** Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2012;30:3960—6.
55. **Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N.**
Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer* 2002;95:681—95.
56. **Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, Boughey JC, Coles C, Curigliano G, et al.**
Breast International Group–North American Breast Cancer Group (BIG–NABCG) collaboration. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG–NABCG collaboration. *Ann Oncol* 2015;26:1280—91.
57. **Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al.**
A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast* 2003;12:320—7.
58. **Sinn HP, Schmid H, Junkermann H, Huober J, Leppien G, Kaufmann M, et al.** Histologic regression of breast cancer after primary (neoadjuvant) chemotherapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1994;54:552—8.
59. **International Union Against Cancer (UICC).**
TNM classification of malignant tumors. Eight Ed. John Wiley and Sons, Ltd; 2017 [Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C].
60. **Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ, et al.**
Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002;20:1456—66.

61. **Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershewald JE, Brookland RK, Meyer L, Gress DM, Byrd DR, Winchester DP.** The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017 Mar;67(2):93–99. doi: 10.3322/caac.21388. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28094848.
62. **International Union Against Cancer (UICC), [Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C,** TNM classification of malignant tumors. Eighth Ed. John Wiley and Sons, Ltd; 2017.
63. **Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS, et al.** Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1380–8.
64. **Mittendorf EA, Jeruss JS, Tucker SL, Kolli A, Newman LA, Gonzalez-Angulo AM, et al.** Validation of a novel staging system for disease-specific survival in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011;29:1956–62.
65. **Choi M, Park YH, Ahn JS, Im YH, Nam SJ, Cho SY, et al.** Assessment of pathologic response and long-term outcome in locally advanced breast cancers after neoadjuvant chemotherapy: comparison of pathologic classification systems. *Breast Cancer Res Treat* 2016;160:475–89.
66. **Asano Y, Kashiwagi S, Goto W, et al.** Prediction of survival after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer by evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden. *BMC Cancer.* 2017;17(1):888. doi:10.1186/s12885-017-3927-8
67. **Abrial C, Thivat E, Tacca O, et al.** Measurement of residual disease after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2008;26(18):3094; author reply 3095. doi:10.1200/JCO.2008.16.7817
68. **Provenzano E, Bossuyt V, Viale G et al.** Residual Disease Characterization Working Group of the Breast International Group North American Breast Cancer Group Collaboration. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod Pathol* 2015;28:1185–201.

69. **Forsetlund L, Bjørndal A, Rashidian A, Jamtvedt G, O'Brien MA, Wolf F, Davis D, Odgaard-Jensen J, Oxman AD.**
Continuing education meetings and workshops: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;2009(2):CD003030. doi: 10.1002/14651858.CD003030.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Sep 15;9:CD003030. PMID: 19370580; PMCID: PMC7138253.
70. **Bloom BS.**
Effects of continuing medical education on improving physician clinical care and patient health: a review of systematic reviews. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2005;21:380-5.
71. **Sibley JC, Sackett DL, Neufeld V, Gerrard B, Rudnick KV, Fraser W.**
A randomized trial of continuing medical education. *New England Journal of Medicine* 1982;306:511-5.
72. **Dietrich AJ, O'Connor GT, Keller A, Carney PA, Levy D, Whaley FS.**
Cancer: improving early detection and prevention: a community practice randomised trial. *BMJ* 1992;304:687-91.
73. **Figueiras A, Sastre I, Tato F, Rodriguez C, Lado E, Caamano Gestal-Otero JJ.**
One-to-One Versus Group Sessions to Improve Prescription in Primary Care: A Pragmatic Randomized Controlled Trial. *Medical Care* 2001;39: 158-67.
74. **O'Brien MA, Rogers S, Jamtvedt G, Oxman AD, Odgaard-Jensen J, et al.**
Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4.
75. **Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT, O'Brien MA, Oxman AD.**
Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلاً وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للسالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثار على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي، نقيّة مما يُشِينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

**توحيد التقييم التشريحي للاستجابة المرضية للورم بعد
العلاج الكيميائي المبدئي في سرطان الثدي:
بحث أولي، تكوين وبحث نهائي.**

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2022/01/05

من طرف

السيد ياسين العدلي

المزداد في 27 أبريل 1996 بسلطنة عمان

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

سرطان الثدي - العلاج الكيميائي - الاستجابة المرضية - عبء السرطان المتبقي.

اللجنة

الرئيس

السيد ج. أسموكي.

أستاذ أمراض النساء والتوليد

المشرف

السيدة ج. رايس

أستاذة في التشريح المرضي

الحكام {

السيدة م. خوشاني

أستاذة العلاج الإشعاعي