



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

Année: 2020

Thèse N° 032

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13/02/2020

PAR

Mme. Wissal El GBOURI

Née le 27/04/1993 à MARRAKECH

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLÉS :

Sein – Cancer localisé – diagnostic – chimiothérapie – prise en charge.

JURY

Mr. A.SOUMMANI

Professeur de Gynécologie et obstétrique

PRESIDENT

Mme. R.BELBARAKA

Professeur d'Oncologie médicale

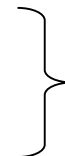
RAPPORTEUR

Mme. B.FAKHIR

Professeur de Gynécologie et obstétrique

Mr. H.JALAL

Professeur de Radiologie



JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَإِذَا سَأَلَكَ عِبَادِي عَنِّي فَإِنِّي قَرِيبٌ ۖ أُجِيبُ
دَعْوَةَ الدَّاعِ إِذَا دَعَا ۖ فَلْيَسْتَجِيبُوا لِي وَلْيُؤْمِنُوا
بِي لَعَلَّهُمْ يَرْشُدُونَ

سورة البقرة (الآية 186)



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise 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.

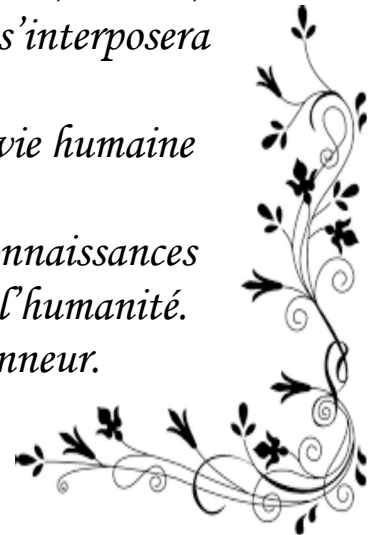
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

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





Liste des Professeurs



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. BadieAzzaman 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
ABKARIImad	Traumato- orthopédie	FAKHIRBouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOU EL HASSANTaoufik	Anesthésie- réanimation	FINECHBenasser	Chirurgie – générale
ABOUCHADIAbdeljalil	Stomatologie et chirmaxillo faciale	FOURAIJI Karima	Chirurgiepédiatrique
ABOULFALAHAbderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANEHoussine	Neurochirurgie
ABOUSSAIRNisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALIImane	Psychiatrie	HACHIMIAbdelhamid	Réanimationmédicale
ADERDOURLahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJIlbtissam	Ophtalmologie
ADMOUBrahim	Immunologie	HAROUKaram	Gynécologie- obstétrique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgiepédiatrique	HOCAROuafa	Dermatologie
AIT AMEURMustapha	HématologieBiologique	JALALHicham	Radiologie
AIT BENALISaid	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgiepédiatrique
AIT BENKADDOURYassir	Gynécologie- obstétrique	KHALLOUKIMohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SABIImane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARINadia	Dermatologie	KHOUCHANIMouna	Radiothérapie

ALAOUIMustapha	Chirurgie- vasculairepéripheriq ue	KISSANINajib	Neurologie
AMALSaid	Dermatologie	KOULALI IDRISIKhalid	Traumato- orthopédie
AMINEMohamed	Epidémiologie- clinique	KRATIKhadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRIETMohamed	Ophtalmologie
AMROLamyae	Pneumo- phtisiologie	LAGHMARIMehdi	Neurochirurgie
ANIBAKhalid	Neurochirurgie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
ARSALANELamiaie	Microbiologie-Virologie	LAOUADInass	Néphrologie
ASMOUKIHamid	Gynécologie- obstétrique	LOUHABNisrine	Neurologie
ASRIFatima	Psychiatrie	LOUZIAbdelouahed	Chirurgie – générale
BASRAOUIDounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASSIRAhlam	Gynécologie- obstétrique	MANOUDIFatiha	Psychiatrie
BELKHOUAhlam	Rhumatologie	MANSOURINadia	Stomatologie et chirumaxillo faciale
BEN DRISSLaila	Cardiologie	MAOULAININEFadl mrabihrabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BENCHAMKHAYassine	Chirurgieréparatrice et plastique	MATRANEAboubakr	Médecinenucléaire
BENELKHAIAT BENOMARRidouan	Chirurgie – générale	MOUAFFAKYoussef	Anesthésie- réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie- orthopédie	MOUDOUNISaid Mohammed	Urologie
BENJILALILaila	Médecineinterne	MOUFIDKamal	Urologie
BENZAROUELDounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MOUTAOUAKILAbdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUFRachid	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGARYassine	Chirurgie thoracique
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie – réanimation	NAJEBYoussef	Traumato- orthopédie
BOUKHANNILahcen	Gynécologie- obstétrique	NARJISSYoussef	Chirurgie générale
BOUKHIRAAbderrahman	Biochimie – chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOUMZEBRADrisi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURRAHOUATAicha	Pédiatrie	NOURIHassan	Oto rhino laryngologie

BOURROUSMonir	Pédiatrie	OUALI IDRISIMariem	Radiologie
BOUSKRAOUMohammed	Pédiatrie	OULAD SAIADMohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIKRachid	Traumato- orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	HématologieBiologique	QAMOUSYoussef	Anesthésie- réanimation
CHELLAKSaliha	Biochimie- chimie	RABBANIKhalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADANoureddine	Pédiatrie
CHOULLI MohamedKhaled	Neuro pharmacologie	RAISHanane	Anatomiepathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJIAbdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DRAISSGhizlane	Pédiatrie	ROCHDIYoussef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAIDIHalim	Traumato- orthopédie
EL ANSARINawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNIRachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTIlmane	Rhumatologie	SARFIsmail	Urologie
EL BOUIHIMohamed	Stomatologie et chirmaxillo faciale	SORAANabila	Microbiologie – Virologie
ELFEZZAZI Redouane	Chirurgiepédiatrique	SOUMMANIAbderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSINoura	Maladiesinfectieuses
EL HATTAOUMustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZIJamila	Pédiatrie	YOUNOUSSaid	Anesthésie-réanimation
EL IDRISSE SLITINENadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie- virologie
EL KARIMISaloua	Cardiologie	ZAHLANEMouna	Médecineinterne
EL KHAYARIMina	Réanimationmédicale	ZAOUISanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIBGhizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADIAmra	Anesthésie – réanimation
ELFIKRIAbdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNILamiaa	Médecineinterne	ZYANI Mohammed	Médecineinterne
FADILIWafaa	Néphrologie		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
AISSAOUIYounes	Anesthésie- réanimation	KADDOURI Said	Médecineinterne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgiegénérale
ALJSoumaya	Radiologie	LAKOUICHMIMohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ATMANE El Mehdi	Radiologie	MARGAD Omar	Traumatologie-orthopédie
BAIZRIHicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	MEJDANEAbdelhadi	Chirurgie Générale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBARAKARhizlane	Oncologiemédicale	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie- orthopédie
BENALIAbdeslam	Psychiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RBAIBI Aziz	Cardiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SAJIAIHafsa	Pneumo- phtisiologie
DAROUASSIYoussef	Oto-Rhino - Laryngologie	SALAMATarik	Chirurgiepédiatrique
EL AMRANI MoulayDriss	Anatomie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATIRachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgiegénérale	TOURABI Khalid	Chirurgieréparatrice et plastique
EL MEZOUARI El Moustafa	ParasitologieMycologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL OMRANIAbdelhamid	Radiothérapie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHRIAnass	Histologie- embryologiecytogénétique	ZIDANE MoulayAbdelfettah	ChirurgieThoracique
GHAZI Mirieme	Rhumatologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDIYoussef	Anesthésieréanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	ELQATNI Mohamed	Médecineinterne
AIT ERRAMIAdil	Gastro-entérologie	ESSADI Ismail	OncologieMédicale
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	FENNANE Hicham	ChirurgieThoracique
AMINE Abdellah	Cardiologie	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	HAJJIFouad	Urologie
ARSALANE Adil	ChirurgieThoracique	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	Hammoune Nabil	Radiologie
AZIZZakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgieégénérale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologieclinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie –Réanimation	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologieenvironnemental e
BELLASRISalah	Radiologie	MAHFOUD Tarik	Oncologiemédicale
BENANTARLamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgieégénérale	NAOUI Hafida	ParasitologieMycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie-orthopédie	NASSIHHouda	Pédiatrie
BOUTAKIOUTEBadr	Radiologie	NASSIM SABAH Taoufik	ChirurgieRéparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio – Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIAGLI NABIHFadoua	Psychiatrie

CHETTATIMariam	Néphrologie	OUMERZOUKJawad	Neurologie
DAMIAbdallah	MédecineLégale	RAISSI Abderrahim	Hématologieclinique
DOUIREKFouzia	Anesthésie– réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL– AKHIRIMohammed	Oto– rhino– laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie–patologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio–organnique	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologiemédicale	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRIKarima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNIAwatif	Parasitologiemycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro – entérologie
EL HAMZAOUIHamza	Anesthésieréanimation	WARDAKarima	Microbiologie
EL KAMOUNI Youssef	MicrobiologieVirologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio– vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 24/09/2019



Dédicaces



« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent
du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par
qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust.



Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
L'amour, Le respect, la reconnaissance...

Je dédie cette thèse...

الله

*LOUANGE A ALLAH TOUT PUISSANT, QUI M'A PERMIS
DE VOIR CE JOUR TANT ATTENDU.*

*Le tout miséricordieux, le très miséricordieux, Le tout puissant, Qui m'a inspiré,
Qui m'a guidé sur le droit chemin. Je vous dois ce que j'étais, Ce que je suis et ce
que je serais Inchaallah. Soumission, louanges et remerciements pour
votre clémence et miséricorde.*

" الحمد لله حمدا كثيرا "

*A MES TRÈS CHERS ET MERVEILLEUX PARENTS
AIT DAOUD FATIHA, EL GBOURI ABDELMALEK*

Sans qui rien ne serait possible, vous êtes pour mon frère et moi le soleil et la lune, le jour et la nuit.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour et affection.

Maman, tu nous as portés non seulement en toi, mais durant toute notre existence, tu as porté nos peurs, nos ambitions, nos souffrances et nos joies. Tu as fait de notre éducation ta première fonction et nous as inculqué les valeurs humaines tout en nous passant ton amour et ton affection. Toutes ces années passées de labeurs et celles à venir n'auraient été possibles si ce n'est grâce à toi. Quand nous étions perdu, tu nous as montré la voie, quand nous étions en détresse tu nous as soulagés, tu nous as appris le sens de la responsabilité et le sens de la justice, tu nous as appris à pardonner, à dépasser et à apprendre de nos erreurs. C'est à travers tes encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers tes critiques que je me suis réalisée. J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondés en moi. Maman chérie, je t'aime et t'aimerai pour toujours et je te remercie du plus profond de mon cœur pour tous tes sacrifices et tes efforts. Ces quelques mots ne sauront te prouver combien je t'aime. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

Papa, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien être. Ma grande école et mon idole, l'armature de ma personnalité est fondée sur le savoir-faire, être et devenir que vous m'avez appris. Tu as été pour moi durant toute ma vie le père exemplaire, l'ami et le conseiller, et surtout la source de notre sécurité. Avec toi, tout le monde se sent bien, tout le monde se sent en paix, tu as en toi la capacité de rassurer et répandre joie et chaleur. Tu as tant sacrifié, tu nous as tant donné, et nous donne toujours, nous n'avons jamais manqué de rien grâce à toi. Tu nous as appris à être soudé, que la famille est la priorité, tu nous as appris une voie de vie, que nous appliquons et appliquerons toujours. J'espère réaliser ce jour un de tes rêves et être digne de ton nom, ton éducation, ta confiance et les hautes valeurs que tu m'as inculqué. Puisse ton existence pleine de sagesse, d'amour me servir d'exemple dans ma vie et dans l'exercice de ma profession. Que dieu, tout puissant, te garde, te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin.

Pour cela et pour tout ce que j'ai omis de citer je vous aime profondément. Chers parents mon amour pour vous est inconditionnel et permanent, soyez fiers de moi aujourd'hui je deviens médecin.

A mon très chère frère EL GBOURI WAHID

Le meilleur frère qu'on puisse avoir, le seul que j'ai envie d'avoir. Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour toi. Tu as été pour moi, non seulement un frère, mais un ami, un protecteur, un compagnon, un partenaire. Tu es mon ange gardien, mon vrai confident avec qui j'ai toujours tout partagé. Nous sommes complices, et tu m'as toujours été d'une incroyable aide, parfois sans que tu le saches réellement.

Merci infiniment pour ton soutien, ton aide et ta générosité qui ont été pour moi une source de courage et de confiance. Je souhaite un jour te rendre, ne serait ce qu'un peu de ce que vous faites pour moi. Grand frère, tu m'as toujours soutenu tout au long de mon parcours. Je te dédie ce travail, et te dédie toutes mes années d'effort en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unissent.

A mon cher mari LAMAOUI ISMAIL

Nul mot ne saurait exprimer la profondeur de mes sentiments et l'estime que j'ai pour toi. Je ne remercierai jamais Dieu assez pour ta présence dans ma vie que je vois plus embellie depuis que tu y es. Tu as été une source continue d'encouragement et d'amour pendant toutes les phases de réalisation de ce travail et ton soutien a été sans égal. Tu as été présent à sa conception du début jusqu'à la fin, t'en as mis de ton âme tout comme moi et c'est finalement notre travail à nous deux, le fruit de nos efforts combinés. J'ai commencé cette thèse en tant que mademoiselle EL GBOURI et la finie en madame LAMAOUI... c'est le plus beau de tous mes résultats. En témoignage de ma grande affection, je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime et mon sincère attachement. Que nos liens restent toujours solides et que Dieu nous apporte bonheur et nous aide à réaliser tous nos rêves ensemble. Que Dieu te protège, te préserve du mal et t'accorde santé et réussite.

A la mémoire de mes grands-parents

Mes grands parents... Mes origines... Ma fierté... La lumière qui ne s'éteint jamais... Je vous garde toujours au plus profond de mon cœur et je ne cesse de prier pour vous. J'aurais tant aimé vous avoir à mes côtés et j'espère que vous êtes fiers de votre petite fille. Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis. Que ce modeste travail leur rende hommage.

A MA GRANDE MERE MIMA CHAMA CHERBATLI

Ce travail est pour moi le fruit de tes prières. J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondés en moi. Je te rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon amour infini.

A mes beaux parents Mme JAMALI SOUAD et Mr LAMAOUI AHMED

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. J'ai reconnu en vous une sincérité et un amour parental authentique. Aucun mot ne saurait décrire à quel point je vous chéris. Vous m'avez accueillie à bras ouverts dans votre famille, vous m'avez considérée comme l'une des vôtres, et vous m'avez inondée d'amour, de sympathie et de soutien inconditionnel.

Vos prières et vos conseils étaient d'un grand aide pour moi. J'espère être à la hauteur de ce que vous attendez de moi, et ne jamais vous décevoir.

Puisse DIEU le tout puissant vous donner santé, bonheur et longue vie.

A ma belle sœur IMANE LAMAOUI

Je te dédie ce travail avec tout mon amour, mon respect et ma gratitude. Je prie dieu de te protéger et de te procurer bonheur, réussite et prospérité.

A TOUTE MA FAMILLE (AIT DAOUD et EL GBOURI), MES ONCLES, MES TANTES, MES COUSINS ET COUSINES

J'ai une chance inestimable d'être née dans une famille si aimante et si généreuse. Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, et la reconnaissance sincère que j'ai pour vous. Vos encouragements m'ont été d'un grand soutien. Vous m'avez donné de bons conseils et vous avez toujours été à l'écoute. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

*A mes sœurs et meilleures amies SARA, FATIM EZZAHRA, AHLAM, DALILA, CHOROUQ,
HOUDA, SARA, WISSAL, HANAA*

Amies d'enfance, nous avons grandi ensemble et continuons de grandir, et de partager de bons moments ensemble. Merci d'avoir toujours été présents, et de m'avoir très souvent aidé à faire face à toutes les épreuves imposées par ce long parcours. Merci de me comprendre autant et de partager mes soucis, mes craintes, et mes ambitions. Je vous remercie pour tout ce que vous m'as apporté. Je vous souhaite le meilleur dans la vie.

A MES AMIS ET AMIES

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères, sœurs et des amis sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur. Que notre fraternité reste éternelle.

A toutes les femmes atteintes de cancer du sein

Ce travail n'est pas uniquement l'aboutissement d'études scientifiques, mais aussi le miroir de vos combats incessants contre la maladie.

A toutes les femmes atteintes de cancer du sein

Ce travail est imprégné de vos soucis et chagrins à l'annonce du diagnostic, de la douleur et les difficultés à chaque traitement proposé, de la joie et l'enthousiasme à chaque nouvelle consultation confirmant la rémission.

Durant mon passage au service, j'ai partagé le bonheur des patientes guéries, et j'ai eu le cœur brisé pour celles décédées, que le bon Dieu ait vos âmes.

Vous m'avez appris la patience et la persévérance, et j'espère à travers cette thèse transmettre vos souffrances et vos attentes au plus grand public.



Remerciements



A

MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
PROFESSEUR SOUMMANI ABDERRAOUF
PROFESSEUR DE GYNÉCOLOGIE- OBSTÉTRIQUE

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider notre jury. Je vous remercie de votre enseignement et je vous suis très reconnaissante de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir m'a énormément marqué. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération et ma profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines. Ce travail est pour moi l'occasion de vous témoigner ma profonde gratitude.

A

MON MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE
PROFESSEUR BELBARAKA RHIZLANE
PROFESSEUR D'ONCOLOGIE MÉDICALE

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce travail. Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont suscité une grande admiration et un profond respect. Vos qualités professionnelles et humaines me servent d'exemple. Je vous remercie de votre patience, votre disponibilité, de vos encouragements et de vos précieux conseils dans la réalisation de cette thèse. Vos orientations ont permis à ce travail de voir le jour, vos remarques judicieuses ont permis de l'affiner. Veuillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.

A

MON MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
PROFESSEUR FAKHIR BOUCHRA
PROFESSEUR DE GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

Je suis infiniment sensible à l'honneur que vous me faite en acceptant de siéger parmi notre jury. Je vous remercie de votre enseignement, ainsi que pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail en acceptant de le juger, cet honneur me touche énormément. Qu'il me soit permis, cher Maître, de vous présenter à travers ce travail le témoignage de mon grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance.

A
MON MAITRE ET JUGE DE THÈSE
PROFESSEUR JALAL HICHAM
PROFESSEUR DE RADIOLOGIE

*Je vous remercie de m'avoir honorée par votre présence parmi notre jury de thèse.
Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour votre bienveillance et votre simplicité avec lesquelles
vous m'avez accueilli.
Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de ma grande estime et de ma sincère
reconnaissance.*

A
MON MAITRE
PROFESSEUR MAIDA SEBBANI,
PROFESSEUR DE MEDECINE COMMUNAUTAIRE (MEDECINE PREVENTIVE, SA
NTE PUBLIQUE ET HYGIENE),

*Ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu voir le jour sans votre aide et votre
encadrement exceptionnel, votre patience, et votre dévouement.
J'espère être digne de la confiance que vous m'avez accordée. Je vous prie, chère maître, de
trouver ici le témoignage de mon infinie reconnaissance.*



Liste d'abréviations



Liste d'abréviations

AC	: doxorubicin et cyclophosphamide
ACR	: American College of Radiology
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ASCO	: American Society of Clinical Oncologie
BIRADS	: BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM
BRCA 1/2	: BReast CAncer 1 /2
CA15-3	: Cancer Antigen 15-3
CAP	: College of American Pathologist
CCOPGI	: Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative
CI	: Confidence Interval
CMF	: cyclophosphamide, méthotrexate, et 5-fluorouracil
CO	: Contraception orale
CRCR	: Registre des Cancers de la Région Du Grand Casablanca
FAC	: d'anthracycline—5-fluorouracil, doxorubicin et cyclophosphamide
FEC	: fluorouracil, epirubicin, et cyclophosphamide
FISH	: Fluorescence in situ hybridization
GEFPOCS	: Groupe d'Etude des Facteurs Pronostique Immunohistochimique dan le Cancer du Sein
HAS	: haute autorité de santé
HER 2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
HR	: Hazard Ratio
IHC	: Chromogenic in situ hybridization
INO	: Institut National d'Oncologie
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
MP	: mastectomie partielle
MT	: mastectomie totale
NCDB	: Base de données nationale du cancer aux États-Unis
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PET	: tomographie par émission de positons
RCR	: Registre des Cancers de Rabat
RCH	: réponses complètes histopathologiques
RE	: Récepteurs Ostrogéniques
RECIST	: Response Evaluation Criteria In solid Tumors
RH	: Récepteurs Hormonaux
RP	: Récepteurs Progéstéronique
SAI	: sans autre indication
SBR	: scraff bloomc et richarson
SG	: survie globale
SUV	: Standard Uptake Value
TAC	: taxotère, adriamycine, cyclophosphamide
TDM	: Tomodensitométrie

TNS : type non spécifique
USA : united state of américa



Plan



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	3
RESULTATS	7
I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	8
1. Fréquence	8
2. Sexe	9
3. Age	9
4. Origine	10
5. Ménarche	10
6. Etat matrimonial	11
7. Parité	11
8. Contraception	12
9. Ménopause	12
10. Antécédents personnels	13
11. Antécédents familiaux	14
II. DONNEES DIAGNOSTIQUES	15
1. Caractéristiques cliniques	15
2. Etude radiologique et histopathologique	18
3. Bilan d'extension	23
4. Classification TNM	24
5. Classification moléculaire	26
6. Bilan pré thérapeutique	27
III. DONNEES THERAPEUTIQUES	28
1. Traitement locorégional	28
2. Traitement systémique	30
IV. SURVIE	33
DISCUSSION	34
I. Epidémiologie	35
1. Incidence	35
2. Incidence des cancers localisés	38
3. Age	40
4. Origine des malades	42
II. Étude clinique	43
1. Circonstances de découverte	43
2. Délai de consultation	45
3. Examen clinique	48
III. CLASSIFICATION	52
1. Tumeur T	52
2. GANGLIONS RÉGIONAUX (N)	52
3. MÉTASTASES (M)	52
IV. ETUDE RADIOLOGIQUE	53
1. La mammographie	53
2. L'échographie Mammaire	55
3. L'imagerie par résonance magnétique (IRM)	56

V. Etude anatomopathologique	57
1. Modalité : Microbiopsie	57
2. Résultats des prélèvements histologiques extemporanés	57
3. Classification moléculaire	63
VI. BILAN D'EXTENSION	65
VII. Bilan d'extension standard	65
VIII. Les facteurs pronostiques	69
1. Taille tumorale histologique	69
2. Le type histologique et Grade	70
3. Extension locale du carcinome	72
IX. Traitement	76
1. Traitement loco-régional	76
2. Traitement systémique	86
X. EVOLUTION	100
1. Complications	100
2. Récidive et Métastases	106
XI. SURVIE GLOBALE et FACTEURS PRONOSTIQUES	107
CONCLUSION	108
ANNEXES	110
RESUMES	119
BIBLIOGRAPHIE	123



Introduction



La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

A l'échelle internationale, le cancer du sein occupe la première place en termes d'incidence et de mortalité chez la femme à la fois chez les pays développés et dans les pays en développement.

C'est une pathologie dont les moyens diagnostiques sont de nos jours développés, allant de la détection précoce à la mise en évidence de lésions infra-cliniques, ce qui a nettement amélioré le pronostic dans les pays développés.

Au Maroc, Le cancer du sein représente un problème majeur de santé public suite au manque de dépistage et au diagnostic tardif.

En effet, Son incidence ne cesse de progresser régulièrement malgré les multiples progrès de la science en matière de diagnostic et de traitements.

C'est ainsi que depuis plusieurs années, multiples campagnes de sensibilisation et de vulgarisation au cancer, et particulièrement au cancer du sein, ont été organisées afin de favoriser la prévention, la détection précoce, et d'accroître le soutien apporté au dépistage précoce et au traitement.

Quoique la mortalité par cancer du sein a diminué ces dix dernières années, le pronostic est souvent défavorable lorsque le diagnostic est tardif, et donc la mortalité est élevée dans les stades avancés, d'où l'intérêt d'un dépistage et prise en charge précoce.

Le cancer du sein représente, selon les statistiques mondiales de 2018, 27,8% de l'ensemble des nouveaux cancers féminins. (1)

L'objectif de ce travail est d'étudier les différentes caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques du cancer du sein localisé à travers une étude rétrospective étalée sur une durée de 7 ans, effectuée au service d'Oncologie Médicale du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech.



Matériels et Méthodes



Les données sont analysées à l'aide du logiciel Excel 2016.

I. Patients :

1. Type et population d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive portant sur une série de cas de patients atteints d'un cancer du sein non métastatique.

2. Lieu et période d'étude :

Revue des dossiers du 1^{er} Janvier 2012 au 31 Décembre 2018, sur une période de 7 ans, cette étude a été menée au service d'Oncologie Médicale du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech.

II. Méthodes :

Tous les cas de cancer du sein localisé; non métastatiques ; ont été colligés. L'objectif principal de notre étude est de recueillir à travers une fiche détaillée les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques, thérapeutiques, évolutives et pronostiques chez ce groupe de patients.

1. Critères d'inclusion :

- ❖ Patients âgés de plus de 18 ans et plus.
- ❖ Diagnostic de cancer du sein confirmé histologiquement.
- ❖ Cancer du sein localisé.
- ❖ Absence de métastases à distance cliniques et/ou radiologiques.

2. Critères d'exclusion :

- ❖ Antécédent personnel de cancer du sein.
- ❖ Rechute locorégionale ou métastatique d'un cancer du sein.

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

- ❖ Un traitement médical préalable pour un cancer du sein ou tout autre cancer (chimiothérapie, hormonothérapie ou thérapie ciblée).
- ❖ Cancer du sein inflammatoire.
- ❖ Cancer du sein cliniquement localement avancé (les tumeurs classées T4 et/ou N3 selon la classification cTNM).
- ❖ Les lymphomes du sein.

3. Collecte des données :

Dans un premier temps, nous avons procédé à un triage des dossiers pour ressortir ceux en rapport avec un cancer du sein.

Puis, nous avons sélectionné les dossiers répondant à nos critères d'inclusion et d'exclusion.

4. Fiche d'exploitation :

Une fiche d'exploitation a été remplie pour chaque patient comprenant le plan du travail.

Nous nous sommes intéressés aux :

- Données générales concernant les patients, il s'agit de : l'identité, l'âge, l'origine, l'état civil, la profession et le niveau socio-économique.
- Les antécédents personnels (médicaux, chirurgicaux et gynéco-obstétricaux) et les antécédents familiaux de mastopathie bénigne ou maligne ou cancer hormonodépendant.
- Le motif de consultation et les caractéristiques cliniques, radiologiques et histologiques des patientes.
- Les éléments de la prise en charge des patients.

5. Analyse statistique :

La saisie des données a été faite initialement sur Excel puis l'analyse statistique a été effectuée par le logiciel SPSS version 16. Les analyses ont été de type descriptif :

- Les variables qualitatives : par les effectifs et les pourcentages correspondants.
- Les variables quantitatives : par les mesures de tendance centrale (médiane ou moyenne) et les mesures de dispersion (étendu ou écart type).



Résultats



I. DONNEES EPIDEMOLOGIQUES

1. Fréquence :

Durant une période de 7ans (2012 – 2018), 720 cas de cancer du sein localisé ont été pris en charge au sein du service d'Oncologie Médicale du CHU Mohammed VI de Marrakech, ce qui représente 26% des cancers du sein. (tableau I, Figure1)

Tableau I : Répartition de la fréquence annuelle du cancer du sein dans notre série.

Année	Nombre de cas de cancer du sein localisé (données exploitables)	Nombre total de cas de cancer du sein
2012	86 (33,47%)	257
2013	87 (26,2%)	332
2014	87 (25,36%)	343
2015	97 (24%)	405
2016	99 (24,1%)	412
2017	130 (26,1%)	498
2018	134 (25,47%)	526

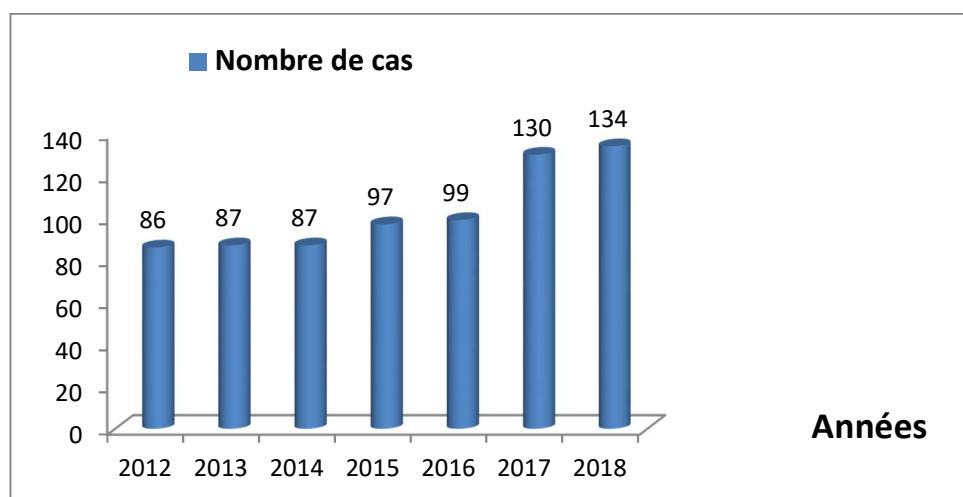


Figure 1 : le nombre de cas par année de consultation.

2. Sexe :

Dans notre travail, 714 cas étaient du sexe féminin (99,16%) et 6 hommes (0,83%) ont été touchés. (Figure 2)

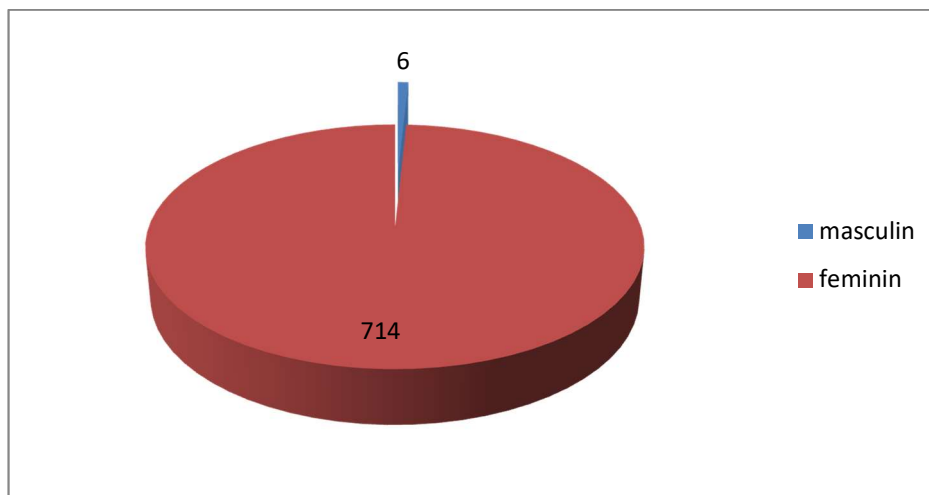


Figure 2 : la répartition des patients selon leurs sexes.

3. Age :

La tranche d'âge 41-50 ans a été la plus touchée avec un taux de 36,11%. (Tableau II, figure 3).

L'âge moyen de survenue était de 47 ans.

Tableau II: Répartition des patients par tranches d'âge.

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage
20-30	22	3,05%
31-40	127	17,63%
41-50	260	36,11%
51-60	209	29,02%
61-70	74	10,3%
>70	28	3,88%
Total	720	100%

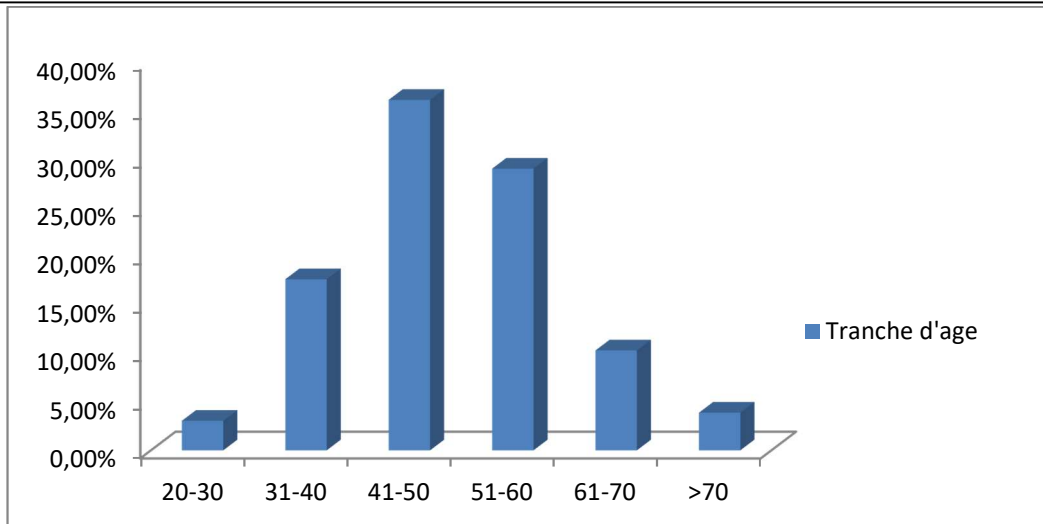


Figure 3: Répartition des patients par tranches d'âge.

4. Origine :

Dans notre série, le nombre de cas de cancer du sein au stade localisé chez les patients d'origine rurale (48,33%) était inférieur à celui des patients d'origine citadine (51,66%).

5. Ménarche :

L'âge de la ménarche a été précisé chez 714 patientes.

332 d'entre elles ont eu une ménarche à un âge > 12 ans soit 46,11% du nombre total des cas, 246 patientes ont eu leur ménarche à l'âge de 12 ans soit 34,16%, alors que 136 patientes seulement ont eu leur ménarche à un âge < 12 ans soit 18,9% des cas (Tableau III).

Cependant, le cycle était régulier chez 614 patientes soit 85,3%.

Tableau III : répartition des patientes selon leurs âges de ménarche.

Age	Effectif	Pourcentage
Non mentionné	6	0,83%
<12ans	136	18,9%
12	246	34,16%
>12ans	332	46,11%
TOTAL	720	100%

6. Etat matrimonial :

Dans notre série, 61,25% des patients sont mariés, 18,5 % sont célibataires, 12,5% sont veufs et 7% sont divorcés. (Figure 4)

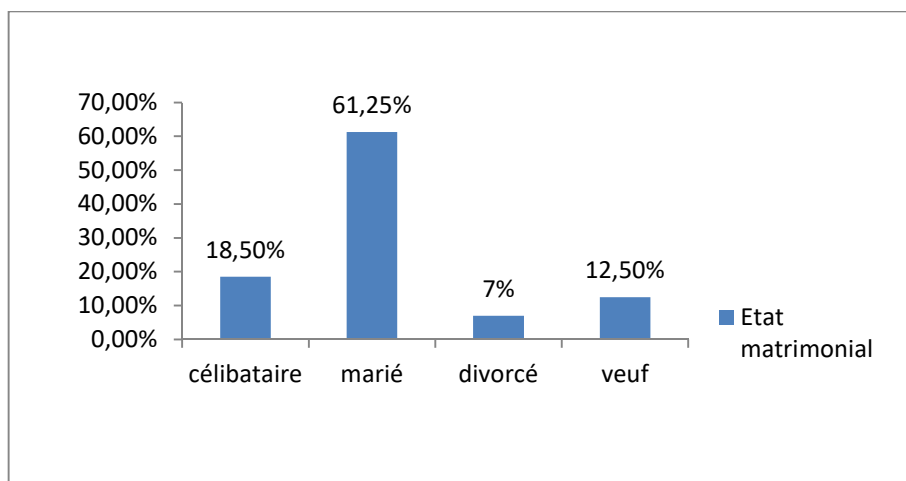


Figure 4 : répartition selon l'état matrimonial.

7. Parité :

Dans notre série, une prédominance de la multiparité a été notée avec un taux de 64,44%, suivie par la nulliparité avec un taux de 26,95%. (Tableau IV)

Tableau IV: répartition selon la parité

NOMBRE DE PARITE	NOMBRE	POURCENTAGE
NULLIPARE	194	26,95%
PAUCIPARE	62	8,61%
MULTIPARE	464	64,44%
TOTAL	720	100%

8. Contraception :

La prise de contraception a été précisée chez 450 patientes soit un pourcentage de 57,42%, elle comprend essentiellement les oestroprogestatifs normodosés. La durée moyenne de la prise était de 6,65 ans.

Chez 304 patientes soit un pourcentage de 42,57% aucune prise de contraception n'a été rapportée. (Figure 5)

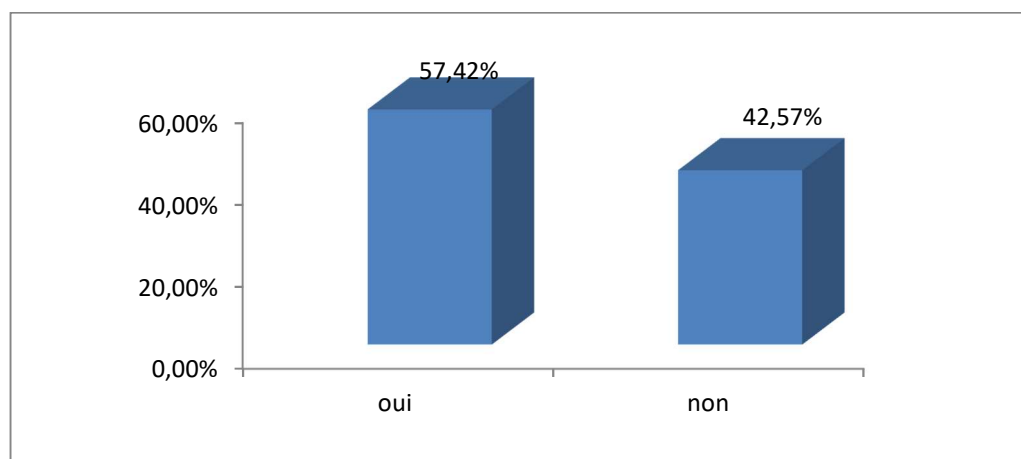


Figure 5: répartition selon l'utilisation d'un moyen de contraception.

9. Ménopause :

Le statut hormonal a été précisé chez toutes les patientes. 397 d'entre elles étaient toujours en activité génitale au moment du diagnostic, alors que 323 des patientes étaient ménopausées. (Figure 6)

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

L'âge de ménopause le plus fréquent a été démontré dans la tranche d'âge 46–50 ans (19,15%). (Tableau V)

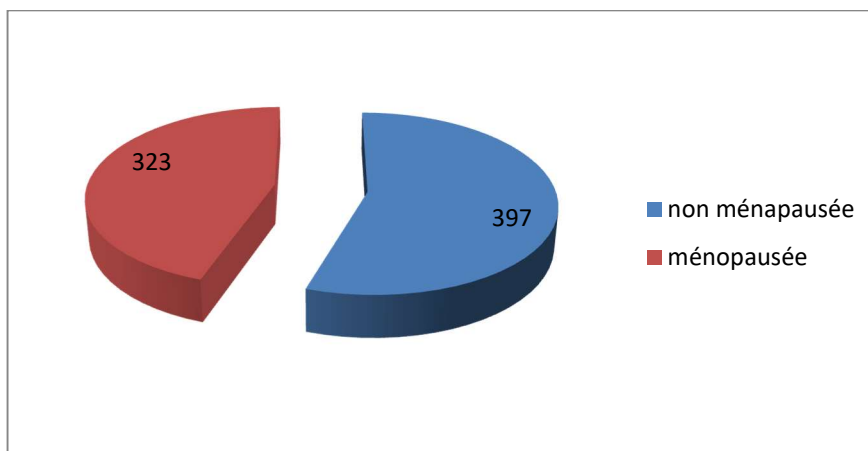


Figure 6 : répartition selon le statut hormonal.

Tableau V : répartition selon l'âge de ménopause.

AGE DE MENOPAUSE	NOMBRE	Pourcentage
35–40	11	1,52%
41–45	43	6%
46–50	138	19,15%
51–55	131	18,2%

10. Antécédents personnels:

La majorité des patients n'avaient pas un antécédent médical (76,94%) ou chirurgical (84,58%) ou toxico-allergique (98,33%).

- 166 Patients avaient un ou plusieurs antécédents médicaux. (Tableau VI)
- 111 Patients avaient un ou plusieurs antécédents chirurgicaux. (Tableau VII)
- 12 Patients avaient un antécédents toxico-allergique. (Tableau VIII)

Les antécédents personnels ont été dominés par le diabète et l'HTA.

Tableau VI: les antécédents médicaux :

Antécédents médicaux	NOMBRE
HTA	79
Diabète	82
Autres	3

Tableau VII : les antécédents chirurgicaux :

Antécédents chirurgicaux	NOMBRE
Non opéré	609
Cholécystectomie	52
Thyroïdectomie	21
Masse utérine	14
Appendicectomie	11
Amygdalectomie	3
Autres	10

Tableau VIII : les habitudes toxiques :

Habitudes toxiques	NOMBRE
Non tabagique / non alcoolique	708
Tabagisme actif	3
Tabagisme passif	9

11. Antécédents familiaux :

Un antécédent familial de cancer du sein a été retrouvé chez 87 patients soit 12% des cas dont 73 chez un parent de 1er degré.

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

Par ailleurs, nous avons noté 7 cas de cancer de l'endomètre dont 3 chez un parent de 1^{er} degré, 5 cas de cancer du col et 3 cas de cancer de l'ovaire. (Tableau IX)

Tableau IX : répartition des antécédents familiaux.

ATCD FAMILIAL	Effectif
Cancer du sein	87
Cancer de L'endomètre	7
Cancer du col	5
Cancer de l'ovaire	3

II. DONNEES DIAGNOSTIQUES

1. Caractéristiques cliniques :

a) Délai de consultation :

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes et la date de la première consultation a été précisé chez tous les patients.

Ainsi, parmi ces cas, 41,5% ont consulté dans un délai entre 3 et 6 mois. (Tableau X)

Tableau X: répartition selon le délai de consultation.

DELAI	NOMBRE
<3MOIS	125
ENTRE 3 ET 6MOIS	299
ENTRE 7 ET 12 MOIS	205
ENTRE 13 ET 24MOIS	54
> 24MOIS	37

b) Circonstances de découverte :

Le cancer du sein a été découvert dans 99% des cas par la patiente elle-même devant des signes révélateurs. Alors que seulement 6 cas ont été dépistés lors d'un examen médical systématique, soit 1%.

L'autopalpation d'un nodule était le mode de découverte le plus fréquent puisqu'on le retrouve dans 98% des cas. (Tableau XI)

L'association de plusieurs symptômes/anomalies a été rapportée par certains malades.

Tableau XI : Répartition des patients selon les circonstances de découverte.

Circonstances de découverte	Effectif	Pourcentage
Autopalpation d'un nodule	711	98%
Mastodynie	191	26,5%
Inflammation	7	1%
Rétraction mamelonnaire	42	5,8%
Ecoulement mammaire	37	5,1%
ADP axillaire	29	4%
AEG	7	1%
Examen systématique	6	1%

c) Topographie de la tumeur :

L'examen clinique des seins a objectivé une atteinte unilatérale chez la majorité des patients soit 99% des cas avec une légère prédominance du côté gauche dans 54,02% des cas.

10 patientes avaient une atteinte bilatérale des deux seins à la première consultation ce qui présente moins de 1,38% des cas. (Tableau XII)

Tableau XII: la répartition selon le sein atteint.

Le sein atteint	NOMBRE	Pourcentage
Droit	321	44,6%
Gauche	389	54,02%
Bilatéral	10	1,38%

Tous les quadrants ont été atteints avec une prédominance au niveau du siège supéro-externe avec un taux de 30% contre 25% au niveau du siège inféro-interne. (Figure 7)

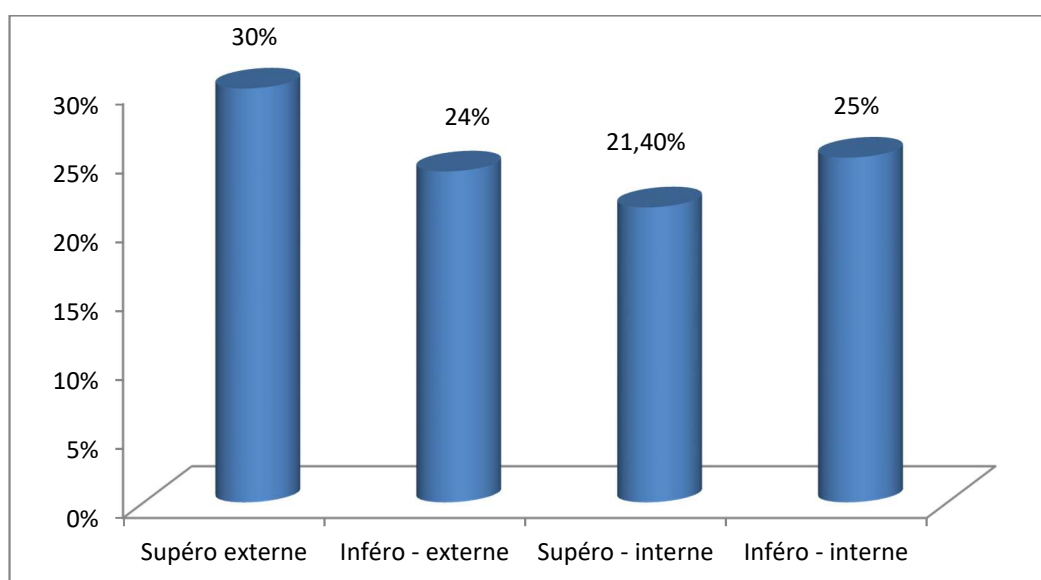


Figure 7 : la répartition selon les quadrants du sein.

d) Taille tumorale clinique :

La taille clinique des tumeurs était variable. 53,6% des patients avaient une taille tumorale comprise entre 2 et 5 cm (tableau XIII).

Tableau XIII : Répartition des patients selon la taille tumorale à l'examen clinique.

Taille	Effectif	Pourcentage
T1 (≤ 2 cm)	228	31,66%
T2 ($2 < \text{Taille} \leq 5$)	386	53,6%
T3 (> 5 cm)	106	14,72%

e) Écoulement mamelonnaire :

L'écoulement mamelonnaire a été retrouvé chez 37 patientes de notre série.

f) Atteinte ganglionnaire :

Selon l'examen clinique du creux axillaire, nous avons noté la prédominance de l'absence d'envahissement ganglionnaire régional avec un taux de 48%. (Figure 8)

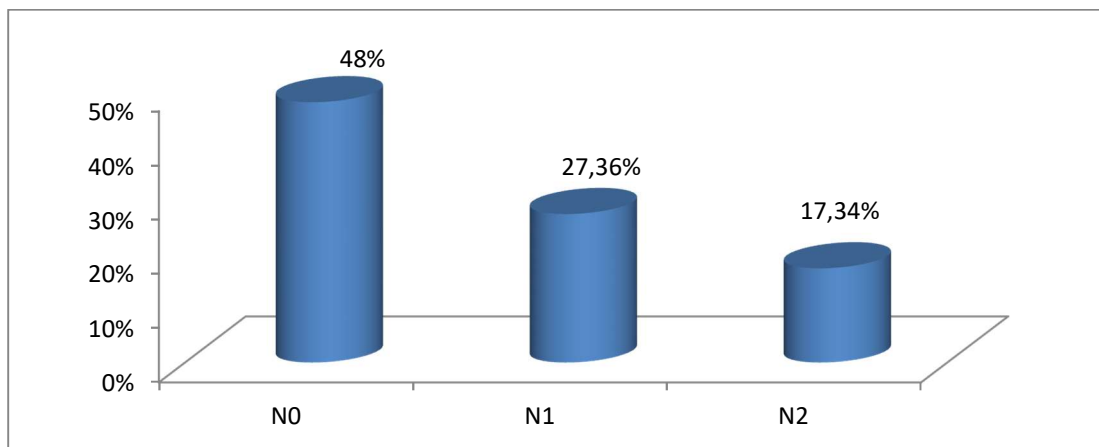


Figure 8: répartition selon les ganglions cliniquement palpables selon la classification TNM

(Annexe II)

2. Etude radiologique et histopathologique

a) Le couple écho-mammographie :

La mammographie a été réalisée chez tous les malades.

Une prédominance des tumeurs classées ACR5 a été notée chez 238 patients soit 33% des cas. (Tableau XIV)

Tableau XIV : répartition de la classification ACR.

Classification ACR	Effectif	Pourcentage
1	2	0,3%
2	3	0,4%
3	16	2,2%
4	119	16,5%
5	238	33%
Non disponible	342	47,5%
Total	720	100%

b) Examen histopathologique :

b.1 Moyens :

L'examen histopathologique a été pratiqué chez tous les patients pour confirmer la nature maligne de la tumeur. Différents types de prélèvements ont été utilisés : (Figure 9)

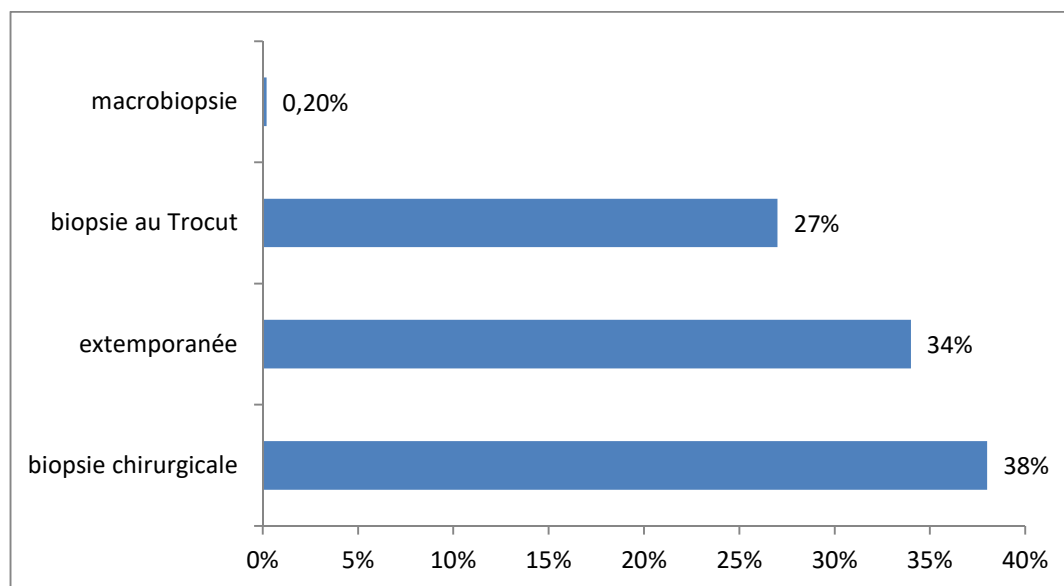


Figure 9: répartition selon la modalité de confirmation histologique.

b.2. Type histologique :

Le type anatomopathologique le plus fréquent était le carcinome canalaire infiltrant chez 642 cas (89,16%). Le carcinome lobulaire infiltrant était retrouvé chez 51 patientes (7%). (Figure 10)

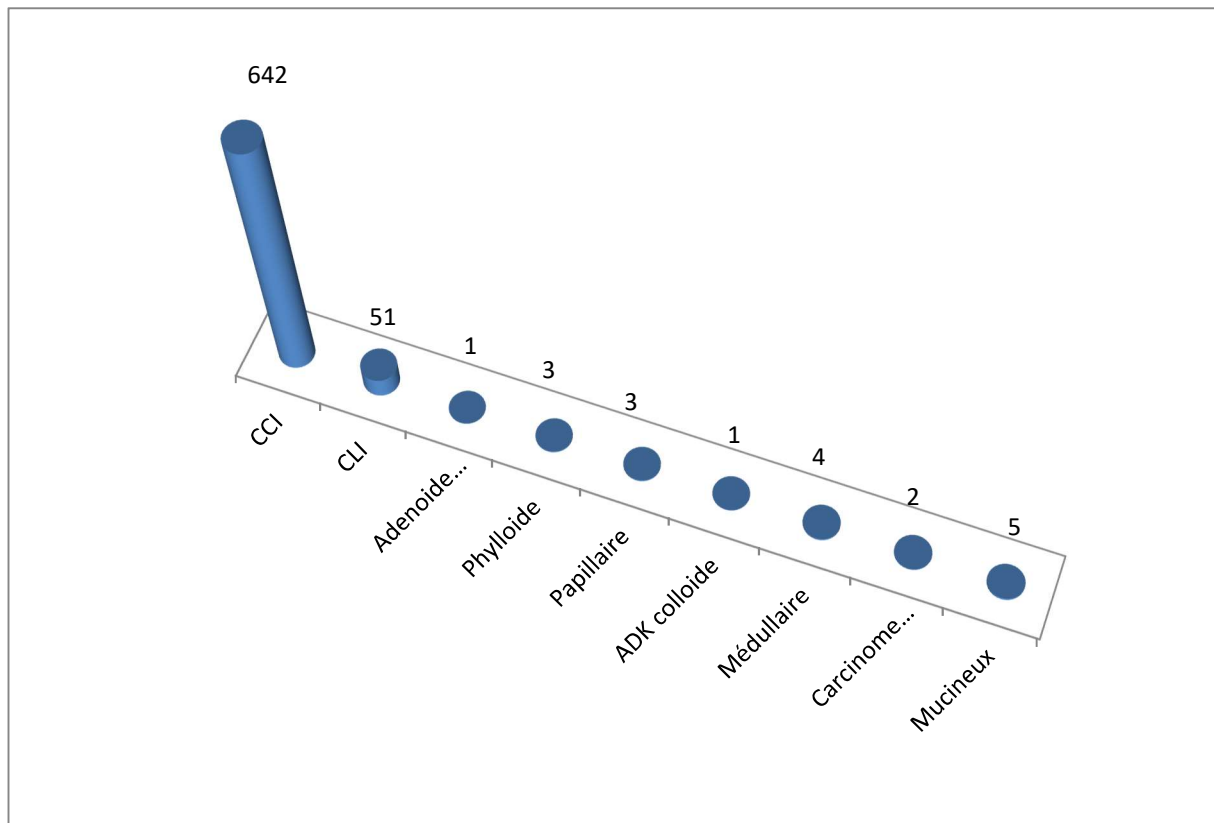


Figure 10 : Répartition selon le type histologique.

b.3. Le grade histopronostique :

Le grade histopronostique de Scarff-Bloom et Richardson (SBR) a été précisé chez 650 cas.

Le grade SBR II était le plus fréquent avec un taux de 60,7%, suivi du grade SBR III à un taux de 27,5% (Figure 11).

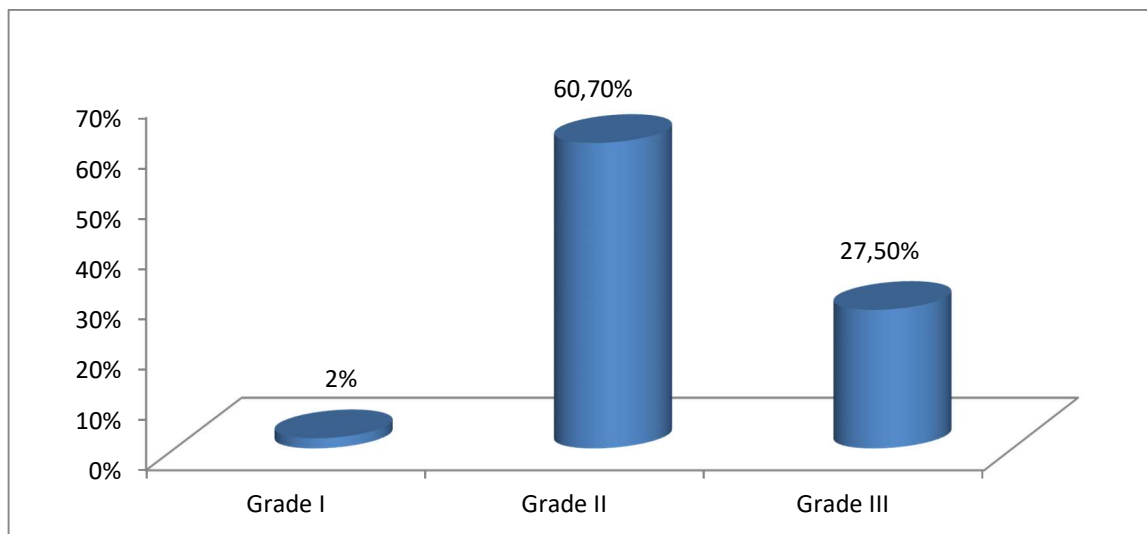


Figure 11: répartition selon le grade SBR.

b.4. Emboles vasculaires :

Dans notre série, les emboles vasculaires étaient présents dans 41,66% des cas.

b.5. Statut des récepteurs hormonaux :

La recherche des récepteurs hormonaux (RH) a été réalisée chez 713 patients soit 99% des cas. Ces récepteurs à l'œstrogène (RE) et à la progestérone (RP) étaient tous les deux positifs dans 67% des cas, dissociés dans 6,4% et négatifs dans 26,52% (Tableau XV, Figure 12).

Tableau XV : Répartition des patients en fonction de la positivité ou négativité des RH.

RH	Effectif	Pourcentage
Positif	528	73,4%
Négatif	190	26,52%

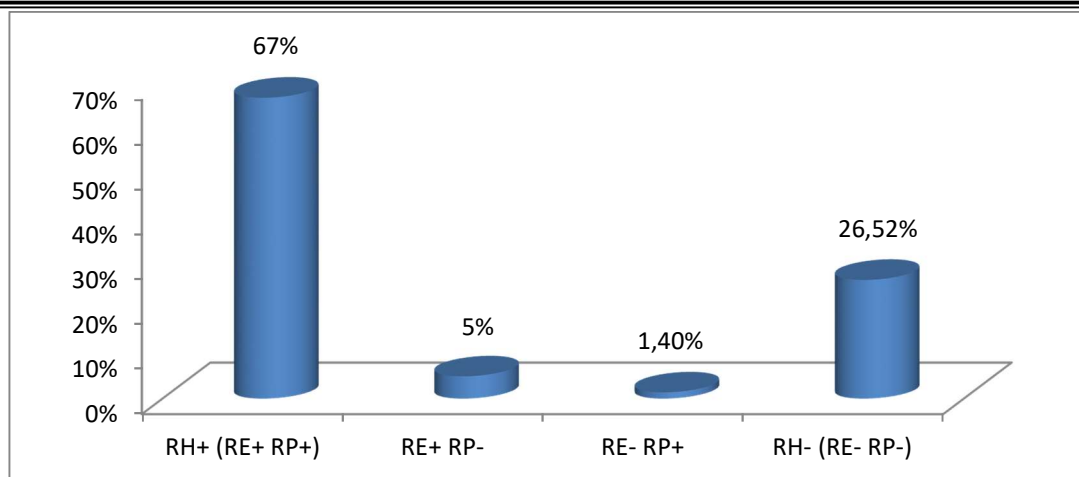


Figure 12 : Corrélation de l'expression des RH.

b.6 Statut de l'oncogène HER2 :

L'hercept test a été effectué chez 720 patients par technique d'immunohistochimie, complété par la méthode FISH ou CISH en cas de score HER2 (2+). Ainsi, 19,41% de la totalité des patients avaient une surexpression de l'HER2 (Figure 13).

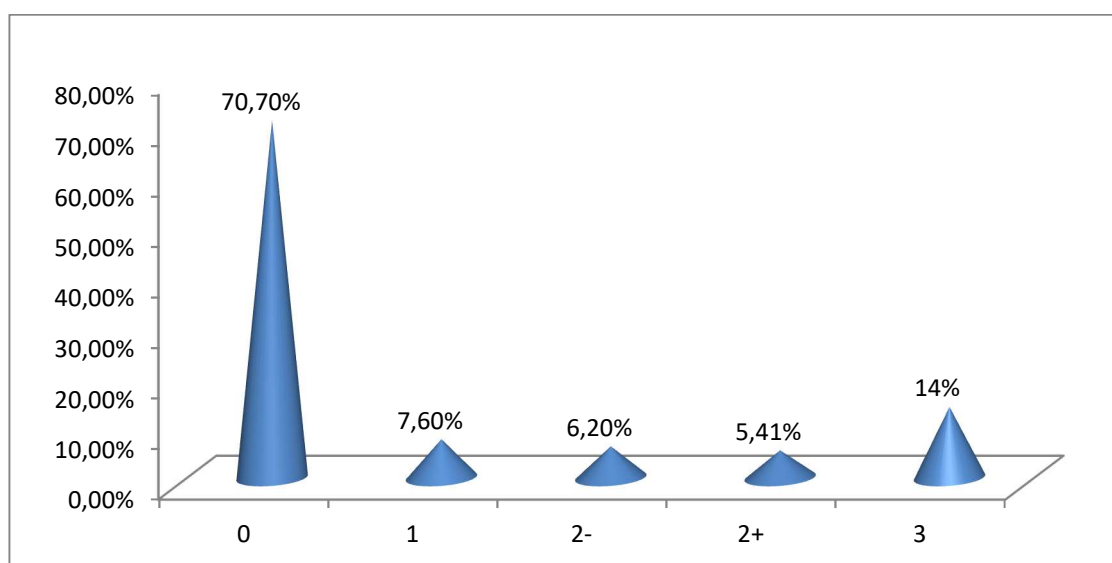


Figure 13 : répartition selon le score HER2.

b.7. Index de prolifération Ki 67 :

L'index de prolifération Ki 67 a été recherché par technique immunohistochimique chez 329 patients seulement dont 201 avaient un taux supérieur à 15% soit 61%, 99 cas avaient un taux inférieur à 15% alors que 29 patients avaient un taux égal à 15%. (Figure 14)

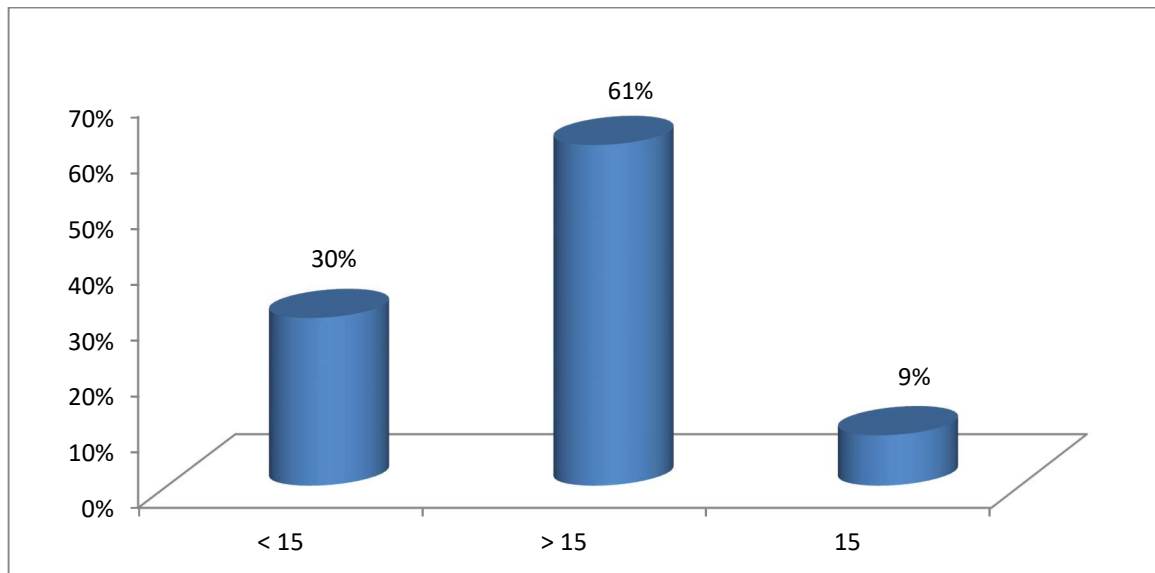


Figure 14: répartition selon la valeur de l'antigène Ki 67.

3. Bilan d'extension :**3.1. Imagerie :****a) Radiographie thoracique :**

Réalisée chez 420 patients soit 58,4% des cas.

b) Echographie abdominale :

420 cas ont bénéficié d'une échographie abdominale.

c) TDM TAP :

Effectuée dans 41,66% des cas (300 malades).

d) Scintigraphie osseuse :

300 malades ont réalisé une scintigraphie osseuse dans le bilan d'extension.

e) Tomographie par émission de positrons (PET-SCAN) :

N'a pas été effectuée chez aucun patient.

3.2. Biologie :

✚ Dosage du CA15-3 :

Le dosage de ce marqueur tumoral a été effectué chez 95 patientes, et a été supérieur à 30UI/ml chez 7 d'entre elles.

4. Classification TNM :

4.1. Tumeur T :

A l'issue de l'examen et du bilan d'extension, la classification pTNM de l'UICC 2010 a pu être établie pour tous les malades. (Annexe)

Ainsi, une prédominance des formes T2 a été observée avec un taux de 52%, suivies des formes T1 avec un taux de 21% (Figure 15).

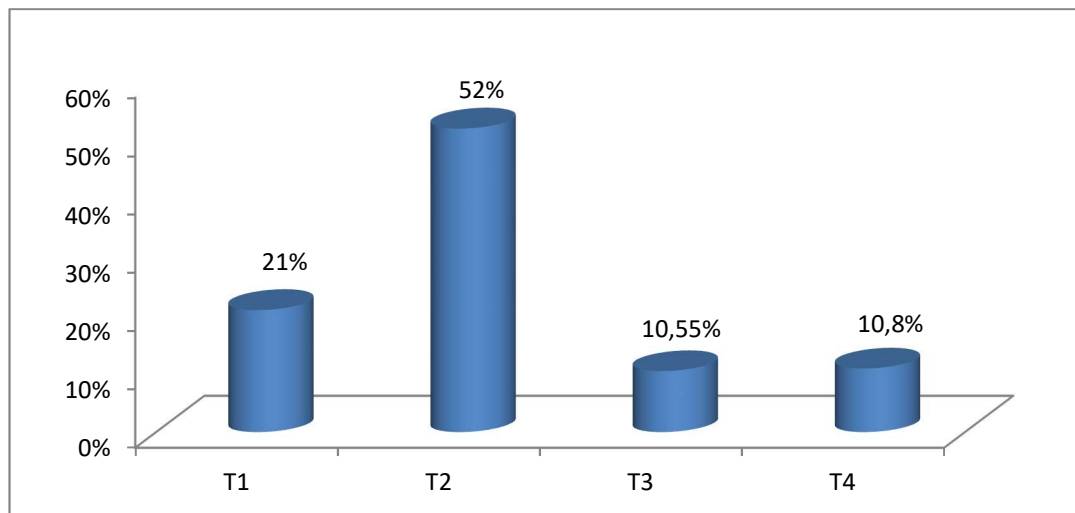


Figure 15: répartition de la taille tumorale selon la classification pTNM (Annexe)

4.2. Adénopathies N :

L'étude de l'atteinte ganglionnaire a permis d'objectiver que les formes N0 étaient de loin les plus fréquentes avec un taux de 48% suivies des formes N1 à un taux de 27,36%. (Figure 16)

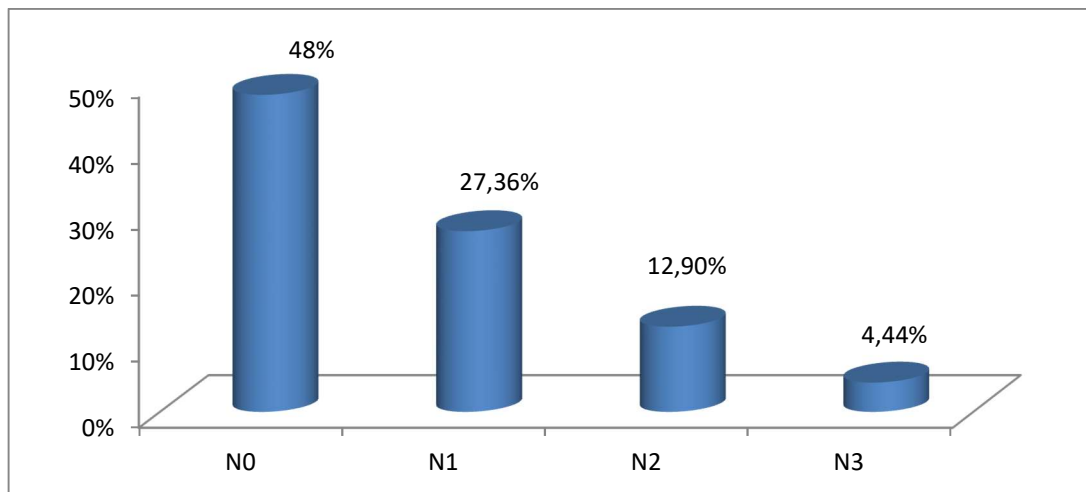


Figure 16 : répartition de l'atteinte ganglionnaire selon la classification pTNM (Annexe)

4.3. Stade :

Au terme de cette classification (pTNM), les patients ont été répartis selon les différents stades de l'union internationale contre le cancer (UICC) (Annexe).

Ainsi, les stades IIA, IIB et IIIA ; localisés ; ont été les plus fréquents avec des taux respectifs de 29%, 19,6% et 14%. Alors que les stades IIIB et IIIC ; localement avancés ; représentaient 18,33% (Figure 17, Figure 18)

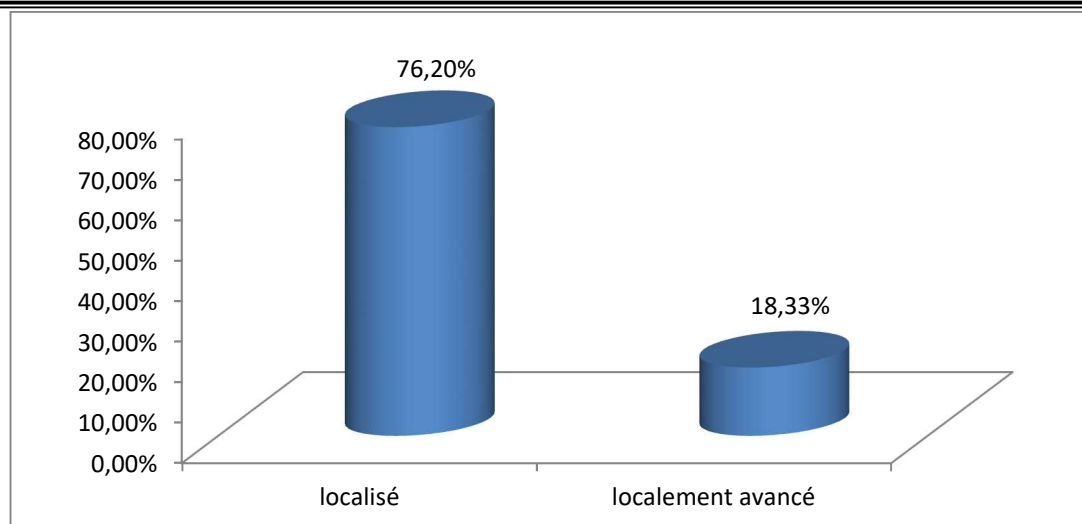


Figure 17 : Répartition selon les stades.

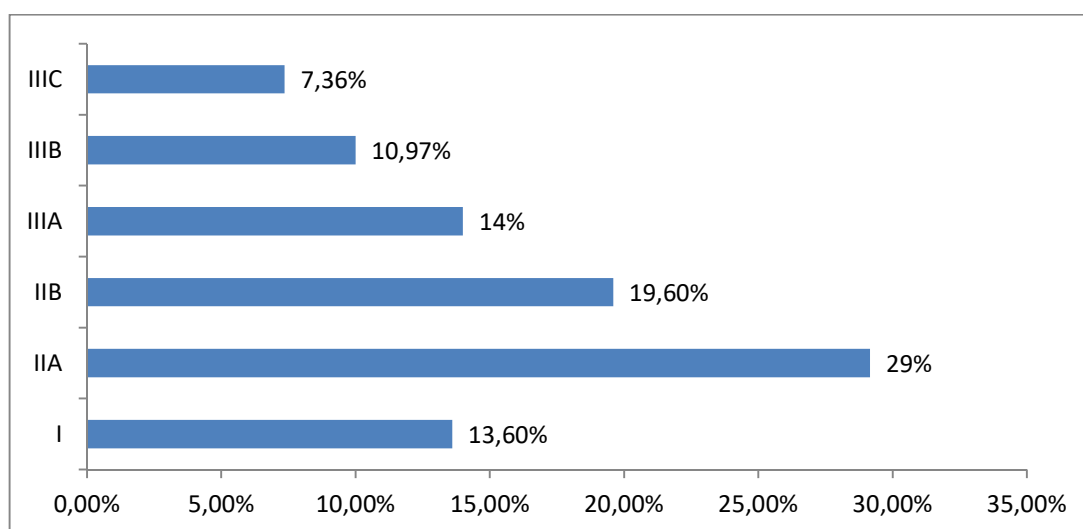


Figure 18: Répartition des patients selon les stades de l'UICC.

5. Classification moléculaire :

La corrélation immunohistochimique de la classification moléculaire a été établie chez tous les patients à partir des données sur les récepteurs hormonaux, le statut HER2 et l'index de prolifération Ki67. Ainsi, le sous type Luminal A était le plus fréquent avec un taux de 48%, le sous type Luminal B était de 28% alors que le sous type Basal dit «triple négatif» était de 16,8% (Figure 19)

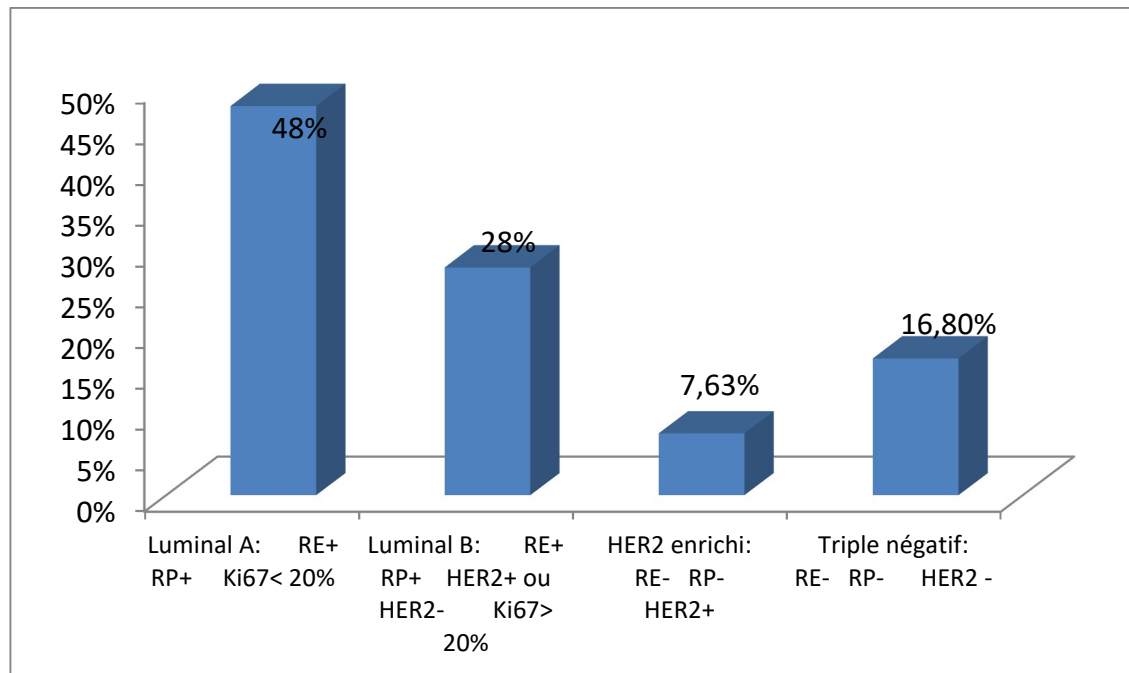


Figure 19: Répartition des patients selon la classification moléculaire

6. Bilan pré thérapeutique :

Une écho-cœur a été réalisée chez 700 patients avant le début de leurs traitements, notamment la chimiothérapie à base d'anthracyclines ou la thérapie ciblée. Le résultat était normal dans tous les cas avec une fraction d'éjection >60%.

Avant de démarrer la chimiothérapie, chaque patient a bénéficié d'un bilan biologique fait d'une numération formule sanguine, fonction rénale et bilan hépatique.

III. DONNEES THERAPEUTIQUES

1. Traitement locorégional :

1.1. Chirurgie :

Au cours de cette étude, nous avons colligé 713 patients (99,3%) qui ont subi une chirurgie mammaire (figure 20).

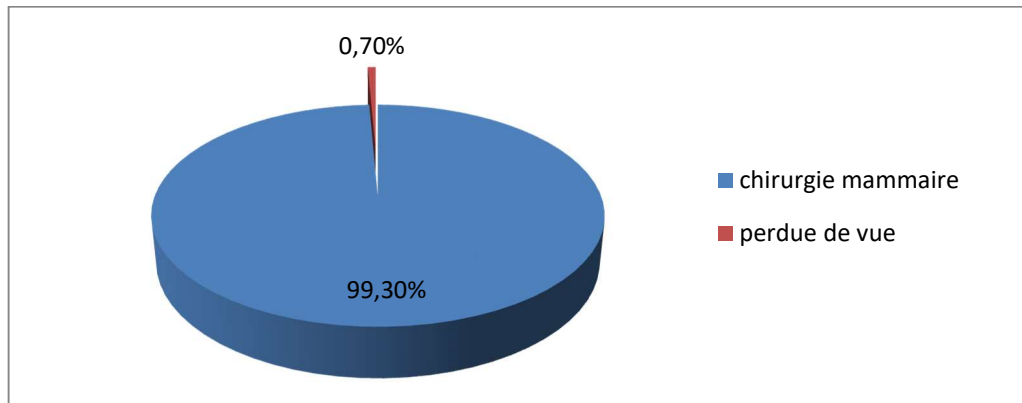


Figure 20: répartition des patients en fonction de la réalisation ou non d'une chirurgie

Un traitement radical par mastectomie plus curage des ganglions axillaires a été entrepris chez 408 patients (56,66%), et 42,36% (305 cas) ont bénéficié d'un traitement conservateur par tumorectomie + curage ganglionnaire. (Figure 21)

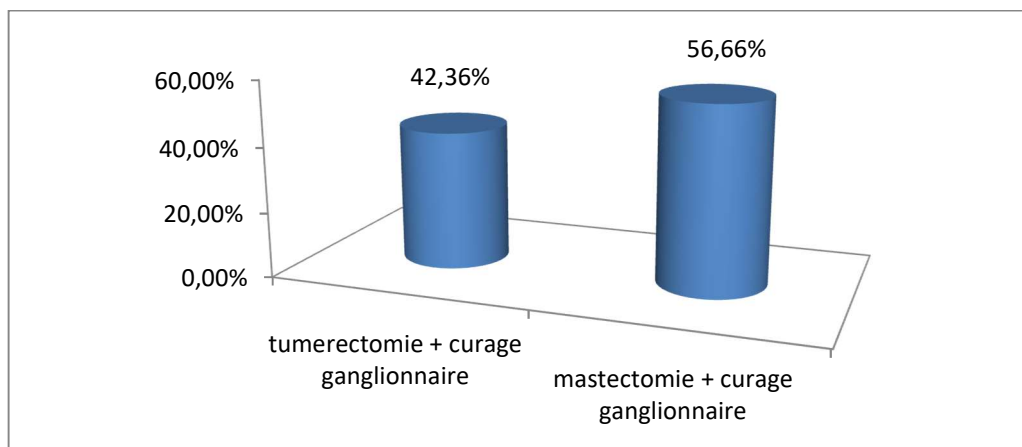


Figure 21 : répartition des cas selon le geste chirurgical.

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

Dans les chirurgies réalisées, les marges d'exérèse chirurgicale étaient saines chez 709 cas (99,43%).

1.2-Radiothérapie (RTH) :

Dans notre série, la radiothérapie a été réalisée chez 580 patients soit 70,5% des cas. (Tableau XVI)

Tableau XVI : Répartition des cas en fonction de la réalisation ou non d'une radiothérapie.

RTH	Effectif	Pourcentage
Faite	580	70,5%
Non faite	110	15,3%
Non renseigné	30	4,16%
Total	720	100%

Le délai entre la chirurgie et la radiothérapie était supérieur à 6 mois chez 367 patients (63,3%), alors qu'il était moins de 6 mois dans 36,7% des cas (213 patients). (Figure 22)

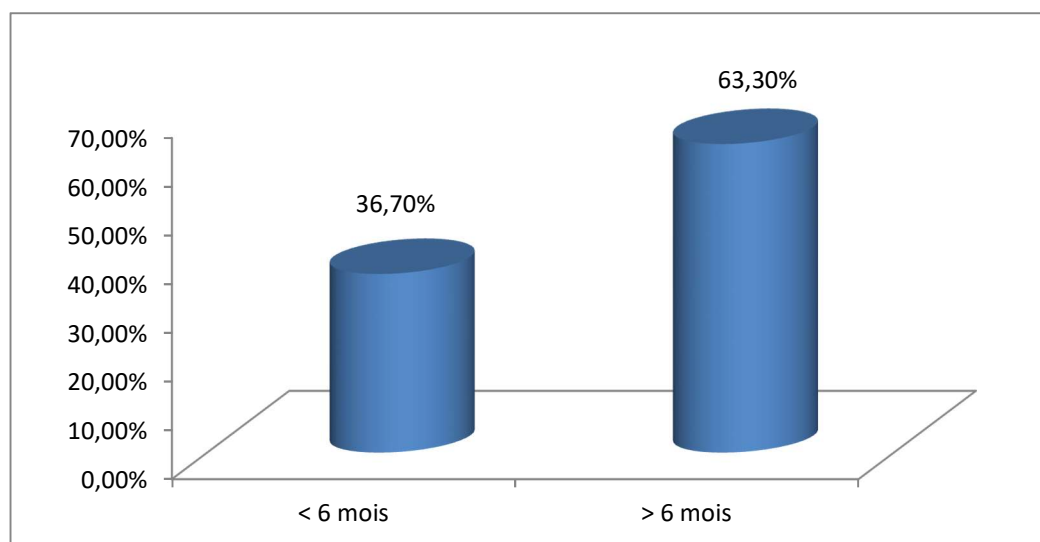


Figure 22 : Répartition des patients en fonction du délai entre la chirurgie et la radiothérapie effectuée.

2. Traitement systémique :

2.1-Chimiothérapie (CTH) :

Dans notre série, 702 malades ont reçu un traitement par chimiothérapie soit (97,5%).

Cette chimiothérapie était de 2 types :

2.1.1. Traitement néoadjuvant : délai et protocole de chimiothérapie :

Cette Chimiothérapie été administrée chez 248 malades soit 35,3%.

➤ Délai entre la chimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie :

Dans notre série, le délai était inférieur à 1 mois dans la majorité des cas soit 68,25% des malades. (Figure 23)

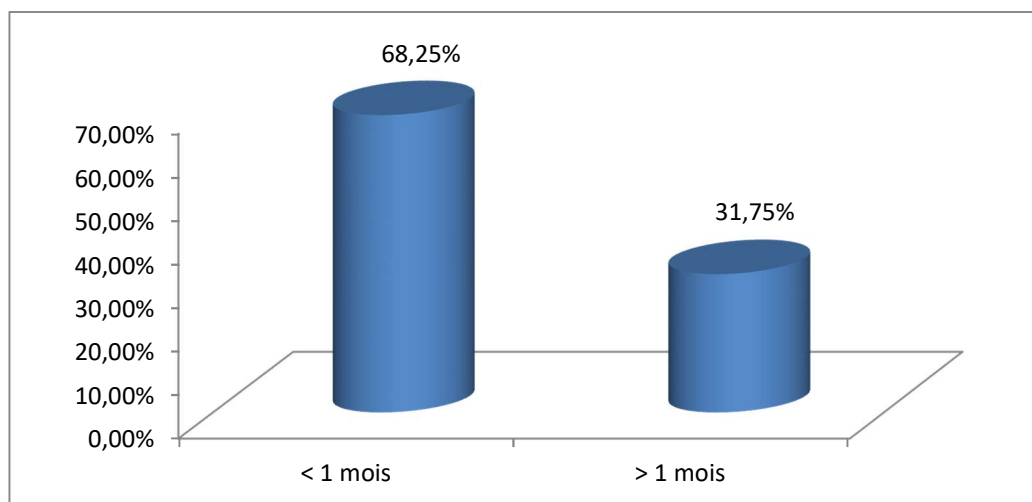


Figure 23 : Répartition des cas en fonction du délai entre la chimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie réalisée.

➤ Protocole :

La chimiothérapie néoadjuvante a été basée sur un traitement séquentiel, à base d'anthracyclines et de taxanes, entre 6 et 8 cures et à un intervalle de 3 semaines.

2.1.2. Traitement adjuvant: délai et protocole de chimiothérapie :

Une chimiothérapie adjuvante a été administrée chez 568 patients soit 84,5%.

➤ **Délai entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante :**

Débutée 1 à 6 mois après l'acte opératoire, 407 malades ont effectué une chimiothérapie adjuvante dans un délai inférieur à un mois soit 71,65%. (Figure 24)

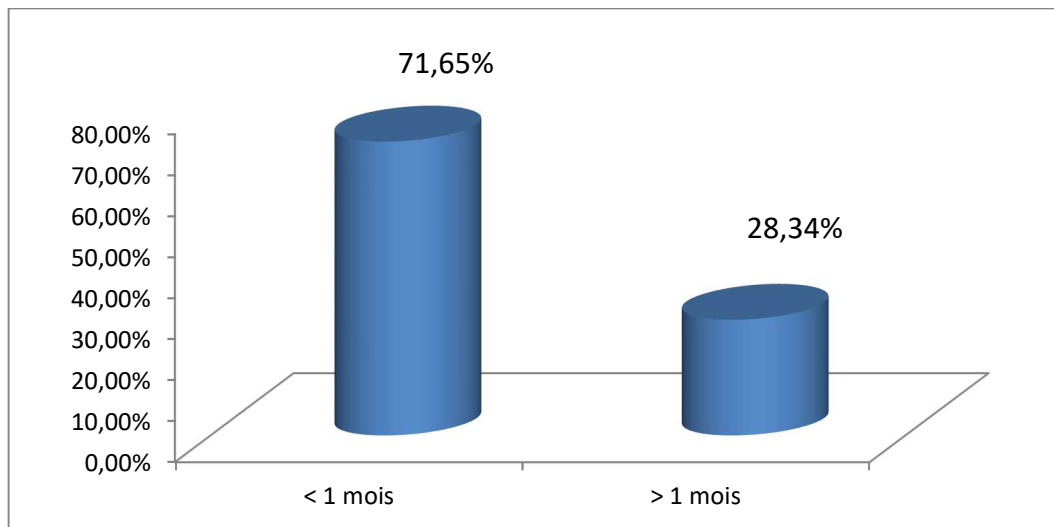


Figure 24: Répartition des patients en fonction du délai entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante.

➤ **Protocole :**

510 patients (89,79%) ont bénéficié d'un traitement séquentiel à base d'anthracyclines et taxanes. Les anthracyclines seuls ont été administrées chez 58 patients soit 10,21%. (Figure 25)

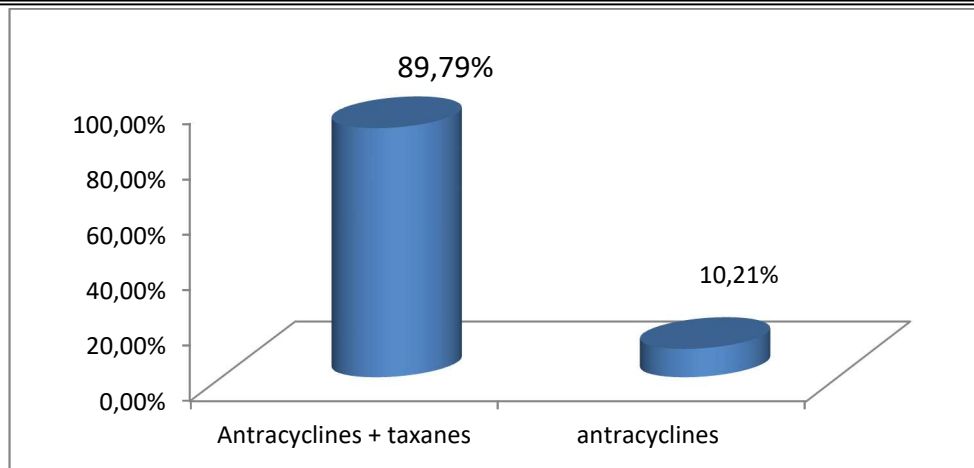


Figure 25 : Protocoles de chimiothérapie en traitement du cancer du sein en adjuvant.

2.2. Thérapie ciblée :

140 malades ayant une surexpression du HER2 ont bénéficié d'un traitement à base de Trastuzumab soit 100% des cas.

2.3. Hormonothérapie :

Une hormonothérapie a été prescrite chez 523 cas soit 100% des patients RH+.

Dans 76,67% des cas, l'hormonothérapie était à base d'anti- oestrogènes. (Figure 26)

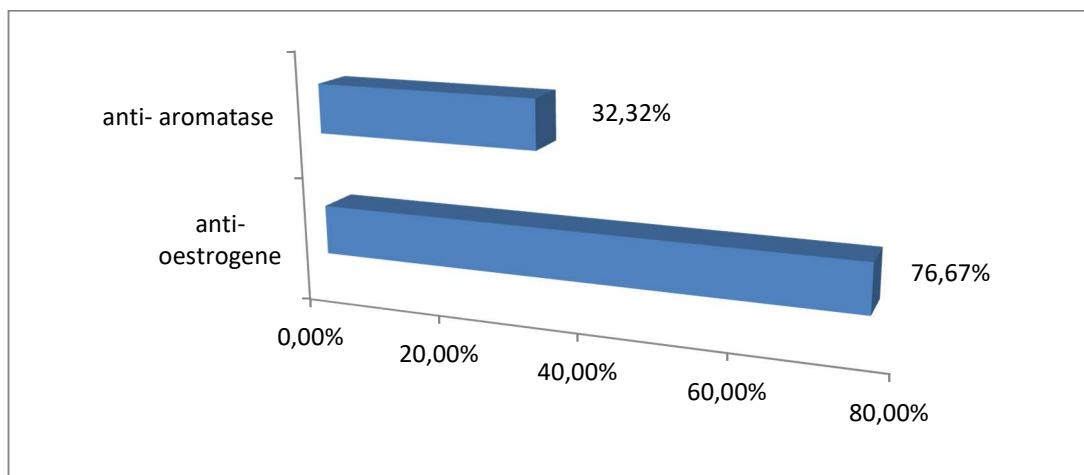


Figure 26: Répartition des patients selon leur traitement hormonal entrepris.

IV. SURVIE

Afin de mieux apprécier les résultats thérapeutiques et leur relation avec la survie sans rechute et la survie globale, nous avons contacté les 83 patientes ayants disparus directement après la fin du traitement ou moins de 3 mois après la fin du traitement, 61 d'entre elles restaient injoignables.

Dans notre série, la survie a été calculée selon la méthode de Kaplan-Meier, de façon globale tous stades confondus et a permis de déduire que la survie globale à 7ans était de 91,5%, alors que 8,5% malades ont été perdus de vue.



Discussion



I. Epidémiologie

1. Incidence :

Le cancer du sein est l'affection maligne la plus fréquente chez la femme avec plus d'1.6 million de cas dans le monde chaque année. Il représente, selon les statistiques mondiales de 2018, 27.8 % de l'ensemble des nouveaux cancers féminins, alors qu'il représentait 22,5% des cas chez la femme en 2010. Cette élévation peut être liée à un meilleur dépistage mais, on ne peut exclure qu'elle ne traduise une réelle augmentation du risque de développer un cancer du sein [1]. (Figure 1)

Bien que l'incidence soit en augmentation dans la plupart des régions du monde, il y a d'énormes inégalités entre les pays riches et les pays pauvres. Les taux d'incidence demeurent les plus élevés dans les régions les plus développées, mais la mortalité est beaucoup plus élevée relativement dans les pays pauvres, faute de détection précoce et d'accès aux traitements [2]

Au Maroc, ce sont 40.000 nouveaux cas de cancers qui sont diagnostiqués chaque année, selon le ministère de la Santé[1].

Le cancer du sein arrive en tête chez les femmes avec 36% des cas[1].

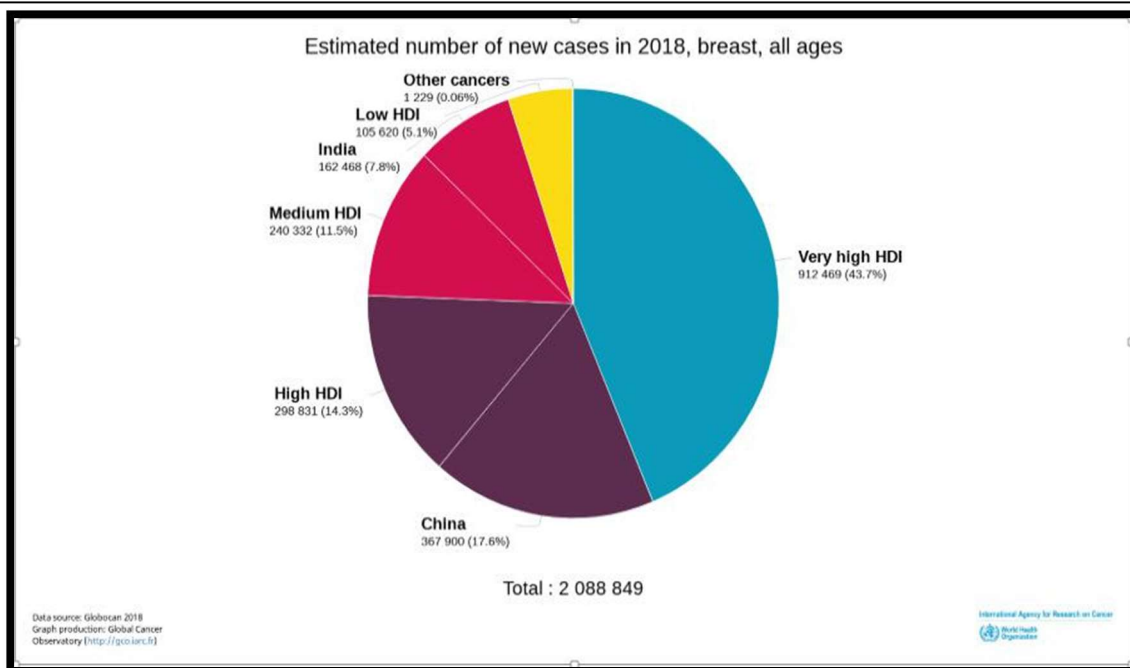


Figure27 : Estimation du nombre de nouveau cas de cancer du sein dans le monde en 2018

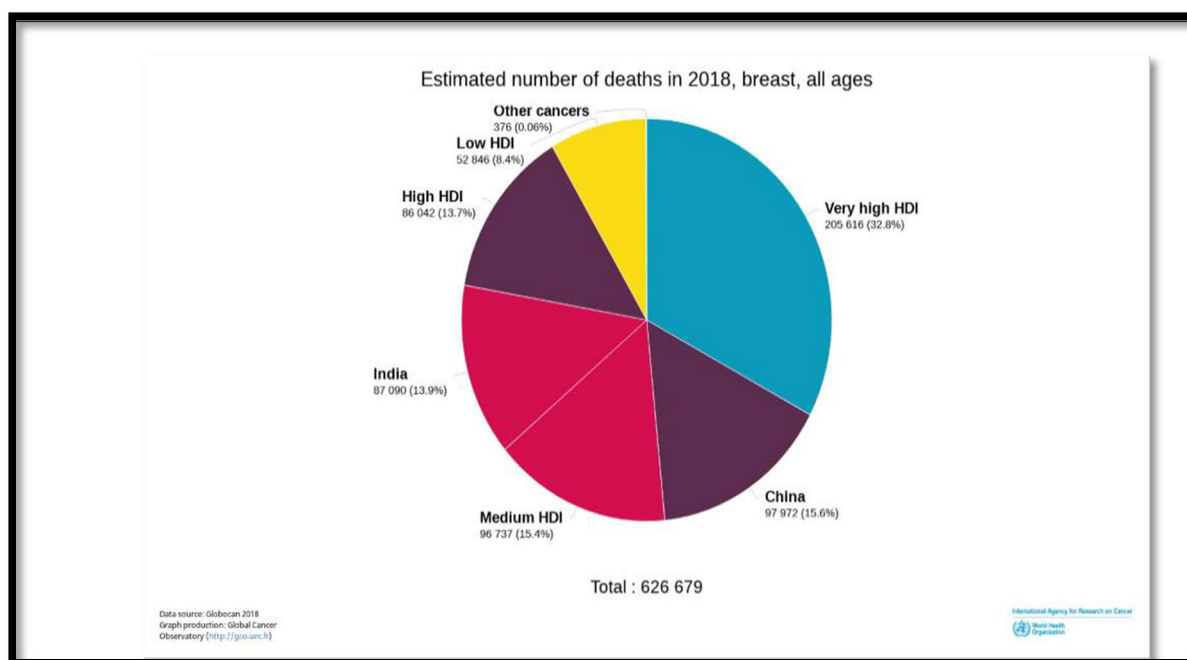


Figure 28 : Estimation de la mortalité liée au cancer du sein dans le monde

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

En Europe, le cancer du sein est de loin le cancer le plus fréquent chez la femme à la fois en termes d'incidence et de mortalité. 364 400 nouveaux cas ont été estimés en 2012 (soit 30 % des cancers féminins ou 14 % de l'ensemble des cancers tous sexes confondus) pour une mortalité de 90 600 décès (soit 16 % des décès par cancer chez la femme ou 7 % de l'ensemble de la mortalité par cancer tous sexes confondus) [3]. (Figure 2)

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment observé chez les femmes en France, comme dans l'Union européenne et aux États-Unis. Le nombre de cas observés chaque année a tendance à diminuer depuis 2005, même si cette maladie reste la première cause de décès par cancer chez La femmes en 2012.

Âge moyen au diagnostic en 2012 est de 63 ans. Près de 80% des cancers du sein se développent après 50 ans. Le Nombre de décès par cancer du sein estimés en 2015 : 11 913. [4]

Aux USA, environ 1 dans 8 femmes comportent un risque de vie de cancer invasif du sein. En 2011, des 230.480 on s'est attendu à ce que cas neufs environ du cancer invasif du sein soient diagnostiqués chez les femmes aux États-Unis, avec 57.650 cas neufs de cancer du sein (in situ) non envahissant. De plus, on s'est attendu à ce qu'environ 39.520 femmes aux États-Unis meurent en 2011 du cancer du sein.[5]

Même si nos données restent inférieures aux données occidentales en termes de chiffres. Elles n'en sont pas moins graves et concordent avec les données épidémiologiques du monde arabe. Par exemple, en Algérie ,7500 cas de cancer du sein sont enregistrés avec environ 3500 décès enregistrés chaque année ce qui représente 18.75% des cancers diagnostiqués chaque année [6]

En Tunisie, à l'instar de la plupart des pays en voie de développement, l'incidence du cancer du sein chez la femme est en augmentation. En effet d'après le registre des cancers 1999–2003, le risque de cancer du sein est en augmentation de 80% être 1999 et 2024, soit en 25 ans [7].

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

Au Maroc, avant 1999, le cancer du sein occupait la deuxième place après le cancer du col utérin quelle que soit la source du matériel d'étude, qu'il s'agissait de dossiers cliniques gynécologiques (Firkatoune, Koutaibi) ou des centres anticancéreux (Berrada, Tazi) [8]. A partir de l'an 2000 le cancer du sein est devenu le premier cancer chez la femme marocaine, avec une incidence relativement proche de celle des autres pays de Maghreb (27,69 / 100000 femmes) [9]. En 2008, on a estimé à 5 396 nouveaux cas et 2 804 décès par cancer du sein au Maroc [10]. Le Registre des Cancers de Rabat a enregistré 491 nouveaux cas chez les femmes, entre les années 2006 et 2008, soit 39,9% des cancers féminins, représentant le cancer, de loin le plus fréquent chez la femme. Le registre de la ville de Casablanca , quant à lui présente le cancer du sein comme étant toujours le premier cancer de la femme avec 662 cas enregistrés représentant 34,3% de l'ensemble des cancers féminins pour les années 2005–2007 (2119 nouveaux cas) [11] . La mise à jour de 2012 du CRCR (Registre des Cancers de la Région Du Grand Casablanca) et RCR (Registre des Cancers de Rabat) ont rapporté une incidence standardisée de 39, 9 % et 49, 2 % pour 100.000 femmes respectivement (CRCR, 2012 ; RCR, 2012) [12]. HAFID I. [19] dans son mémoire à propos du registre hospitalier HASSAN II de Fès, a trouvé que le cancer du sein représente 14,39% de l'ensemble des cancers. Il représente également le premier cancer de la femme, comptant pour 28% de l'ensemble des cancers féminins.

Nous soulignons le fait que l'incidence du cancer du sein a augmenté au fil des années. Ceci pourrait être expliqué par l'influence des facteurs sociodémographiques, mais l'approche d'une incidence parait difficile à faire en raison de l'absence d'un registre de cancer national, car au Maroc, nous ne disposons pas encore de base de données nationale exhaustive

2. Incidence des cancers localisés:

Les tumeurs du sein localisées qui correspondent aux tumeurs du sein stade III selon la classification du comité Américain Mixte du cancer (American Joint Committee on Cancer AJCC 2010) [16] , représentent environ 20– 25%de l'ensemble des cancers du sein dans le monde [17]. Elles sont plus fréquentes dans les pays en voie de développement par rapport aux pays

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

développés où elles représentent respectivement 40–50% et 10–25% respectivement [13.14.15.18]. Par exemple, Selon la Base de données nationale du cancer aux États-Unis (NCDB) pour l'année 2006, environ 10 % des femmes diagnostiquées d'un cancer du sein avaient un stade localisé de la maladie [19].

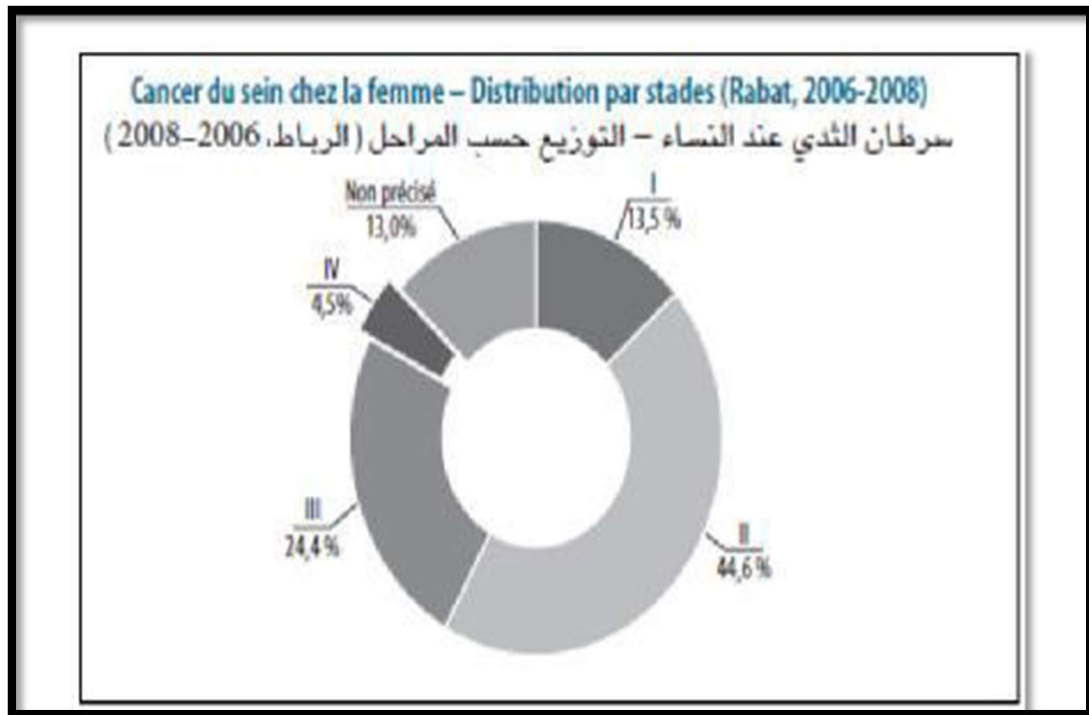


Figure 29 : Cancer du sein chez la femme – Distribution par stades (Rabat,2006–2008) [23]

Par ailleurs, il a été prouvé que l'incidence du cancer du sein localisé a diminué dans les populations dépistées par mammographie (la proportion des patientes avec un cancer du sein localisé était inférieure à 5 % chez les patientes qui ont bénéficié d'une mammographie de dépistage aux États-Unis) alors qu'elle est plus élevée chez les jeunes femmes et les groupes médicalement mal desservie [20]. Ce cancer représente 45,7% des cancers du sein en Tunisie [21], 33.9% en Algérie [22], tandis qu'au Maroc, la distribution par stade montre que les stades III représentent 24,4% selon le registre de Rabat [23]

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

Le cancer du sein localisé a constitué 44% selon l'institut national d'oncologie (INO) [24], et 10,4% dans la série de Berrada. A réalisée au service d'oncologie médicale du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès [27].

Tableau XVII: l'incidence selon la littérature

Etude	Incidence
Registre de fes [27]	10.4%
Registre de Casablanca [11]	62.1%
Registre de Rabat [23]	44%
Notre série	26%

3. Age :

L'âge est l'un des facteurs de risque les plus importants du cancer du sein. La courbe d'incidence de ce dernier est dite : " âge-dépendant " : plus l'âge augmente, plus le risque augmente [28]. Les statistiques montrent que dès l'âge de 40 ans, le risque de survenue du cancer du sein se multiplie une fois et demie tous les dix ans[29] Il est à noter que les deux tiers de ce cancer se développent chez des femmes de plus de 50 ans [30]. Les femmes de moins de 35 ans ont tendance à avoir des tumeurs plus agressives et à un stade plus avancé par rapport aux tumeurs diagnostiquées chez les femmes les plus âgées [31]. En revanche, cette maladie reste rare chez ce groupe de femmes : seulement 2% des diagnostics se produit dans le groupe d'âge plus jeune [32]. Voire exceptionnels chez celles qui ont moins de 20 ans.

Dans notre étude, l'âge moyen de survenue était de 47 ans, plus proche de celui rapporté par les registres de cancer de notre pays [11][14][23] . Ces résultats concernent les cancers du sein tous stades confondus.

Selon le registre des cancers de la ville de Casablanca, l'âge moyen de survenue du cancer du sein se situe à 49,5 ans [11]. Et selon le registre des cancers de Rabat, cette moyenne d'âge

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

se situe à 50,7 ans avec un âge médian de 48ans pour les résultats publiés en 2005 [23], et un âge médian de 50 ans pour les résultats du dernier rapport 2006-2008 [20].

La moyenne d'âge de nos patientes était également proche de celle rapportée par les différentes séries que ça soit au Maroc ou en Algérie, mais beaucoup plus jeune que la moyenne en Tunisie:

- en Algérie : série de Sakhri (centre d'oncologie de tizi ousou) [32] où l'âge moyen était de 49 ans, ce qui correspond à l'âge de diagnostic des différents registres Algériens [33].
- en Tunisie : série de Laamouri (Institut Salah Azaiez) [34] où l'âge moyen était de 55,5 ans, plus élevé que celui rapporté dans les registres du Sud et Nord de la Tunisie (âge moyen de 52,9 ans) [34].

Il est en revanche inférieur de 09 ans à l'âge moyen de survenue dans les pays développés, en particulier en France et les Etats Unis, où la moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 60 ans [35.36.37.4].

Tableau XVIII : l'âge moyen selon la littérature.

Etude	Age moyen
France [35]	60 ans
Etas Unis [4]	60 ans
Registre de Casablanca [11]	49,5 ans
Registre de Rabat [23]	50,7 ans
Notre série	47 ans

Il est nettement clair que le jeune âge au moment du diagnostic, est une particularité de notre population, par rapport à la population occidentale des pays développés, mais il est difficile de démontrer que l'âge est en lui-même un facteur pronostic indépendant [29].

4. Origine des malades :

Dans notre série, le nombre de cas de cancer de sein au stade localisé chez les patientes d'origine rurale (48,33%) était inférieur à celui des patientes d'origine citadine (51,66%).

Les différentes études ont démontrés que l'incidence du cancer du sein est plus faible chez les femmes en milieu rurale, mais avec un taux de mortalité plus élevé par rapport aux femmes urbaines [37].

Cette petite différence pourrait être expliqué par plusieurs facteurs tel que : le manque de programmes de dépistage dans les zones rurales et le déni de l'importance d'assister aux premiers symptômes, s'expliquant par la grande inégalité dans la distribution des soins de santé entre zones rurales et urbaines au Maroc (On compte un médecin pour 8.296 habitants en milieu urbain contre un pour 11 835 dans les zones rurales). la grande distance à parcourir ou l'absence d'un moyen de transport empêchant souvent les femmes vivant dans ces régions d'avoir accès aux centres médicaux et centres de traitement de référence du cancer et parfois aux services de soins primaires résultant d'un manque de fournisseurs en milieu rural. En plus de cette difficulté liée aux déplacements, s'ajoutent les coûts des examens biologiques et radiologiques, ce qui représente un fardeau économique dans cette population rurale qui se caractérise par un niveau socio-économique faible, En effet, le taux de pauvreté relative en 2007 au Maroc était de 14,5% en milieu rural contre 4,8% dans les zones urbaines [38].

II. Étude clinique :

Selon les recommandations de l'HAS de Janvier 2010 [40], un diagnostic de cancer du sein peut être suspecté : « en dehors de toute expression clinique, dans le cadre d'un dépistage organisé ou individuel devant des éléments cliniques évocateurs, notamment la palpation d'un nodule mammaire, la présence d'un écoulement mamelonnaire, d'une rétraction cutanée ou la découverte d'une adénopathie axillaire. »

Un examen régulier des seins doit être réalisé au cours de la vie d'une femme même en absence d'anomalie [39]

1. Circonstances de découverte :

a) Autopalpation d'un nodule :

Le motif de consultation le plus fréquent dans la plupart des études est l'autopalpation d'un nodule de sein. Il s'observe chez 60 à 80 % des patientes [41]. À l'INO, ce motif a représenté 70% des motifs de consultation [30], 80% en Tunisie [21].

Nos résultats rejoignent ceux de la littérature, car le motif de consultation le plus fréquent était la découverte par l'autopalpation d'un nodule de sein dans 98% des cas.



Figure 30: Association d'un nodule+ modifications cutanées

b) Modifications cutanées :

L'apparition de modifications cutanées n'était pas présente dans notre étude ,10,4% des cas dans l'étude de Julien Viot [26] et 35,6% dans l'étude réalisée par Wenchi Liang [25], ce qui signe que la majorité de nos patientes ont consulté à un stade précoce.

Tableau XIX: comparaison des aspects cliniques

	Nodule	Modification cutanée
INO	70%	–
Julien Viot [26]	45%	10,4%
Wenchi Liang [25]	58%	35,6%
Tunisie	80%	–
Notre série	98%	–

c) Découverte fortuite :

Comme il peut être découvert à l'occasion d'un examen systématique. C'est le cas par exemple d'un examen clinique systématique ou d'une mammographie systématique réalisée dans le cadre de surveillance d'un cancer du sein controlatéral antérieur : La surveillance de l'autre sein chez une patiente déjà opérée pour un cancer du sein permet de retrouver jusqu'à 25% des cancers controlatéraux dont la plupart sont encore au stade in situ. Soit à l'occasion d'une métastase qui peut être au niveau du : péritoine, rétro péritoine, méninges, tractus digestif, estomac, moelle osseuse ou gynécologique (utérus, ovaires) qui sont les plus fréquentes. Le deuxième site métastatique est l'os, la peau occupe la troisième place (nodules de perméation). L'atteinte du foie et du système nerveux central, poumon et plèvre est plus rare [42.43].

Le cancer [40] du sein peut être également découvert lors d'un dépistage orienté : La grande majorité des sociétés savantes et des autorités de santé publique considère actuellement que la balance bénéfices-risques est en faveur du dépistage et recommande un dépistage systématique par mammographie des femmes de 50 à 69 ans, voire au-delà [43]. La détection précoce des

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

tumeurs par le dépistage reste un outil important de la lutte contre le cancer du sein évolué. L'enjeu est de mettre en œuvre un dépistage de la meilleure qualité possible.

Au Maroc, dans le cadre du plan national contre le cancer, le dépistage organisé du cancer du sein, pris en charge à 100 % par l'état, est généralisé sur le territoire national depuis 2011 et s'adresse aux femmes âgées de 45 à 69 ans révolus, sans symptôme apparent ni antécédent de cancer du sein. Sont exclues du programme toutes les femmes ayant déjà eu un cancer du sein. Il comprend, tous les deux ans, un examen clinique des seins plus une mammographie en cas d'examen clinique anormal. La valeur ajoutée du dépistage organisé a été démontrée dans plusieurs études. La participation des femmes est l'un des éléments essentiels de l'efficacité du programme : plus la participation est élevée, plus la probabilité de faire diminuer la mortalité par cancer du sein sera importante [44.45.46.47].

2. Délai de consultation :

Le délai médian de consultation dans notre série était de 6,16 mois.

Le délai de consultation a été supérieur à 3 mois dans 65% des cas dans une étude de Laamouri [49]

Tableau XX : Comparaison du Délai de consultation entre les études.

Etudes	Délai moyen de consultation	délai de consultation supérieur à 3 mois
Laamouri [49]	6 mois (médian)	65%
Notre série	6 mois et 16 jours	82,6%

Les tumeurs du sein localisé peuvent évoluer suite au retard de consultation. Ce diagnostic tardif peut être expliqué en partie par un bas niveau socioculturel mais, aussi par un profil psychologique particulier résumé par un sentiment de peur et de déni de la maladie. En effet, le cancer est toujours considéré au Maroc comme un mythe souvent rattaché à la mutilation, à la souffrance et à la mort. De plus, l'éducation sanitaire (information adéquate et régulière sur les moyens de prévention des cancers) semble encore insuffisante au Maroc. Bien que les traitements aient fait beaucoup de progrès, ils restent cependant insuffisants par rapport aux

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

stades avancés. Le diagnostic et la prise en charge précoces des femmes atteintes du cancer du sein constituent des facteurs pronostiques en matière du cancer. [48.49]

Le retard du diagnostic est défini par un délai de consultation de plus de 3 mois de la date de l'apparition des premiers symptômes à la date de la première consultation [50]. Il existe une relation étroite entre le délai diagnostic et le stade de la maladie ainsi que la survie : un délai d'évolution des symptômes dépassant les 3 mois est souvent associé à un stade avancé et à une survie moindre. Ceci suggère qu'un diagnostic précoce offre une meilleure chance de guérison [51.52].

A ce jour, il n'y a pas de données disponibles dans notre pays concernant les différents délais de consultation, de diagnostic et d'accès au traitement des femmes atteintes de cancer du sein. La plupart des publications sur les facteurs associés aux délais de diagnostic et de prise en charge de cancer du sein proviennent des pays développés. Une étude à partir d'un pays en développement avec une culture différente pourrait contribuer à la connaissance existante sur ce sujet et par conséquent améliorer les soins du cancer du sein au Maroc [53].

Une étude réalisée au Maroc par Benbakhta [53] nous a permis de mieux connaître les principaux obstacles au diagnostic et à la prise en charge précoces des femmes atteintes du cancer du sein dans notre pays. Avant d'exposer les résultats de cette étude, il est nécessaire de définir certaines variables de cette dernière :

- Délai de consultation : correspond à l'intervalle du temps entre la date d'apparition des premiers symptômes et la date de la première consultation médicale. Ce délai est reconnu comme délai attribuable à la patiente ou délai patient.
- Délai diagnostic : correspond à l'intervalle du temps entre la date de la première consultation et la date du diagnostic (date de compte rendu anatomopathologique de la biopsie)

- Délai de début de traitement : correspond à l'intervalle du temps entre la date du diagnostic et la date du début de traitement (Chirurgie). Ces deux derniers délais sont définis comme étant des délais attribuables au système de santé.
- Délai total : l'intervalle entre la date d'apparition des premiers symptômes et la date de début de traitement.

Benbakhta [53] a constaté que l'éducation, le milieu de résidence, la profession, le niveau Socio économique, la distance par rapport au lieu de diagnostic sont associés significativement avec les délais de consultation, de système de santé et le délai total.

Les patientes qui sont plus âgées (>65 ans), avaient un long délai total. En effet, l'âge est considéré comme un facteur de risque aussi bien pour le développement du cancer que pour le délai long [54][55]. Par conséquent tout programme d'intervention devraient cibler les femmes âgées en particulier [56].

- ❖ les femmes sans antécédents familiaux de cancer avaient un grand risque de long délai patient. Cela peut s'expliquer par le fait que les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer sont plus conscientes et donc plus motivés à consulter plus tôt et ainsi être diagnostiquées à des stades précoces
- ❖ Les patientes qui n'avaient pas une connaissance sur l'autopalpation avaient 11,5 fois plus de risque d'avoir un long délai patient. De ce fait une bonne information de la population cible et sa motivation de participer au programme de dépistage du cancer du sein est très conseillée [57].
- ❖ Benbakhta [53] a pu démontrer aussi, à travers son étude, qu'aussi bien le délai attribuable au patient que celui attribuable au système de santé jouent un rôle dans le retard de diagnostic et d'accès au traitement des patientes atteintes du cancer du sein dans notre pays. Ces délais appellent à l'identification et la mise en œuvre des interventions visant d'une part à réduire les délais permettant un diagnostic à un stade précoce en vue d'améliorer le pronostic et la qualité de vie des patientes et d'autre part à générer des économies pour le système de santé. En effet, les patientes consultent le plus souvent tardivement après l'apparition de symptômes. Il est important

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

d'amener ces patientes à consulter à un stade précoce et ceci, par plusieurs mesures complémentaires. De plus son étude a également mis en évidence un retard dans le diagnostic et d'accès au traitement du cancer après la première consultation qui est dû au système de santé lui-même (offre de soins, médecin, plateau technique...). Par exemple, la mauvaise interprétation de l'écho mammographie explique 5 à 10 % des retards imputables aux médecins [58].

3. Examen clinique :

Il se déroule en trois temps : l'inspection (asymétrie, taille, tuméfaction, modification cutanée, écoulement), la palpation des deux seins et la palpation des aires ganglionnaires. Il permet de caractériser une masse et de rechercher des atteintes ganglionnaires par la palpation de toutes les aires ganglionnaires qui drainent le sein (axillaires et sus-claviculaires).

3-1. Inspection :

Dans notre série, une mastodynies était observée chez 26,5% des cas tandis qu'un écoulement mamelonnaire a été rapporté chez 5,1%.



Figure 31: aspect cutané en peau d'orange.

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

Le diagnostic du cancer du sein localisé peut être un diagnostic clinique (stade T4b ou T4c) basé sur la présence d'un envahissement cutané à savoir la présence d'un œdème localisé à moins de la moitié, du sein, d'une ulcération cutanée ou de nodules de perméations.

La modification cutanée se traduit généralement sur le plan histologique par un envahissement des canaux lymphatiques du derme ou leur obstruction par la tumeur. Dans une seconde édition du supplément de la classification TNM, publiée en 2001, il a été décidé que l'envahissement histologique de la peau seul ne suffit pas de classer ces tumeurs en T4b [59]. Güth [60] a démontré que la survie des patientes ayant une tumeur avec un envahissement histologique sans traduction clinique est significativement meilleure que celles des patientes ayant une vraie tumeur T4b.

a. Sein atteint :

Le cancer du sein est en général unilatéral et un peu plus souvent du côté gauche. Il atteint rarement les deux seins de manière simultanée (1% -2% des cas). [61]

Dans notre série, 1,38% des patientes avaient une atteinte bilatérale des deux seins à la première consultation. 98,62% avaient une atteinte unilatérale .

b. Siège :

Tous les quadrants ont été intéressés avec une prédominance au niveau du siège supéro-externe avec un taux de 30% contre 24% pour le siège inféro-externe et 46,4% pour le siège central.

Le siège habituel des cancers du sein est le quadrant supéro-externe dans 38,5% des cas, suivi de la région centrale, les autres quadrants sont moins souvent atteints. Cette topographie s'explique par la quantité du tissu glandulaire toujours plus présente dans la partie centrale et supéro-externe du sein [168] Selon l'INO [30], l'atteinte du sein gauche représente 56% de même que l'étude tunisienne faite en 2002 avec un taux de 51,2% [21].

3-2. Palpation :**a. La tumeur :****➤ Taille : [63.64]**

La taille tumorale a une signification d'autant plus péjorative qu'elle est plus volumineuse. La taille de la tumeur du sein a une place primordiale tant dans l'indication d'un traitement conservateur que dans la reconstruction mammaire. Pour un organe aussi accessible à l'examen clinique que le sein, il peut paraître paradoxal qu'une majorité de patientes consultent à un stade évolué de la maladie.

Dans notre série la taille moyenne a été de 4,1 cm. Güllben [62] a rapporté dans une série de 120 patientes, une taille tumorale moyenne de 4cm, dans une série tunisienne (série de Laamouri) [49], la taille tumorale moyenne était de 7,4 cm. Dans 65% des cas, la taille tumorale était supérieure à 5 cm rejoignant ainsi les résultats de Güllben [64]. Dans la série de Wenchi Liang [26] la taille moyenne était de 5,2 cm, les tumeurs de plus de cinq centimètre ont représenté 64 % des cas contre 4 % des tumeurs de moins de trois centimètres.

Tableau XXI : comparaison de la taille tumorale moyenne

Etude	Taille moyenne (cm)
LAAMOURI [49]	7,4
Julien Viot [26]	5,2
Notre série	4,1

➤ Fixité : [65.66]

La fixité s'apprécie par rapport aux plans superficiels cutanés et profonds par la manœuvre de tillaux (abduction contrariée du bras) qui permet de reconnaître les tumeurs adhérent au muscle pectoral. L'infiltration du revêtement cutané est à la fois une indication fournie par l'inspection et la palpation. Les tumeurs du sein fixées ou peu mobiles sont souvent suspectes de malignité, or le caractère mobile n'est pas forcément témoin de bénignité. Les tumeurs fixées à la peau et/ou à la paroi thoracique ont représenté 62,5% dans l'étude de Julien Viot [26] et 77,2% dans l'étude réalisée par Wenchi Liang [25]. Ces tumeurs ont été exclues de notre étude.

Tableau XXII: Comparaison de la fixité de la tumeur entre les études

Etude	Fixité à la peau et/ou la paroi thoracique
Wenchi Liang [25]	77,2%%
Julien Viot [26]	63%
Notre série	–

b. L'état ganglionnaire :

L'examen des aires ganglionnaires axillaires et sus claviculaires doit être systématique, quel que soit les résultats de l'exploration du sein. Autant le diagnostic clinique de métastases ganglionnaires est fiable en présence d'adénopathies sus claviculaires, autant ce diagnostic est incertain pour les ganglions axillaires avec un taux d'erreur important allant jusqu'à 30% de faux négatifs. La majorité des patientes atteintes d'un cancer du sein localisé se présentent avec un envahissement ganglionnaire cliniquement décelable.

La taille tumorale des patientes ayant une tumeur T4 était de 7 cm. Dans une étude Le taux des adénopathies cliniques dans notre étude était de 44,7%. Ce taux était de 49,5% dans l'étude de Julien Viot [26] et de 51,2% dans l'étude de Wenchi Liang [25].

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

Etude	Taux des adénopathies cliniques
Julien Viot [26]	49,5%
Wenchi Liang [25]	51,2%
Notre série	44,7%

III. CLASSIFICATION :

Au décours d'un bilan de diagnostic positif et du bilan d'extension, une classification tumorale clinique s'impose pour une bonne stratégie thérapeutique, la classification TNM reste la plus utilisée.

1. Tumeur T :

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

Dans notre étude la classification TNM était comme ci-dessous :

Tableau XXIV: la classification TNM dans notre série.

		Pourcentage
T	T 1	228 (31,66%)
	T 2	386 (53,6%)
	T 3	106 (14,72%)
N	N 0	346 (48%)
	N 1	197 (27,36%)
	N 2	125 (17,34%)
M	M 0	720 (100%)
	M 1	–

2. GANGLIONS RÉGIONAUX (N) :

L'étude clinique de l'atteinte ganglionnaire a permis d'objectiver que les formes N1représentaient 27,36% des cas, suivies des formes N2 à un taux de 17,34%.

3. MÉTASTASES (M) :

Sur l'ensemble des patients, aucun patient ne présentait de métastase d'emblée.

IV. ETUDE RADIOLOGIQUE :

L'exploration radiologique est indispensable pour orienter le diagnostic, mais elle est parfois décevante par son manque de spécificité, ne permettant pas toujours le diagnostic différentiel avec les mastites inflammatoires non carcinomateuses.

Les procédures d'imagerie diagnostique du cancer du sein prennent leur place après l'examen clinique locorégional. La mammographie aidée parfois par l'échographie en est le pilier. Les autres techniques (IRM, TDM, mammo-scintigraphie...) ne sont indiquées qu'en cas de mauvaise performance des techniques de référence. Toutefois, L'imagerie a ses limites, et devant un tableau clinique suspect de malignité, une imagerie normale ou non contributive ne devrait pas empêcher le recours impératifs à la biopsie de la lésion suspecte cliniquement. Dans notre travail, le couple mammographie-échographie était pratiqué chez la totalité des patientes.

1. La mammographie

La mammographie est l'examen d'imagerie de référence qu'elle soit réalisée dans le cadre d'un dépistage (femme asymptomatique) ou lors d'un bilan diagnostique (examen clinique anormal). Elle comporte au minimum deux incidences par sein (face et oblique externe) et peut être complétée, en cas d'anomalie, par d'autres incidences (profil strict, compression localisée) et par des clichés en agrandissement. L'analyse doit toujours débiter par la validation des critères de qualité des clichés. La recherche d'anomalies est facilitée par la lecture en miroir et la comparaison avec les clichés antérieurs. Trois types d'images sont à rechercher : les opacités, les calcifications et les ruptures d'architecture [67].

Dans notre série, toutes les patientes ont bénéficié d'une mammographie.

La mammographie a une excellente performance dans le diagnostic aussi bien des tumeurs infra cliniques que dans les tumeurs palpables. Cependant, Ses limites sont bien connues : Ce sont les seins denses (interprétation parfois difficile chez les femmes jeunes) et les tumeurs très postérieures ou du prolongement axillaire. Chez la femme âgée de 30 à 35 ans la sensibilité et la spécificité de la mammographie avoisine les 80 %, alors qu'avant cet âge la sensibilité est de 60% [68]. Malgré ces limites chez la femme jeune en raison de la densité du sein en cet âge, la

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

mammographie reste un bon moyen de diagnostic du cancer du sein. En comparant deux groupes de femmes âgées de moins de et de plus de 40 ans, Foxcroft et al[69] ont conclu que la mammographie était moins sensible, moins spécifique et peu fiable pour le diagnostic des tumeurs multifocales dans le groupe des femmes jeunes. Mais, malgré ce défaut de la mammographie, il a mentionné que dans environ 10% des cas avec échographie normale, la mammographie montrait une anomalie .et donc, la mammographie représente le seul examen satisfaisant pour visualiser les petits foyers de microcalcifications.

Cet examen peut être fait dans le cadre d'un dépistage systématique ou individuel, ou dans un but diagnostic devant toute anomalie clinique. On pourra ainsi mettre en évidence des opacités stellaires et spéculées, représentation mammographique la plus fréquente et la plus suspecte, des microcalcifications dont on s'attachera à décrire le nombre, la forme, le caractère polymorphe, les asymétries de densité, les désorganisations architecturales et les anomalies de téguments.

Pour améliorer la sensibilité et la spécificité de cet examen, la terminologie des comptes rendus a été standardisée et des critères de malignité ont été définis par un groupe international d'experts : codification du risque radiologique de carcinome parla classification de BI-RADS l'ACR (BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM de L'AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY) [70]. Cette classification comporte sept catégories. En fonction de ces critères, les lésions sont classées selon le degré de suspicion de malignité. La stratégie thérapeutique en découle.

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

-  **ACR 0** : nécessite une évaluation additionnelle, classification d'attente
-  **ACR 1** : normal, aucun commentaire
-  **ACR 2** : évaluation normale avec particularité bénigne
-  **ACR 3** : bénin probable avec proposition de surveillance à court terme (6mois)
-  **ACR 4** : anomalie suspecte, une biopsie doit être envisagée

✚ **ACR 5** : haute probabilité de malignité, une chirurgie sans biopsie est envisageable

L'ACR5 était le stade le plus fréquent avec un taux de 238 (33%).

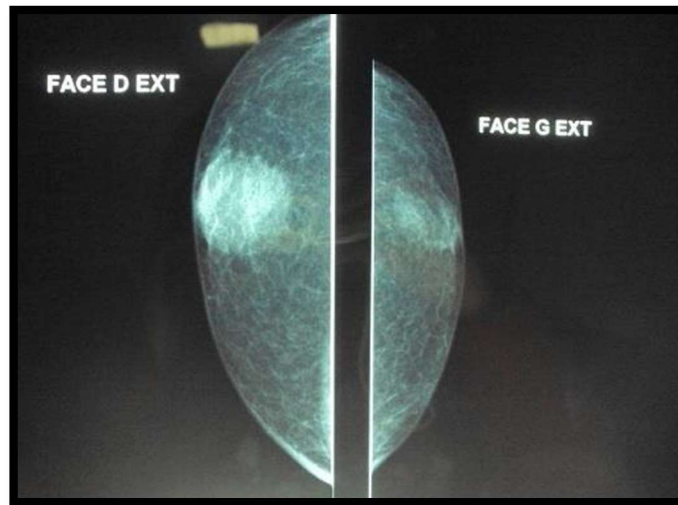


Figure 32: Mammographie de face opacité rétroaréolaire droite de forme arrondie bien limitée de contours irréguliers, flous, avec fines spicules, hétérogènes sans foyer de microcalcifications. Cette opacité est classée ACR4.

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

2. L'échographie Mammaire :

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

L'échographie a été réalisée chez toutes les patientes et elle a montré des résultats comparables à la mammographie. Cet examen est une exploration complémentaire souvent indispensable en sénologie. Elle complète les renseignements fournis par la mammographie dès lorsqu'il existe une anomalie clinique, radiologique ou une suspicion de cancer. C'est dans les

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

zones de densité accrue chez la femme jeune et en cas de tumeurs kystiques (différentiation entre solide et liquide) que l'échographie apporte plus de renseignements [71].

HOUSSAMI [72] a trouvé dans une étude récente que la sensibilité de l'échographie chez les femmes jeunes était significativement meilleure que la mammographie. Certes, elle permet une meilleure définition chez la femme jeune aux seins denses, mais elle garde la même sensibilité et spécificité aussi bien chez la femme jeune que chez la femme plus âgée [71].

Elle peut, en plus guider le geste cytologique ou microbiopsique de façon plus aisée et plus rapide que la stéréotaxie radiologique en utilisant des sondes de haute fréquence (7,5 à 13 MHz). Ses performances dépendent étroitement de l'opérateur [73]. En revanche, la spécificité est plus constante autour de 90%. Enfin, elle permet une meilleure détection des adénopathies axillaires qu'en mammographie, ce qui peut contribuer au diagnostic anatomopathologique en absence de masse mammaire.

L'expression échographique typique d'un cancer du sein est celle d'une lésion solide, hypo-échogènes, plus ou moins hétérogène, à contours irréguliers, limites flous et dont le grand axe est, en général, vertical par rapport à la peau(dimensions antéropostérieures supérieures à ses dimensions transversales). Une ombre postérieure est présente dans environ un tiers des cancers. Parfois Il existe des végétations à l'intérieur d'une tumeur nécrosée d'aspect kystique [74][75].

Cependant, l'échographie dépend beaucoup de l'opérateur, elle ne visualise pas les foyers isolés de micro calcifications et elle est de spécificité médiocre dans les seins adipeux [74].

L'échographie reste un bon complément à la mammographie alors que les nouvelles modalités d'imagerie du sein n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité. Ainsi, l'échographie mammaire est très recommandée dans le diagnostic du cancer du sein associée au moindre doute à une ponction cytologique.

3. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'IRM mammaire doit être bilatérale avec utilisation d'antennes dédiées au sein. Elle a pour but de détecter une néoangiogénèse anormale que développe la tumeur maligne pour assurer sa

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

croissance, la sémiologie des carcinomes repose donc sur la prise de contraste. Les néovaisseaux étant anormalement nombreux, l'injection de sels de gadolinium va mettre en évidence une prise de contraste focale anormale, précoce et intense. Du fait de leur hyperperméabilité, un transfert rapide du produit de contraste va s'effectuer vers l'espace interstitiel tumoral participant au rehaussement anormal et permettant de décrire la morphologie de la tumeur. Aux temps plus tardifs après injection, l'intensité du signal de la lésion peut décroître du fait de l'existence anormale de shunts artério-veineux (phénomène de lavage ou « washout ») [67]

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

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

V. Etude anatomopathologique :

1. Modalité : Microbiopsie

La microbiopsie transcutanée est une technique de prélèvement. La plus utilisée: une aiguille plus grosse (18 à 14 Gauge) prélevant une « carotte » tissulaire. Elle est réalisée sous contrôle échographique en cas de lésion individualisable à l'échographie [76.77.78].

2. Résultats des prélèvements histologiques extemporanés :

2-1. Type histologique et Grade :

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

La classification utilisée par les pathologistes est celle de l'OMS 2010.

2-1-1. Tumeurs épithéliales infiltrantes :

Elles représentent 98% de l'ensemble des cancers du sein. La classification de l'OMS 2010 définit de nombreuses entités, pour certaines classiques, pour d'autres très rares. Seuls les 2 types de carcinomes les plus fréquents seront développés dans ce chapitre: Carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique (canalaire TNS ou SAI), et le Carcinome lobulaire infiltrant.

a) Carcinome canalaire infiltrant type NOS :

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

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

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

L'évaluation du grade SBR est actuellement recommandée pour tous les sous-types histologiques de carcinomes mammaires infiltrants excepté les carcinomes médullaires [78].

Nos résultats concordent avec la littérature. Dans notre série, le carcinome canalaire type NOS a été le type histologique le plus fréquemment retrouvé dans 89,16% des cas. 80% des cas dans la série de Julien Viot [26], 92,3% des cas dans la série de Laamouri [49] et dans la série de Sakhri [32]

Tableau XXV: pourcentage du carcinome canalaire selon la littérature.

Etude	Carcinome canalaire type NOS (%)
Julien Viot [26]	65,7%
Laamouri [49]	92,3%
Sakhri [32]	92,3%
Notre série	89,16%

b) Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)

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

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

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

solide, alvéolaire, pléomorphe ou encore à cellules en « bagues à chaton » [78]. Ces cellules présentent une inactivation de l'E-Cadhérine. Dans 90% des cas de lobulaire infiltrant de type classique, il existe une composante de lobulaire in situ.

Dans notre série, 7 % des cancers colligés ont été des carcinomes lobulaires infiltrant.

2-1-2. Autres tumeurs malignes du sein :

- **Les tumeurs phylloïdes:**

Les tumeurs phylloïdes sont des tumeurs fibroépithéliales dont l'architecture ressemble à celle des fibroadénomes mais dont elles diffèrent par une cellularité plus importante de leur composante conjonctive, une plus grande fréquence des récives et une évolution parfois maligne. Il existe un grading de ces tumeurs allant de la tumeur bénigne jusqu'au sarcome phylloïde. Leur incidence est faible puisqu'elle représente 0,3 à 0,9 % de toutes les tumeurs

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

primitives du sein [79]. Dans notre série, 3 patientes ont été diagnostiquées avec une tumeur phylloïde ce qui représente 0,4% des cas.

- **Les sarcomes mammaires :**

Les sarcomes du sein sont rares et ne représentent qu'1 % des tumeurs malignes. Plusieurs variétés histologiques peuvent être rencontrées, dominées par les fibrosarcomes et les fibrohistiocytes malins. L'envahissement ganglionnaire reste exceptionnel et la dissémination se fait comme pour les autres sarcomes préférentiellement par voie hématogène. Les facteurs pronostiques majeurs sont le grade histologique et l'activité mitotique. La chirurgie demeure un traitement de choix de ces tumeurs, éventuellement complétée par une irradiation. Dans notre série 2 patientes avaient un carcinosarcome mammaire, ce qui représente 0,2% des cas.

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

2-2. Récepteurs hormonaux :

Les récepteurs hormonaux sont considérés comme facteur pronostic. Plus un cancer est riche en récepteurs hormonaux, meilleur sera la réponse à l'hormonothérapie. La connaissance du statut des récepteurs hormonaux (RH) est indispensable dès le diagnostic pour toute tumeur invasive (valeur prédictive de réponse aux traitements antihormonaux).

Les récepteurs hormonaux sont des protéines régulatrices au niveau cellulaire, essentiellement au niveau nucléaire. Leur présence témoigne de l'hormonodépendance du cancer du sein. Les récepteurs hormonaux aux œstrogènes sont des marqueurs de différenciation tumorale alors que la positivité des récepteurs aux progestérones témoigne de la fonctionnalité des récepteurs aux œstrogènes [80].

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

Soixante-dix pourcent des tumeurs mammaires présentent des récepteurs aux œstrogènes positifs, leur stimulation induit une augmentation de l'effet prolifératif par l'augmentation des facteurs de croissance (ECF, IGF1, TGF α ...), stimulation de l'activité nucléaire et des voies de signalisation de prolifération cellulaire, ainsi que la de synthèse des protéases indispensables pour acquérir un pouvoir métastatique cellulaire. L'étude de la valeur pronostique des récepteurs aux œstrogènes (RO) retrouve un taux de rechutes supérieur pour les patientes RO- par rapport aux patientes RO+

Les récepteurs hormonaux aux progestérone sont positifs dans 40 à 50 % des cas, ce sont des facteurs pronostiques puisque l'expression de ces récepteurs est un élément de bon pronostic et surtout prédictif de la réponse au traitement hormonal La valeur pronostique des récepteurs de progestérone RP a été moins étudiée mais, dans plusieurs études, la survie à 5 ans est meilleure pour les tumeurs qui expriment ce récepteur. Le tableau ci-dessous présente la probabilité de la réponse au traitement hormonal selon le statut des récepteurs hormonaux [81]

Pour les tumeurs sans atteinte ganglionnaire, la présence simultanée des récepteurs des œstrogènes et de progestérone correspond à un meilleur pronostic que l'absence d'un ou des 2 récepteurs. Ils constituent également des facteurs prédictifs de la réponse aux traitements hormonaux adjuvants [82].

L'évaluation de ces récepteurs par immunohistochimie est maintenant le standard et remplace le dosage biochimique. La détermination des RH s'effectue à partir des blocs de paraffine représentatifs de la tumeur et peut être réalisée à posteriori sur du matériel d'archives. L'évaluation s'effectue au niveau des structures tumorales invasives pour les deux récepteurs, œstrogènes (RE) et progestérone (RP).

Les résultats sont exprimés en pourcentage et intensité moyenne de noyaux marqués. Le seuil de positivité est fixé à 10 % de cellules marquées.

La recherche des récepteurs hormonaux (RP+RE) était réalisée chez 713 patients , elle a été revenue positive dans 73,4% des cas et négative dans 26,52% des cas.

Tableau XXVI : les résultats de la recherche des récepteurs hormonaux dans notre étude

RH	RE+	RE-
RP+	67%	1,40%
RE-	5%	26,52%

2-3. Etude de l'oncogène HER2 :

HER2 (ErbB2) est un membre de la famille des récepteurs ErbB et environ 20% à 25% des patientes atteintes de cancer du sein présentent une surexpression du récepteur HER2 positif [83]. Initialement péjoratif, le pronostic de ce type tumoral s'est considérablement amélioré au cours de ces 15 dernières années.

Le développement de thérapies ciblées dirigées contre le récepteur HER2 est à l'origine de cette avancée majeure.

Actuellement, pour tout nouveau cas de cancer du sein invasif, la connaissance du statut HER2 de la tumeur est indispensable pour le pronostic et pour établir le plan thérapeutique (la stratégie thérapeutique et choix de la chimiothérapie et l'hormonothérapie) [81]. Des chercheurs ont pu remarquer dans certains cas de cancer du sein que le gène codant la protéine HER2 est amplifié chez 20 à 30% des patientes. On dit qu'une cellule normale produit environ 20 000 protéines HER2 tandis qu'une cellule cancéreuse pourra en produire jusqu'à 1,5 million. Ces tumeurs sont alors dites «HER2+ ». Au plan cellulaire, ce dérèglement de HER2 induit une augmentation de la croissance cellulaire et du potentiel métastatique. Cet état de surexpression d'HER2 est de mauvais pronostic pour la patiente. Ces tumeurs grandissent plus rapidement, sont plus agressives et beaucoup moins sensibles à la chimiothérapie ou à l'hormonothérapie. Le cancer HER2+ tend à être plus agressif que tous les autres types de cancer du sein [84].

La recherche de ce gène se fait par une technique immuno-histochimique ou par une technique d'immunofluorescence (FISH) sur un bloc de paraffine représentatif de la tumeur, ou à posteriori sur du matériel d'archives.

La surexpression de Her2 confie une résistance tumorale à certains produits de chimiothérapie et à l'hormonothérapie type TAMOXIFENE et une sensibilité aux taxanes et aux

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

anti-aromatases [81]. La découverte d'un anticorps monoclonal humanisé (trastuzumab) dirigé contre ce récepteur a permis d'améliorer le pronostic en métastatique ainsi qu'en adjuvant dans les cancers du sein HER2 positifs. Le Niveau de positivité requis en immunohistochimie pour la mise sous traitement par thérapie ciblée anti-HER2 : seules les tumeurs 3+ et les tumeurs 2+ ET FISH ou CISH/SISH+ sont éligibles pour ce traitement ciblé.

L'étude de l'oncogène HER2/neu (L'hercept test) a été effectuée chez 720 patientes. Ainsi, 19,41% des patients avaient une surexpression de HER2.

2-4. Marqueurs de prolifération Ki67 :

Le Ki67 détecte un antigène nucléaire présent pendant tout le cycle cellulaire sauf la phase quiescente G0. Une corrélation a été établie entre le taux de cellules Ki67 positives et l'index de prolifération cellulaire. Il est corrélé au grade, atteignant les valeurs les plus élevées dans les tumeurs peu différenciées. Par ailleurs, les tumeurs dépourvues de récepteurs hormonaux ont souvent des valeurs de Ki67 élevées. Une forte corrélation entre l'expression de Ki67 et la survie est également rapportée [85].

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

3. Classification moléculaire :

Classification intrinsèque à visée taxonomique établie par Perou et Sorlie est une classification issue de cDNA micro-arrays qui identifie des sous classe de tumeurs mammaires par l'expression différentielle de c DNA. Cette classification n'a pas apporté d'information pronostique plus importante que les facteurs anatomo-clinique et immunohistochimiques validées, mais elle a clairement amélioré la compréhension de la maladie en démontrant l'hétérogénéité moléculaire du cancer du sein. On distingue ainsi les tumeurs[86][87] :

-  Basal-like (ER-, PR-, HER2-, CK5/6+, CK14+ ,CK17+, EGFR+ et/ou c-Kit). Elles sont de mauvais pronostic et se caractérisent par une instabilité génétique. Cette catégorie comporte la majorité des tumeurs mutées pour BRCA1, les carcinomes métaplasiques, carcinomes médullaires, adénoïdes kystiques. A noter une importante hétérogénéité

histologique de pronostic différent dans ce sous-groupe. En effet, certains types histologiques même s'ils appartiennent au phénotype basal sont intrinsèquement de bon pronostic tels, les adénoïdes kystiques et les carcinomes médullaires, qui ont un excellent pronostic. Ce qui montre les limites de ces classifications moléculaires et souligne l'importance de la morphologie. Il est donc important de ne pas assimiler toute tumeur de phénotype basal à des tumeurs agressives.

HER2-like, sont des tumeurs HER2+, ER-. Représentent environ 20% des cancers du sein.

Elles bénéficient d'un traitement ciblé à base de molécules anti-HER2.

- ✚ Luminal A, sont des tumeurs ER+ (réceptivité hormonale très élevée et homogène), HER2-, CK 8+, CK18+, GATA3+, bas grade, peu prolifératives, souvent p53- et HER2-. Elles sont de meilleur pronostic, et bénéficient du traitement hormonal.
- ✚ Luminal B, sont des tumeurs ER+, HER2-, CK 8+, CK18+, GATA3+, de haut grade, très prolifératives. Les tumeurs HER2+/ER+ sont classées luminal B. elles sont de moins bon pronostic et semblent bénéficier de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie.
- ✚ Normal-like, est une classe qui a été initialement décrite, il s'avère en fait que cette catégorie identifiait des artefacts de dilutions des ADN tumoraux par les ADN du tissu mammaire normal.
- ✚ Trois nouvelles catégories ont été identifiées au sein des tumeurs ER- dont la valeur pronostique et l'intérêt clinique reste à déterminer : Les tumeurs basses en claudin de phénotype proche des cellules souches (carcino-sarcomes) ; le groupe apocrine caractérisé par une activation des récepteurs aux androgènes ; et le groupe interféron-like exprimant STAT1. Cette classification issue de cDNA micro-arrays peut être reproduite par des tests simples d'IHC : ce qui permet de classer 75% des tumeurs. Correctement classées par l'IHC : ER, PR, HER2, Ki67. De plus de la morphologie, l'index mitotique et le grade restent très importants [88.89].

VI. BILAN D'EXTENSION:

Dans notre série, un bilan d'extension a été réalisé comprenant :

- ✓ Une radiographie thoracique
- ✓ Une échographie abdominale
- ✓ Une scintigraphie osseuse
- ✓ Une TDM Thoraco-abdomino-pelvienne.

D'autres examens ont été demandés en fonction des signes d'appel, ces examens complémentaires n'ont détecté aucun cas de métastase à distance.

L'échographie abdominale était pratiquée chez 420 patients.

La scintigraphie osseuse a été effectuée chez 300 patients soit 41,66% de la totalité des patients.

VII. Bilan d'extension standard :

Le bilan d'extension, selon les recommandations de la NCCN GUIDELINE VERSION 2020 sera réalisé après chirurgie, sauf en cas de cancers inflammatoires (T4d) de cancers localisés, ou d'atteinte ganglionnaire avec cytologie positive [92].

En effet, l'intérêt du bilan d'extension n'est pas recommandé avant la chimiothérapie par la majorité des auteurs pour les stades précoces. Bruneton [93] et al incluant 6649 patientes avec un cancer du sein opérable, a démontré que le taux de détection de métastases hépatique par l'échographie abdominale était seulement de 0,51%. Les mêmes constatations ont été retrouvées pour la radiographie du thorax. D'autres part, dans une étude incluant 1493 patientes présentant un cancer du sein stade I ou II, le taux de détection de métastases pulmonaire était de 0,1% [94]. Des résultats négatifs ont été également rapportés dans la recherche de métastases osseuses par la scintigraphie pulmonaire à travers une étude rétrospective [95] incluant 3627 patientes avec un cancer du sein de stade précoce. Le taux de détection était de 0,9%.

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

Hussaini [96] a rapporté un taux de métastases à distance de 10,5% chez 144 patientes ayant un stade III (stade IIIB= 51%). Le site de métastases le plus rencontré était l'os (8,3%), suivi du foie (3,5%) et du poumon (2,7%). Ces résultats ont été confirmés par les recommandations du Breast Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI) [97] qui ont évalué l'intérêt de la radiographie du thorax, de l'échographie mammaire et de la scintigraphie osseuse chez faites en post opératoires chez 10416 patientes asymptomatiques de stade initial I-III. Les auteurs ont rapporté que le taux de détection des métastases était < à 1% chez les patientes au stade I, 3% au stade II et 12% au stade III

Tableau XXVII: Taux de détection des métastases en fonction du stade [97]

	Echographie Abdomino- pelvienne (n=1625)	Scintigraphie osseuse (n=5407)	Radiographie du Thorax (n=3384)
Stade I	0	0,5	0,1
Stade II	0,4	2,4	0,2
Stade III	2	8,3	1,7

A la lumière des résultats rapportés, les auteurs recommandent systématiquement le bilan d'extension chez les patientes ayant un cancer du sein stade III. Pour le stade II, une scintigraphie osseuse est recommandée devant un taux de métastase de 2,4%. Ceci pourrait permettre de sélectionner les patientes métastatiques de celles ayant une vraie tumeur localisée. La raison d'identifier ce groupe de patientes est importante car elles sont justiciables d'un traitement multimodal agressif contrairement aux patientes métastatiques chez qui le traitement est souvent palliatif.

Tableau XXVIII: Recommandations des examens complémentaires en fonction du stade

[97]

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

❖ **Intérêt de la TDM-TAP**

L'intérêt de la tomodensitométrie réside donc essentiellement dans le bilan d'extension et le suivi thérapeutique. Du fait de son caractère irradiant, elle est essentiellement utilisée en cas de contre-indication à l'IRM.

Dans notre série, aucune patiente n'a bénéficié d'un scanner à visée diagnostique. Par ailleurs, une TDM thoraco-abdomino-pelvienne a été réalisée chez 300 patientes dans le cadre du bilan d'extension ayant confirmé l'absence de métastases. La scintigraphie osseuse a été réalisée chez 300 patientes. La TDM cérébrale n'a pas été réalisée chez aucune de nos patientes vue l'absence de signes d'appel neurologiques.

❖ **Place de la PET-SCAN :**

La place de la TEP-TDM dans la prise en charge des cancers du sein concerne donc essentiellement le bilan d'extension à distance [98]. La TEP-TDM permet le bilan d'extension métastatique avec une excellente précision diagnostique (sensibilité : 100 %, spécificité : 93 %, valeur prédictive positive : 100 % et valeur prédictive négative : 90 %). La TEP-TDM au FDG est en effet plus sensible que l'imagerie dite conventionnelle pour le bilan des métastases à distance, notamment ganglionnaires médiastinales, hépatiques, voire abdominales et osseuses [99]. Plusieurs travaux ont rapporté la supériorité de la TEP-TDM pour la détection des métastases osseuses par rapport à la scintigraphie osseuse, mais avec une moindre performance pour les lésions blastiques, soulignant l'importance d'une lecture simultanée des images de scanner, voire d'un complément d'examen par la scintigraphie osseuse. Les autres faux-négatifs de la TEP-TDM sont essentiellement représentés par les lésions de petite taille, notamment au niveau des parenchymes pulmonaire et hépatique. Quant aux foyers faussement positifs, ils constituent essentiellement l'apanage des phénomènes infectieux et/ou inflammatoires.

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

En Résumé, Le TEP-scanner n'est actuellement réalisé que dans le bilan d'extension des cancers du sein localisés ou inflammatoires. L'absence de foyer axillaire n'éliminant pas la possibilité de micrométastases ganglionnaires axillaire, il ne dispense en aucune manière de la réalisation de l'étude du ganglion sentinelle. L'information métabolique fournie par cet examen pourrait être utilisée pour évaluer précocement l'efficacité d'une chimiothérapie (en phase néoadjuvante ou en phase métastatique). En effet, l'un des intérêts majeurs de la TEP au 18FDG est sa capacité à évaluer la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante chez les patientes présentant un cancer du sein localisé. Plusieurs études ont montré par la réalisation de TEP successives l'intérêt de cet examen dans cette indication. En effet la diminution successive du métabolisme tumoral en cours de la chimiothérapie, mesurée par SUV (Standard Uptake Value) est un indicateur de la réponse au traitement. Les auteurs ont conclu à la possibilité de prédire la réponse à une chimiothérapie néoadjuvante après la première cure et au mieux après 2 cures [100].

❖ Intérêt de l'IRM dans le cancer du sein :

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

La place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégionale du cancer du sein a été évaluée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en mars 2010 et doit être réservé aux situations suivantes [101] :

Sur le sein homolatéral :

- ❖ Discordance entre la clinique, la mammographie et l'échographie pouvant entraîner une modification de la prise en charge thérapeutique
 - ❖ Choix thérapeutiques difficiles (chirurgie oncoplastique, traitement conservateur ou mastectomie, traitement néo-adjuvant, risque de multifocalité)
 - ❖ Femmes de moins de 40 ans
 - ❖ Femmes à haut risque familial de cancer du sein
- Sur le sein controlatéral, aucune donnée ne permet d'affirmer ni d'infirmer l'utilité de la réalisation d'une IRM mammaire pour l'étude du sein controlatéral.

VIII. Les facteurs pronostiques :

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

1. Taille tumorale histologique :

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

Les tumeurs T4 sont souvent de grande taille témoignant de leur caractère évolué. Mais au sein de cette catégorie de tumeurs considérées localisées, il y avait une proportion non négligeable de tumeurs T4 de petite taille. Cette notion a été précisée par certains auteurs qui se sont intéressés à ce sujet.

Dans L'étude de laamouri [40], les tumeurs T4 mesurant moins de 5 cm étaient de 47%. Ainsi, chez nos patientes, le taux de tumeurs < 5 cm représentait 28,3% des cas. Le tableau rapporte la répartition des tumeurs en fonction de la taille histologique.

Tableau XXIX: Répartition des tumeurs en fonction de la taille histologique et sa comparaison à notre étude

Auteurs	pT4 < 5cm (%)
Zucali et Kenda [124]	28%
Harms et Wittekind [126]	56,8%
Wieland et al [127]	70%
Guth [115-125]	(T4b) 50%

2. Le type histologique et Grade [102]

La forme la plus fréquente dans les cancers du sein est le carcinome canalaire infiltrant (appelé « carcinome sans type spécifique » dans la dernière classification OMS 2012) (89,16% des cas). Ensuite environ 7% des cas sont des carcinomes de type lobulaire et les 4% restants regroupent des formes plus rares.

❖ Le grade histo-pronostique :

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

Il a été précisé chez la totalité des patientes. Les grades II et III étaient de loin les plus fréquents représentant 60,70% et 27,50% respectivement. Tandis que le grade I présentait que 2%.

Nous avons comparé nos résultats avec ceux obtenus par la série de Julien Viot [26] et Laamouri [40]

Tableau XXX: Comparaison entre nos résultats et ceux des séries à propos de l'Etude de grade histopronosique SBR

Grade SBR	Laamouri [49]	Julien Viot [25]	Notre série
Grade I	9,6%	89%	2%
Grade II	34,2%	40,9%	60,7%
Grade III	56,1%	22,1%	27,5%
Non précis	–	–	9,7%

Le grade de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) est un grade histopronosique permettant d'apprécier indirectement l'indice d'activité proliférative [136] qui se base sur la différenciation tumorale, l'atypie nucléaire et l'activité mitotique. Chaque paramètre est coté de 1 à 3 et le grade associant les trois paramètres, sera de 3 à 9 : le grade I (3, 4, 5) de bon pronostic, le grade II (6, 7) de pronostic intermédiaire et le grade III (8, 9) de pronostic défavorable [103].

Tableau XXXI: grade et survie à 7ans [203]

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

❖ L'activité mitotique

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

❖ Ki67

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

❖ **HER2 :**

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

3. Extension locale du carcinome

❖ **Les embolies tumorales vasculaires :**

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

La recherche d'embolies vasculaires a été notée dans les 560 comptes rendus anatomopathologiques dont 26,75% se sont avérés positives.

Tableau XXXII: Résultat de la recherche des embolies vasculaires.

Embolies vasculaires	%
Positif	26,75%
Négatif	73,25%

La présence d'embolies vasculaires constitue un facteur de mauvais pronostic dans le cancer du sein, leur positivité s'est révélé être un facteur de risque indépendant chez des patientes sans envahissement ganglionnaire, ainsi que leurs présences favorise les métastases à distance et diminue le taux de survie. Elles constituent un facteur de risque de récurrence locale.

❖ **La composante intracanalair :**

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

❖ **Les limites d'exérèse :**

Ces limites doivent être déterminées de façon précise, après encre des bords de la pièce. Selon les équipes, une limite d'exérèse sera considérée comme satisfaisante si elle est de 0 à 5 mm pour le carcinome infiltrant (0 mm à l'GR) et de 2 à 10 mm pour le carcinome intracanalair

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

(2 mm à l'GR). Une méta-analyse montre que le risque de récurrence est lié à la présence de carcinome sur les limites d'exérèse et l'absence de tumeur sur les marges est retenu comme adéquate dans les recommandations américaines (Moran 2014). La qualité des limites d'exérèse profondes et superficielles sera évaluée par le pathologiste mais confrontée au compte rendu opératoire.

❖ Envahissement axillaire :

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

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

Selon la littérature, l'envahissement ganglionnaire histologique est le facteur pronostique le plus important, ainsi la présence d'envahissement des ganglions axillaires est corrélée à un taux de survie significativement plus bas chez les femmes atteintes de cancer du sein.

Une étude menée par Guth en 2009 [104], a rapporté que les tumeurs du sein localisées avec envahissement cutané (T4b) ont plus de risque d'envahissement ganglionnaire histologique qu'avec ce groupe de tumeurs ayant des caractéristiques similaires (âge, taille tumorale clinique et histologique, grade, récepteurs hormonaux) mais, sans atteinte cutanée. Ceci pourrait être expliqué non seulement par la taille tumorale mais, par la localisation de la tumeur par rapport au plan cutané.

Classifications histopathologiques de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante :

Plusieurs équipes de pathologistes ont proposé des classifications histopathologiques de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante. Il faut cependant souligner qu'il n'existe pas, à l'heure actuelle, de consensus permettant de privilégier une classification plutôt qu'une autre. Cela complique notablement les comparaisons des taux de réponses complètes histopathologiques

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

(RCH) obtenues dans différentes études. Le tableau résume les différentes classifications qui ont été décrites dans la littérature. (voir annexe 3)

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

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

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

Tableau XXXIII: Les résultats de la classification de Chevallier étaient comme suite :

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

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

Tableau XXXIV : Les résultats de la classification de Sataloff étaient comme suite :

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

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

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

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

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

IX. Traitement :

1. Traitement loco-régional :

A. Chirurgie :

A.1 chirurgie conservatrice :

Dans la chirurgie conservatrice conventionnelle (tumorectomie), plusieurs principes sont à Respecter [102] :

- ❖ localisation préopératoire des tumeurs non palpables;
- ❖ abord cutané permettant une exérèse monobloc sans difficulté de la tumeur et un remodelage du défaut par rapprochement glandulaire. Si l'incision directe n'est indispensable qu'en cas d'atteinte cutanée obligeant à une résection de la peau, il faut se rappeler que le défaut de remodelage glandulaire est plus péjoratif en termes de résultat cosmétique qu'une courte cicatrice cutanée ;
- ❖ exérèse de la zone tumorale enlevant la glande du plan sous-cutané jusqu'au fascia prépectoral; contrôle macroscopique (clinique ou par imagerie) des berges d'exérèses latérales (c'est-à-dire celles qui étaient en contact avec la glande mammaire laissée en place) ; recoupe du lit tumoral en regard de la zone jugée limite ; orientation des pièces d'exérèse et des recoups selon un protocole préétabli avec l'équipe des pathologistes, avec en particulier l'identification des berges (par exemple par encrage immédiat par le chirurgien) susceptibles de reprise en cas d'atteinte microscopique ; clipage du lit tumoral pour faciliter le ciblage des surimpressions radiothérapiques ; rapprochement et suture des berges glandulaires, parfois à l'aide de lambeau local de rotation pour ne pas laisser de défaut glandulaire.

Cette chirurgie conventionnelle est suffisante dans environ 80 % des cancers du sein opérés de manière conservatrice. Lorsque l'exérèse glandulaire ne peut être comblée par suture directe sans laisser de déformation importante, la chirurgie conservatrice fait alors appel aux techniques dites oncoplastiques. Il s'agit le plus souvent d'utiliser des schémas décrits en chirurgie esthétique pour réaliser des plasties de réduction, le schéma choisi étant adapté au site d'exérèse de la tumeur.

⇒ **Obtenir des berges d'exérèse microscopiquement saines**

L'atteinte des berges d'exérèse par du tissu tumoral (invasif ou in situ) est un facteur

Indépendant de risque de récurrence locale (RL) après traitement conservateur radio chirurgical.

Des Recommandations américaines [103] concluent que le risque de RL après traitement conservateur

Radiochirurgical est multiplié par deux en cas d'atteinte des berges (présence de cellules tumorales dans l'assise cellulaire encrée de la pièce opératoire), ce risque n'étant pas compensé par une biologie tumorale favorable, l'adjonction d'une hormonothérapie ou d'une surimpression par radiothérapie.

En revanche, une distance plus large entre la tumeur et la dernière assise cellulaire encrée (marge plus large que la seule absence de cellules tumorales dans l'assise cellulaire périphérique encrée) ne se traduit pas par une diminution du risque de RL même chez les femmes jeunes, ou en cas de biologie tumorale défavorable, dans les cancers lobulaires, ou en cas de contingent in situ extensif associé. La conclusion des recommandations américaines est donc qu'une exérèse conservatrice peut être jugée adéquate (et donc ne justifie pas de reprise) dès lors qu'il n'existe pas sur l'examen histologique définitif de la pièce des cellules tumorales (contingent invasif ou in situ) dans la dernière assise cellulaire encrée. [104]

Dans notre étude, 305 patients ont eu un traitement conservateur avec marges saines soit 42,36%.

⇒ **Associer à la chirurgie conservatrice une radiothérapie**

Si les contre-indications formelles d'une irradiation sont rares (par exemple : anomalie génétique de p53), certaines circonstances peuvent rendre la radiothérapie difficile à réaliser (risque de toxicité, réalisation difficile en pratique) et sont alors à discuter au cas par cas entre chirurgien et radiothérapeute, avant le choix du type de chirurgie : antécédents de radiothérapie thoracique, atteintes coronaires et cardiaques notamment des lésions gauches, insuffisance respiratoire importante, sclérodermie et lupus, troubles mentaux. [105]

⇒ **L'obtention des trois impératifs minimum d'un bon traitement conservateur est-elle suffisante**

pour le réaliser effectivement ?

On sait en effet que le jeune âge, la taille, les critères d'agressivité, le profil génomique sont des facteurs de risque de RL mais aussi de risque métastatique, et ce, quel que soit le geste chirurgical réalisé. Quelques études ont comparé le devenir des femmes ayant des critères de haut risque de récurrence locale et de risque métastatique (par rapport aux patientes n'ayant pas ces caractéristiques) en évaluant l'impact d'un traitement local plus ou moins large. Dans une étude [104] de plus de 1 200 tumeurs triple-négatives (traitées à parts égales par conservateur ou radical), le type de chirurgie n'apparaît pas comme facteur de risque de RL. Dans une méta-analyse portant sur le type de chirurgie chez les femmes de 40 ans ou moins [105], le type de chirurgie n'influence pas la survie globale. De même chez des femmes porteuses de mutation BRCA, la survie globale et la survie spécifique à 15 ans sont similaires, quel que soit le type de traitement local réalisé [106].

Au total, le choix systématique d'une mastectomie totale plutôt qu'un traitement conservateur quand il est fait dans de bonnes conditions ne « rattrape » pas une mauvaise biologie tumorale ou le mauvais pronostic lié au jeune âge. [107]

La réalisation ou non d'un traitement conservateur dépend aussi des perceptions de la patiente vis-à-vis de la balance bénéfice-risque entre mastectomie totale et traitement conservateur.

Lorsque ce dernier est possible, l'alternative des deux solutions chirurgicales doit lui être proposée, en précisant notamment pour le traitement conservateur l'incertitude initiale sur le résultat histologique définitif des berges et donc la possibilité de réintervention (15 % en moyenne), l'association quasi systématique d'une irradiation mais aussi l'équivalence des deux types de traitement local en termes de risque métastatique et de survie globale. La patiente pourra ainsi faire son choix selon son souhait de préserver ou non son sein, sa peur de la récurrence, son impression de plus grande tranquillité d'esprit en cas de mastectomie totale...[108]

A.2 Mastectomie totale

Malgré les nouvelles techniques élargies (mammoplasties thérapeutiques) permettant des Exérèses larges tout en demeurant conservateur, la mastectomie totale reste parfois la seule solution locale réalisable [190-114]:

- ❖ Quand le rapport volume tumoral/volume du sein ne permet pas un traitement conservateur, par exemple dans les carcinomes canaux in situ étendus. Dans les cancers invasifs, la solution d'un traitement systémique premier (chimio- ou hormonothérapie) peut amener une réponse suffisante pour permettre un traitement conservateur secondaire ;
- ❖ Dans le cas de tumeurs multiples de diagnostic préopératoire. L'option d'un traitement conservateur peut cependant être discutée lorsque les foyers multiples sont suffisamment proches les uns des autres pour envisager leur résection monobloc conservatrice en berges saines (une IRM peut alors aider à préciser l'étendue de la résection) ;
- ❖ Dans les récurrences intramammaires après traitement conservateur même si quelques séries ont montré la possibilité d'un deuxième traitement conservateur dans des indications très sélectionnées (RL tardive, unique, sans contingent extensif associé, avec une IRM préopératoire précisant le caractère unifocal et limite de la RL) ;
- ❖ Dans le cas des cancers inflammatoires où le standard reste une chimiothérapie première suivie d'une mastectomie totale quelle que soit la réponse à la chimiothérapie [115].

Dans notre étude, 408 patients ont subi un traitement radical soit 56,66%.

B. Radiothérapie :

B.1 Radiothérapie du sein entier après chirurgie conservatrice:

La RT postopératoire est fortement recommandée après une chirurgie conservatrice. La WBRT seule réduit de 15% le risque à 10 ans de toute première récurrence (y compris locorégionale et distante) et de 4% le risque à 15 ans de mortalité liée au cancer du sein. Boost RT offre une réduction supplémentaire de 50% du RR et est indiqué pour la plupart des patients qui présentent des facteurs de risque défavorables pour le contrôle local tels que l'âge <50 ans, les tumeurs de grade 3, la présence d'une invasion vasculaire ou d'une composante intraductale

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

étendue et une excision tumorale non radicale (focalisé – sinon une autre intervention chirurgicale doit être préconisée). [107]

- ❖ La RT postopératoire est fortement recommandée après chirurgie conservatrice [I, A].
- ❖ Boost RT est recommandé pour réduire le risque de rechute dans le sein chez les patientes à haut risque de récurrence locale.

B.2 Radiothérapie partielle accélérée du sein après chirurgie conservatrice:

Le concept d'irradiation partielle accélérée du sein (APBI) est une approche intéressante pour raccourcir considérablement la durée globale du traitement. [108]

La justification de l'APBI est que la majorité des échecs locaux se produisent à proximité du site tumoral primaire, tandis que les échecs intra-mammaires dits ailleurs peuvent représenter une nouvelle tumeur primaire.

D'excellents résultats avec de faibles taux de récurrence locale équivalents à WBRT sont rapportés pour l'irradiation mammaire partielle (accéléré et conventionnellement fractionné) en utilisant des techniques de faisceau externe et de curiethérapie . [109]

Cependant, pour la RT péroopératoire, telle qu'utilisée dans les essais randomisés ELIOT (dose unique avec électrons) et TARGIT (dose unique avec rayons X à 50 kV), le taux de récurrence du cancer du sein homolatéral était significativement plus élevé dans les groupes APBI, par rapport au WBRT. Sur la base de ces résultats, l'APBI pourrait être considérée comme une option de traitement acceptable chez les patientes à faible risque de récurrence locale, par exemple celles qui sont âgées d'au moins 50 ans, atteintes d'un cancer du sein unicentrique, unifocal, sans ganglion, non lobulaire, jusqu'à 3 cm sans la présence de composants intraductaux étendus ou d'invasion vasculaire et avec des marges négatives, surtout s'ils recevront un traitement endocrinien adjuvant [III, C] . L'APBI peut également être envisagé pour les CCIS de bas grade [III, C]. Résultats plus nombreux et à long terme de plusieurs essais prospectifs randomisés APBI passés et en cours sont attendus. [110]

- ❖ L'APBI est une option de traitement acceptable chez les patients à faible risque de récurrence locale [III, C].

B.3 Radiothérapie post-mastectomie:

La PMRT chez les patientes ayant des ganglions lymphatiques positifs réduit de 10% le risque de récurrence (y compris locorégionale et distante) à 10 ans et de 8% le risque de mortalité liée au cancer du sein à 20 ans . Les avantages de la PMRT sont indépendants du nombre de ganglions lymphatiques axillaires impliqués et de l'administration d'un traitement adjuvant systémique. Par conséquent, bien que la PMRT soit toujours recommandée pour les patients à haut risque, y compris ceux avec des marges de résection impliquées, ≥ 4 ganglions lymphatiques axillaires [I, A] et T3 – T4 impliqués indépendamment des nodules[II, B], une utilisation systématique doit également être envisagée chez les patients ayant 1 à 3 ganglions lymphatiques axillaires positifs [I, A] . [111]

La PMRT est recommandée pour les patients à haut risque, y compris ceux présentant des marges de résection impliquées, des ganglions lymphatiques axillaires impliqués et des tumeurs T3 – T4 [I, A]; il doit également être envisagé chez les patients avec 1 à 3 ganglions lymphatiques axillaires positifs

B.4 Radiothérapie régionale:

Les essais randomisés plus anciens ont utilisé une RT locorégionale complète étendue englobant la paroi thoracique et tous les ganglions lymphatiques. Les résultats récemment présentés soutiennent cette approche, en particulier pour les patients atteints de ganglions lymphatiques axillaires impliqués . Par conséquent, bien que les rechutes de ganglions lymphatiques cliniquement apparentes (en particulier axillaires et mammaires internes) soient rares, la RT ganglionnaire reste indiquée pour les patients atteints de ganglions lymphatiques impliqués [112].

B.5 Doses de Radiothérapie et fractionnement:

Les doses utilisées pour l'irradiation adjuvante locale et / ou régionale ont traditionnellement été de 45 à 50 Gy dans 25 à 28 fractions de 1,8 à 2,0 Gy avec une dose de rappel typique de 10 à 16 Gy en doses uniques de 2 Gy. Schémas de fractionnement plus courts (par ex. 15 à 16 fractions avec une dose unique de 2,5 à 2,67 Gy) ont montré une efficacité similaire et des effets secondaires comparables [I, A]. Ces données ne sont pas validées

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

séparément chez les jeunes patients et chez les patients ayant subi une mastectomie et / ou une RT régionale supplémentaire, car ces patients n'étaient pas inclus ou étaient sous-représentés dans les essais pertinents. L'hypofractionnement étant introduit dans de nombreux endroits pour tous les sous-groupes de patients, il est conseillé de surveiller, d'évaluer et de comparer soigneusement les résultats chez les patients traités par hypofractionnement en dehors des critères d'inclusion des publications études. Un hypofractionnement supplémentaire (jusqu'à cinq fractions en 1 semaine) fait actuellement l'objet d'un essai clinique prospectif en cours. [113]

B.6 Radiothérapie-chimiothérapie concomitante préopératoire

Le rationnel d'appliquer cette modalité thérapeutique dans les cancers du sein localisé est basé sur la stérilisation par la radiothérapie du résidu tumoral viable après la chimiothérapie néoadjuvante et sur l'hypothèse de la radio sensibilisation des cellules tumorales induite par les taxanes [214,217] permettant ainsi :

- ❖ L'opérabilité des tumeurs initialement inopérables
- ❖ Aboutir à une réponse histologique maximale qui constitue un facteur de pronostic déterminant en termes de survie.
- ❖ Éviter le retard du traitement.

Le rôle de la radio-chimiothérapie concomitante n'a jamais été rapporté dans de larges essais randomisés, mais les résultats de petites études rétrospectives sont prometteurs. Se basant sur la radio-sensibilisation des cellules tumorales par les taxanes, certains auteurs ont évalué cette association en terme de réponse histologique complète (pCR). La radiothérapie a été délivrée en étalement classique avec un boost sur la tumeur. Les différentes études sont résumées dans le tableau.

Tableau XXXV: Tableau récapitulatif des plus importantes études portant sur la radiothérapie-chimiothérapie concomitante préopératoire dans les cancers du sein localisés.

Auteurs	Nombre (%T4)	Protocole de ttt	pCR (%)	SSR à 5ans	SG à 5ans
Foramenti 1997 [118]	35 (50%)	5FU(i)+RT(50 Gy)	20%	58	74
Foramenti 2003 [119]	44 (30%)	Taxanes +RT(45Gy)	16%	75,6*	97,1*
Kao 2005 [120]	15 T4 inopérables	Taxanes+RT (60-70 Gy)	40%	33 (à4ans)	56 (à 4 ans)
Venkitaraman2009 [121]	296 CSLA	CT+RT	31%	-	-
Mindara 2009 [122]	112 (35,7%)	Mitomycine+5-FU+Cisplatine+ Gemcitabine RT (60 Gy sein, 50 Gy gg)	29,5%	76,9 SSR=78 mois Pour T4	84
Adams [123]	105 (55% satde III)	Taxane+RT (45 Gy)	34%	61	71

* Après un suivi de 32 mois

Gerlach [359] a évalué à travers une étude le bénéfice apporté par l'addition de la radiothérapie à la chimiothérapie préopératoire (CT-RT) par rapport à la chimiothérapie seule (CT). L'étude a porté sur 198 patientes. La radiothérapie associée à la chimiothérapie première a été réalisée chez les patientes ayant un cancer du sein localisé (n=134). Les autres patientes ont reçu une CNA seule et une radiothérapie adjuvante. Le taux de pCR était 42% dans le groupe CTRT vs 3% dans le groupe CT ($p<0,0001$). Les médianes de SG et SSR étaient meilleures dans le bras CT-RT.

Tableau XXXVI : Résultats en termes de réponse histologique et médiane de survie des groupes CT versus CT-RT

	CT	CT-RT
Nombre	64	134
Stade : I (%)	12	6
II (%)	56	50
III (%)	28	40
Taille tumoral (médiane)	3,3	5
pCR (%)	3	42
PRP (%)	63	51
Médiane de SG (mois)	13	19
Médiane de SSR (mois)	10	25

Bien que les patientes du groupe CT-RT sont de plus mauvais pronostic (stade plus élevé), le taux de p CR, la SG et SSR étaient meilleures lorsque la radiothérapie est réalisée en préopératoire en concomitant avec la chimiothérapie. [124]

Une étude faite par Roth [125] a comparé 315 patientes ayant un cancer localisé traitées par une CT-RT préopératoire à 329 traitée par CT-RT post opératoire. Le taux de tumeurs T4 était de 24,8% dans le bras CT-RT néoadjuvante de 26,1% l'autre bras. La radiothérapie préopératoire était délivrée à la dose de 50 Gy en étalement classique. Les patientes ayant une tumeur localisée recevaient une surimpression de 10 Gy sur la tumeur. Une réponse histologique complète a été obtenue au niveau mammaire et ganglionnaire dans 36,8% et 56% des cas respectivement. Une sous stadification tumorale était obtenue chez 87% des tumeurs T4 : 27% ont eu une p CR, 41% une p T1, 18% p T2 et 1% pT3. Au terme de cette étude, il y avait une différence en terme de SG et SSR à 10 ans mais elle était non significative ($p= 0,1$ et $0,2$ respectivement). Devant la sous stadification importante observée dans les tumeurs T4, il paraît justifié d'appliquer cette modalité thérapeutique dans cette catégorie de tumeurs.

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

Le plus grand rapport de CT- RT néoadjuvante, qui résume plusieurs décennies d'expérience, est venu de l'Inde du Sud. Shanta et al. [226] ont rapporté une grande série rétrospective de 1117 cas de CSLA traités par CT- RT néoadjuvante (CMF concomitante ou ECF ou ACF). Le taux pCR, qui est parmi les plus élevés rapportés dans la littérature pour le traitement par CT- RT néoadjuvant était de 45,1%. Les patientes avec une tumeur T2 (T1 non inclus) avaient un taux plus élevé de pCR par rapport aux patientes T4. Ce taux était de 35,6%. Skinner et al.[127] ont évalué l'utilisation concomitante de 5 - fluorouracile (5-FU) avec la radiothérapie en néoadjuvant pour les cancers du sein localisés non inflammatoires et inopérable dans une étude prospective à un seul bras. Après traitement néoadjuvant, toutes les patientes étaient admissibles à subir une mastectomie. Le taux de pCR était de 17% au moment de la chirurgie. Les complications post-opératoires étaient plus fréquentes dans le régime incluant le paclitaxel [127-128]

La radiothérapie concomitante avec Paclitaxel dans le traitement préopératoire du cancer du sein localisé a été également étudiée par Formenti et al [129] et Adams et al [123]. Les auteurs ont montré que paclitaxel administré seul en même temps avec la radiothérapie à l'ensemble du sein et des aires ganglionnaires pourrait atteindre des taux de pCR comparables à une poly-chimiothérapie néoadjuvante.

B.7. Radiothérapie exclusive

L'analyse des principales séries de la littérature, concernant surtout des patientes traitées dans les années 60, 70 et début 80, a fait apparaître que pour ces tumeurs mammaires localisées avancées, le traitement par radiothérapie seule, a été une alternative satisfaisante à la mastectomie. Il a permis d'obtenir un contrôle local de la maladie dans 60 % à 80% des cas, taux identiques à ceux des traitements mutilants et de préserver le sein des patientes dans plus de 50% des cas. Les études rétrospectives ont aussi permis de reconnaître parmi les facteurs prédictifs du contrôle local le rôle essentiel de la dose totale délivrée, les autres paramètres de l'irradiation ont été moins étudiés. En raison de l'importance des traitements généraux dans la prévention d'apparition des métastases, le traitement local seul par irradiation ou par chirurgie n'est plus de mise dans ces tumeurs localisées [130].

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

Aujourd'hui la radiothérapie exclusive a presque totalement disparu de l'arsenal thérapeutique curatif en raison des taux bas rapporté en termes de SG et SSR. Elle garde sa place dans 2 situations :

- ❖ En association à un traitement systémique (hormonothérapie ou chimiothérapie) chez des patientes ne pouvant ou ne voulant pas être opérées Dans le cadre d'une maladie métastatique.

Les patients ayant une tumeur localisée (stade IIIB) répondant à la chimiothérapie doivent recevoir une chirurgie suivie de radiothérapie.

Par ailleurs, les patientes gardant une tumeur inopérable après la CNA doivent être traitées par la radiothérapie et éventuellement une chirurgie de rattrapage.

2. Traitement systémique :

Le cancer du sein est une maladie qui bénéficié d'énormes progrès en terme de compréhension de la biologie moléculaire de sa cancérogénèse et le développement des thérapies ciblées. Aussi l'avènement de nouvelles drogues de chimiothérapie et d'hormonothérapie a permis d'améliorer le pronostic et diminuer les toxicités.

Dans le cadre du cancer du sein localisé, le but de ce traitement systémique (incluant chimiothérapie, thérapie ciblée et hormonothérapie selon le profil moléculaire de la tumeur) est :

- Obtenir la guérison de la maladie.
- Prolonger la survie globale.
- Eviter les récides.
- Améliorer la qualité de vie.

A. Chimiothérapie :

Le cancer du sein est une maladie chimio sensible. Dans le cadre du cancer du sein localisé, la chimiothérapie s'intègre dans le traitement multimodal avec la chirurgie et la radiothérapie pour optimiser les chances de guérison. Cette chimiothérapie a pour but :

- Traiter la maladie micro métastatique.
- Evoluer in vivo l'efficacité du traitement.
- Améliorer la survie.

- Améliorer la résécabilité.
- Améliorer le taux de conservation mammaire.

A-1. Chimiothérapie néo-adjuvante :

A-1-1. Définition/ Historique :

Initialement décrite chez les patientes ayant un cancer du sein localisé par De Lena [120] dans les années 1970 qui a rapporté un taux de survie globale à 3 ans de 52,8% et des taux de réponses cliniques et radiologiques élevés autorisant une chirurgie conservatrice plus fréquente. Face aux résultats encourageants obtenus, les cliniciens ont utilisé, dès la deuxième partie des années 1980, la chimiothérapie néoadjuvante dans les tumeurs opérables d'emblée [19,105].

A-1-2. Drogues actives

Les antracyclines (Doxorubicine, Epirubicine) et les taxanes (Paclitaxel, Docetaxel) sont les drogues majeures dans le cancer du sein localisé.

- **Taxane :**

Les taxanes sont apparues dans les années 1990 et ont montré une activité importante en situation métastatique [113], même chez des patientes ayant une maladie résistante aux anthracyclines. La démonstration de cette efficacité en situation métastatique a rapidement conduit à les tester en situation adjuvante et néoadjuvante.

- **Le paclitaxel (Taxol®) :**

Le paclitaxel, première molécule à avoir inauguré la nouvelle classe thérapeutique des taxanes et a été autorisé dans le cancer du sein métastatique avec le schéma classique toutes les 3 semaines à la dose de 175 mg/m² en monothérapie. Les taux de réponse intéressants observés chez ces patientes déjà traitées pour leur maladie métastatique en monothérapie (de 10 % à 42 %) ont incité très rapidement les équipes à évaluer parallèlement Taxol® en première ligne de traitement [114], en association et selon un schéma hebdomadaire. En effet, un certain nombre d'études ont montré que le paclitaxel hebdomadaire possède de meilleures caractéristiques thérapeutiques par rapport à son administration toutes les 3 semaines que ça soit en adjuvant ou en néoadjuvant [115–117]. L'étude randomisée de Green et al [117] est considérée comme la première démonstration significative de la supériorité du schéma

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

hebdomadaire sur le schéma conventionnel. D'autres parts, les taxanes en monothérapie semblent moins efficaces que lorsqu'ils sont donnés dans un régime dose-dense ou séquentiel [115].

Une étude par MD. anderson a montrés que l'ajout de paclitaxel avant le FAC (5-fluoro-uracile-doxorubicine cyclophosphamide) en néoadjuvant, a augmenté le taux de pCR de 15,7% à 28,2% [115]. Par ailleurs, des associations paclitaxel- anthracyclines ont été explorées par de nombreuses équipes.

Jassem et al. a montré, au cours d'une étude en première ligne métastatique comparant l'association paclitaxel-doxorubicine au FAC, une augmentation du taux de réponse (68 % versus 55 %, $p = 0,032$) (8,3 mois versus 6,2 mois, $p = 0,034$), avec également une bonne tolérance [118]. Une autre étude [119] évaluant la réponse pathologique complète chez des patientes atteintes d'un cancer du sein localisé et traitées avec les anthracyclines (4 AC) suivie de paclitaxel hebdomadaire avec la capécitabine a objectivée un taux de réponse pathologique complète près de 30%.

- **Le docetaxel (Taxotère®) :**

Le docetaxel est entré dans l'arsenal thérapeutique dans les années 1990. Comme tous les nouveaux agents cytotoxiques, il a d'abord été évalué en situation métastatique. La mise en évidence d'une activité importante en situation avancée, même après un échec des anthracyclines, a conduit à son étude en première ligne métastatique, en monothérapie puis en association avec les anthracyclines. La démonstration de son efficacité a conduit à son incorporation dans le traitement des stades précoces en situation adjuvante ou néoadjuvante.

Protocole :

En association avec les anthracyclines, plusieurs études ont validé la place de 4 cycles de docetaxel faisant suite à 4 cycles de chimiothérapie à base d'anthracyclines dont les plus importants sont : L'étude TAX d'Aberdeen (CVAP 8 cycles versus CVAP $\times$ 4 puis docetaxel $\times$ 4) qui a démontré que l'ajout des taxanes aux protocoles à base d'anthracyclines a permis un gain en termes de réponse clinique (62% versus 34%) avec un doublement du taux de réponse histologique complète (34% versus 16%) et une amélioration de la survie globale (SG) et survie

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

sans récurrence (SSR) [121][122]. Les résultats de cette étude ont été confirmés par l'essai NSABP B27 [123], avec 2 411 patientes, compare 3 bras : doxorubicine et cyclophosphamide (AC) suivi de chirurgie, ou la même stratégie suivie de docétaxel (D) ou AC, puis docétaxel précédant la chirurgie. L'adjonction du docétaxel avant la chirurgie augmente le taux de réponse clinique (63,6 % vs 40,1 ; $p < 0,001$) et de réponse histologique complète (pCR) (26,1% vs 13,7 % ; $p < 0,001$) par rapport à AC [124].

La proportion de patientes chez lesquelles on ne retrouve pas d'atteinte ganglionnaire est plus grande quand du docétaxel est ajouté à AC en néo-adjuvant (58,2 % vs 50,8 % ; $p < 0,001$). Ces deux derniers éléments laisseraient penser que la survie ait pu être améliorée par l'adjonction du docétaxel ; malheureusement, la survie globale comme la survie sans récurrence sont équivalentes qu'il y ait ou non du Docétaxel [125].

L'étude GepardDuo, avec 913 patientes, compare l'association AD dose dense (4cures tous les 14 jours avec du G-CSF) à l'association AC puis Docétaxel (4 cures tous les 21 jours). Le taux de pCR est plus grand en cas de traitement séquentiel (14,3 % vs 7,0 % ; $p < 0,001$), sans que là aussi une différence en termes de survie apparaisse.

Au Maroc, l'association la plus fréquemment utilisée fait appel à 3 cures de FEC100 suivies de 3 cures de docétaxel.

Il est actuellement admis que la chimiothérapie doit précéder intégralement le geste chirurgical

L'étude NSABP B27 n'a pas permis de montrer que la prolongation de la chimiothérapie au-delà du geste local pouvait améliorer la survie. En cas de reliquat tumoral macroscopique après chimiothérapie néo-adjuvante, on pourrait se demander si la mise en place d'une chimiothérapie adjuvante sans résistance croisée avec la chimiothérapie néoadjuvante pourrait améliorer la survie globale et sans rechute.

Deux études utilisent la capécitabine et cette situation a montré un bénéfice en survie sans récurrence. [130]

Dans notre série, une chimiothérapie néoadjuvante à base d'anthracyclines et de taxanes était indiquée chez 248 cas (35,3%).

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

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

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

Les patientes ont bénéficié d'un examen clinique avant chaque cure de chimiothérapie dont l'objectif a été d'évaluer la réponse clinique (la taille et la fixité de la tumeur, les adénopathies et l'aspect de la peau en regard de la tumeur) et la toxicité de la chimiothérapie.

A-1-3. Indications :

La chimiothérapie néoadjuvante est indiquée de façon formelle dans les cancers du sein inflammatoires, forme rare et agressive qui contre-indique tout traitement local d'emblée. Mais elle est également pratiquée dans les formes localisées et pour les tumeurs plus petites à visée conservatrice. Elle permet d'augmenter le taux de conservation mammaire sans modification.

Cependant de la SSR ou de la SG. Elle permet par ailleurs un contrôle plus précoce de la maladie micrométastatique et réalise un excellent modèle in vivo permettant d'évaluer de façon précoce la réponse au traitement et le développement de nouvelles molécules en préclinique notamment.

Si la chimiothérapie néoadjuvante n'a pas d'impact prouvé sur la survie par rapport à la chimiothérapie adjuvante, en revanche, il existe un réel bénéfice sur la survie de la réponse pathologique complète, plus marquée dans certains sous-groupes que sont les tumeurs surexprimant HER2 ou les tumeurs triple-négatives.

A.2 chimiothérapie adjuvante :

A-2-1. Définition :

La chimiothérapie adjuvante du cancer du sein est un standard thérapeutique, elle diminue le risque de rechute et de décès. Réservée qu'aux lésions invasives, dans les cas suivants, son indication est consensuelle : lésions invasives de plus de 20 mm, SBR III, âge inférieur à 35 ans, récepteurs hormonaux négatifs, présence d'embolies tumorales lymphatiques et les lésions avec envahissement ganglionnaire.

Les chimiothérapies modernes comprenant des anthracyclines sont plus efficaces que le CMF et diminuent le pourcentage absolu de mortalité à 5 ans de 3% par rapport au CMF [131].

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

Dans une récente méta-analyse de 13 études, l'addition des taxanes a permis une amélioration de la survie sans rechute de 5 % et de la survie globale de 3% [132].

A-2-2. Drogues actives :

Les protocoles les plus utilisés sont à base d'anthracyclines (polychimiothérapies) et taxanes. Le schéma d'administration comporte un minimum de 6 cures. Il peut-être séquentiel ou concomitant avec les anthracyclines avec une meilleure tolérance en ce qui concerne les schémas séquentiels.

❖ Type de chimiothérapie

La méta analyse EBCTCG [131] a montré la supériorité d'une polychimiothérapie à base d'anthracyclines à celle sans anthracyclines (CMF) en terme de SSR ($p=0,0001$) et de SG ($p<0,00001$) L'essai BCIRG 001 [235, 236] et l'essai NSABP B-28 [237] ont comparé les taxanes administrés en concomitant ou en séquentiel versus une chimiothérapie à base d'anthracyclines chez des patientes porteuses d'un cancer du sein opérable avec un envahissement ganglionnaire. Les auteurs ont démontré une supériorité significative des taxanes en termes de SG et SSR. Dans l'essai BCIRG la SSR était améliorée quel que soit le statut ganglionnaire, hormonal ou HER2.

Au sein de notre service, toutes les patientes non métastatiques opérées bénéficie d'une chimiothérapie adjuvante, dont les modalités (protocole et nombre de cures) ont été en fonction de la réponse tumorale, les facteurs de mauvais pronostic, la tolérance et les moyens socioéconomiques des patientes.

Modalités : Standard :

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

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

Le Docétaxel peut être remplacé par le Paclitaxel hebdomadaire.

Options :

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

Si HER2 négatif : 4 cycles Docétaxel + Cyclophosphamide.

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

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

A-2-3. Indications :

La décision de chimiothérapie adjuvante repose à la fois sur les caractéristiques tumorales mais aussi sur la patiente. Deux types de facteurs sont ainsi décrits : des facteurs pronostiques (qui prédisent l'évolution en l'absence de traitement), et des facteurs prédictifs (identifiant la réponse à un traitement spécifique).

Parmi les facteurs pronostiques, et en dehors des caractéristiques histologiques standard longtemps utilisées comme facteurs décisionnels (taille tumorale, statut ganglionnaire, type histologique, grade, RH, HER2), d'autres marqueurs ont été récemment analysés, et notamment les marqueurs de prolifération comme le Ki67. Une analyse des études parues entre 1990 et 2010 a été publiée [3], confirmant le Ki67 comme un facteur pronostique indépendant pour la disease free survival ou DFS (hazard ratio [HR] = 1,05-1,72) avec cependant une réserve quant à la standardisation des techniques et du score ; les données de cette revue ne confirment en revanche pas le Ki67 comme facteur prédictif à long terme de la chimiothérapie, même s'il est associé à un meilleur taux de réponse histologique complète en situation néoadjuvante. Par ailleurs, une métaanalyse récente des données d'expression génique des cancers du sein RH +/-HER2- a confirmé que la prolifération représentait le paramètre le plus important pour la survie [4].

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

De nombreuses recommandations sont ainsi régulièrement publiées (RCP Saint-Paul-de-Vence, Saint-Gallen). Ces recommandations pourront dans l'avenir être modulées par l'arrivée des signatures génomiques (Oncotype DX®, PAM50, MammaPrint®).

Les résultats de l'étude prospective, randomisée MINDACT (EORTC Protocol 10041-BIG 3-04), qui comparait une étude de signature génomique de 70 gènes aux critères clinico-pathologiques pour décider d'une chimiothérapie adjuvante chez des patientes sans atteinte ganglionnaire, sont attendus et pourraient peut-être venir modifier le paysage des recommandations de traitement adjuvant.

B. Thérapie ciblée :

L'HER (Human Epidermal growth factor Receptor) est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase. La famille HER comporte 4 récepteurs : HER1 (ou EGFR), HER2, HER3 et HER4. L'activation de ces récepteurs, suite à un signal extracellulaire, entraîne leur dimérisation (auto ou hétéro dimérisation) et l'activation de voie de signalisation intracellulaire impliquée dans la prolifération, la migration et la survie cellulaire.

Dans le cancer du sein, l'HER2 est surexprimé dans 15 à 20% des cas. [133]

Cette surexpression confère à la tumeur une agressivité particulière et un pouvoir métastatique élevé. De ce fait, les tumeurs HER2+ sont des tumeurs de mauvais pronostic.

Le développement de thérapies anti-HER2 a permis de changer le pronostic de ces tumeurs. En effet, l'HER2 est un facteur de mauvais pronostic mais également un facteur prédictif de réponse aux thérapies anti-HER2.

B.1. Trastuzumab :

L'apport du trastuzumab dans l'arsenal thérapeutique, en phase palliative comme en phase adjuvante [134], a permis son utilisation en phase néoadjuvante. Les études connues font appel à peu de patientes, mais les résultats constatés en termes de pCR sont tellement significatifs que le trastuzumab doit être associé à la chimiothérapie néo-adjuvante en cas d'hyperexpression (3+ en immunohistochimie). À l'heure actuelle, il n'est pas recommandé de prescrire le trastuzumab avec des anthracyclines du fait de la cardiotoxicité potentielle de cette association et cela malgré les résultats présentés par l'équipe du MD Anderson : celle-ci montre en effet des taux de pCR

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

de 60 % mais avec un trop faible nombre de patientes (n = 40) et un recul insuffisant (suivi médian de 19 mois) . L'association aux taxanes est recommandée, avec du paclitaxel [135] mais surtout du docétaxel [136]. Dans l'étude de Coudert où est associée au trastuzumab une chimiothérapie comportant docétaxel et carboplatine, les taux de pCR atteignent les 40 %. Des taux comparables sont obtenus dans l'étude allemande GeparQuattro.

B.2. Pertuzumab :

C'est un nouvel anticorps monoclonal anti-HER2. Il a été introduit depuis 2013 pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2+ en association avec le Trastuzumab et le Docetaxel.

Les données d'efficacité de l'ajout du Pertuzumab au traitement néoadjuvant par Docetaxel et Trastuzumab sont issues principalement d'une étude de phase II [137]

, randomisée ayant comparé quatre protocoles du traitement néoadjuvant :

- Pertuzumab + Docetaxel
- Pertuzumab + Trastuzumab
- Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel
- Docetaxel + Trastuzumab

Le double blocage associé à la chimiothérapie améliore d'une manière très significative le taux de réponse histologique complète (PCR=40%), et améliore aussi la survie sans maladie et réduit le risque de décès.

En situation adjuvante, le double blocage Trastuzumab- Pertuzumab améliore la survie sans récurrence chez les patients avec atteinte ganglionnaire. [138]

Au total, toutes les patientes présentant une surexpression de l'HER2 doivent recevoir du Trastuzumab, en association à une chimiothérapie à base de Taxane (paclitaxel ou au docétaxel) et ceci indépendamment du statut hormonal. Compte tenu du bénéfice démontré sur la survie, le double blocage constitue une nouvelle modalité de prise en charge des cancers du sein HER2+.

C. Hormonothérapie :

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

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

Selon la nature de l'hormonothérapie, on distingue :

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

C'est une thérapie qui a prouvé son efficacité indépendamment de l'âge et de l'atteinte ganglionnaire. L'analyse de différentes études randomisées a montré une réduction du taux de récurrences de 6%, de même, le risque de décès a été réduit de 6,3%. [139]

En effet, l'hormonothérapie est utile pour diminuer le risque de récurrence locale dans le sein opéré, le risque d'atteinte au niveau du sein controlatéral et le risque d'avoir une métastase à distance.

Les principales hormonothérapies les plus courantes sont citées ci dessous:

1. Anti œstrogènes (ou modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques (SERM)) :tamoxifène principalement, torémifène.

2. Inhibiteurs de l'aromatase (IA) : anastrozole, exemestane, letrozole.

3. Suppression ovarienne : analogues de la LH-RH.

Le choix de l'hormonothérapie est variable selon de nombreux facteurs comme : femme en pré ou post-ménopause (efficacité supérieure des IA par rapport au tamoxifène en cas de ménopause), stade du cancer du sein, présence de comorbidités, hormonothérapie préalable et qualité de réponse à une hormonothérapie débutée (changement de molécule possible). En cas de chimiothérapie adjuvante l'hormonothérapie ne doit pas être administrée en même temps que la chimiothérapie.[139]

Anti oestrogènes (SERM) : [140]

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

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

- ❖ Des études ont montré que l'extension de l'utilisation du Tamoxifène jusqu'à 10 ans peut-être bénéfique chez certaines patientes.
- ❖ Il est possible que les femmes post-ménopausées passent du tamoxifène à un inhibiteur de l'aromatase après 2 ou 3 ans.
- ❖ On pourrait proposer aux femmes préménopausées la suppression ovarienne à base d'analogues de LH RH en association avec le tamoxifène Inhibiteurs de l'aromatase (IA) : [141]

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

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

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

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

On peut avoir recours aux inhibiteurs de l'aromatase :

- ❖ Comme hormonothérapie principale pendant 5 ans, au lieu du tamoxifène, chez les femmes ménopausées.
- ❖ Après qu'une femme ait pris du tamoxifène pendant 2 à 5 ans.
- ❖ Chez les femmes non ménopausées qui ne peuvent pas prendre de tamoxifène à cause des effets secondaires qu'il engendre. (à condition d'y associer

L'ensemble des études publiées à ce jour montre que les IA sont supérieures au TAM en termes de survie sans récurrence et de survie sans métastase chez les patientes ménopausées, qu'ils soient prescrits d'emblée ou après 5 ans de TAM. [142] Les arthralgies et l'ostéoporose ont été les principaux effets secondaires observés. [143]

Suppression ovarienne : [144]

La suppression ovarienne, ou inhibition de l'activité ovarienne, consiste à empêcher les ovaires de fabriquer de l'œstrogène par différentes manières : chirurgie(ovariectomie), médicament (analogues de la LH RH) ou radiothérapie.

On n'y a pas souvent recours comme traitement adjuvant du cancer du sein

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

❖ Ovariectomie :

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

❖ Analogues de la LH RH :

L'hormone LH RH est produite par l'hypothalamus. Elle incite l'hypophyse à fabriquer la

lutéinostimuline (LH) qui, à son tour, pousse les ovaires à sécréter de l'œstrogène.

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

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

❖ **Radiothérapie :**

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

D. Tolérance / Toxicité :

Comme tout autre traitement, les traitements médicaux utilisés en oncologie médicale (chimiothérapie, hormonothérapie, thérapies ciblées) ont des effets secondaires bien connus. Certaines toxicités sont communes aux différentes drogues de chimiothérapie et thérapies ciblées : toxicité hématologique, cutanée, cardiaque. Cependant, d'autres toxicités (rénale, neurologique...) sont plutôt spécifiques à certaines thérapeutiques (sels de platine, ifosfamide, Taxane).

Effets secondaire spécifiques pour certaines drogues cytotoxiques [143] :

- ❖ MTX : toxicité hépatique, digestive (diarrhées +++), rénale (HU) et pulmonaire
- ❖ 5FU : toxicité cardiaque (+++), spasme coronaire ++, syndrome pied-main (desquamation), mucite ++, diarrhées ++, peu émétisant ++
- ❖ ENDOXAN : toxicité vésicale ++ (cystite hémorragique, K vessie)
- ❖ CISPLATINE : toxicité rénale ++ (IRC), auditive ++, neuropathies
- ❖ ANTHRACYCLINES : toxicité cardiaque ++ (dose dépendante, insuffisance cardiaque +/- troubles du rythme)

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

- ❖ BLEOMYCINE : toxicité pulmonaire +++ (fibrose pulmonaire, PNP interstitielle), pas de toxicité hémato +++ ni alopécie
- ❖ VINCISTINE : toxicité digestive (constipation +++ par paralysie intestinale), neuropathies périphériques, SIADH
- ❖ TAXANES : choc anaphylactique +++, neuropathies périphériques

En ce qui concerne les thérapies ciblées, ces traitements ont permis d'augmenter l'efficacité des traitements sans en majorer la toxicité de façon trop importante (mais tout en possédant des toxicités propres, généralement distinctes des toxicités classiques de la chimiothérapie cytotoxique).

- ❖ trastuzumab: Sa tolérance est bonne avec comme pour tous les anticorps monoclonaux, un risque d'hypersensibilité. Sa toxicité peut être cardiaque d'où la nécessité d'un monitoring régulier de la fonction cardiaque. C'est pourquoi, l'association concomitante du Trastuzumab et des Anthracyclines ne doit pas être recommandée
- ❖ Pertuzumab: L'essai (TRYPHAENA) a évalué la tolérance cardiaque de plusieurs schémas thérapeutiques avec ou sans anthracycline, il n'a pas mis en évidence de cardiotoxicité majeure en associant le pertuzumab aux anthracyclines [144].

Au cours de la chimiothérapie, la surveillance de nos patientes s'est basée sur un examen clinique général et biologie (NFS ; urée ; créatinine).

X. EVOLUTION :

1. Complications :

1-1. Complications Précoces :

Complications Liées à la Chirurgie Mammaire et Axillaire :

a. Lymphocèle :

Il s'agit d'une « poche » de liquide lymphatique qui apparaît en post opératoire au niveau du sein, de la paroi ou du creux axillaire, suite à une brèche au niveau d'un vaisseau lymphatique. Cette section provoque un écoulement de lymphes qui peut persister (lymphorrhée). Il est fréquent (10 à 30%) mais imprévisible.[145]

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

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

b. Plaies Nerveuses :

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

c. Douleurs postopératoires :

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

Elles peuvent s'étendre au niveau de la face interne du bras, il s'agit alors de brides lymphatiques qui sont des thromboses lymphatiques superficielles, faciles à repérer sous la forme d'un cordon douloureux plus ou moins étendu, à prendre en charge par une mobilisation douce du bras et des drainages effectués par un kinésithérapeute.

d. Troubles de la Cicatrisation, Hématomes et Infection :

Des troubles de la cicatrisation, un saignement, un hématome ou une infection à type d'abcès peuvent apparaître au niveau du site opératoire. Ces effets disparaissent souvent à l'aide de soins locaux. Toutefois, s'ils persistent, une nouvelle opération peut être nécessaire. [146]

e. Impotence Fonctionnelle :

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

f. Troubles Sensitifs de la Face Interne du Bras :

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

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

Complications Liées à la Radiothérapie :

a. Radiodermite Aigue :

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

Tableau XXXVII : les grades de la radiodermite aigue

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

b. Œdème et Inflammation du Sein :

Parfois, on observe un œdème (ou une majoration de l'œdème) de l'ensemble ou d'une partie du sein, avec souvent un aspect inflammatoire de la peau, qui peut être épaissie parfois jusqu'à un aspect localisé de peau d'orange. Ceci survient surtout encas d'œdème postopératoire, d'un lymphocèle ou d'un hématome. Les massages réguliers du sein sont très efficaces pour réduire ces phénomènes œdémateux et certains produits anti inflammatoires locaux ou veinotoniques peuvent également être utiles. [147]

c. Dysphagie Transitoire :

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

Complications Liées à la Chimiothérapie :

- Troubles digestifs : nausées et vomissements, stomatite, mucite et troubles du transit à type de diarrhée ou constipation (FEC, FAC, EC, AC).
- Toxicité hématologique : anémie, thrombopénie, neutropénie.
- Syndrome main pied : irritation, sécheresse voire ulcération au niveau de la paume des mains et plante des pieds avec des sensations de fourmillement (xeloda).

- Toxicité neurologique : paresthésie, fourmillement et perte de sensibilité des extrémités (paclitaxel, docétaxel, navelbine).
- Toxicité cardiaque pouvant être potentialisée en cas d'irradiation thoracique gauche ou d'exposition cumulée aux différents produits (anthracycline, thérapie ciblée)
- Troubles des phanères : alopecie, ongles abimés, onycholyse.
- Autres : éruption cutanée, aménorrhée, hypofertilité majeure après 40 ans, prise de poids, gonflements et douleurs musculaires ou articulaires.

1-2. Complications Tardives :

Complications Liées à la Chirurgie Mammaire et Axillaire :

a. Lymphœdème

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

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

b. Séquelles Fonctionnelles :

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

c. Séquelles Esthétiques :

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

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

d. Risque Infectieux Accru

Complications Liées à la Radiothérapie :

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

Complications Liées à la Chimiothérapie :

- Cardiotoxicité : anthracyclines et thérapie ciblée (Herceptin®)
- Neurotoxicité (taxanes) : toxicité cognitive, trouble de la mémoire, difficultés de concentration, fatigue, distraction, difficultés à trouver ses mots.
- Toxicité sur la fonction ovarienne : aménorrhée transitoire ou ménopause précoce avec une symptomatologie plus intense et une ostéoporose accélérée.
- Troubles de la sexualité : nécessitant une consultation (écoute, conseils et traitement) auprès d'un sexologue, psychologue et/ou d'un gynécologue.
- Troubles digestifs.
- Asthénie : d'où l'intérêt d'adapter l'activité physique.

Complications Liées à l'Hormonothérapie :

a. Antiestrogènes (Tamoxifène) :

- Hyperplasie de l'endomètre.

- Bouffées de chaleur.
- Prurit vulvaire, pertes blanchâtres ou sécheresse vaginale.
- Nausées rares, maux de tête.
- Aménorrhée ou cycles irréguliers chez la femme non ménopausée : une contraception mécanique efficace est indispensable car le tamoxifène est un inducteur d'ovulation et a un effet tératogène.
- Cataractes, modification cornéennes, rétinopathies (rares).
- Prise de poids.
- Anomalies hémato et/ou hépatiques (rares).
- Thrombose profondes (phlébites) et embolie pulmonaire : en cas d'intervention, d'immobilisation voire de long voyage, intérêt d'une anticoagulation préventive.
- Arthralgies.
- Troubles de la libido.

b. Antiaromatases (Arimidex, Femara, Aromasine) :

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

2. Récidive et Métastases :

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

- ❖ Récidive : on parle de récidive lorsqu'un nouveau cancer se développe dans un organe qui a déjà été atteint au préalable par une première tumeur maligne.
- ❖ Rechute : elle signifie la réapparition du premier cancer après une période de rémission complète.

En fonction de sa localisation, on parlera de rechute :

- ✓ Locale : au même endroit que le cancer de départ.
 - ✓ Régionale : métastases dans les ganglions lymphatiques qui drainent l'organe atteint par le cancer de départ.
 - ✓ À distance : métastases dans le foie, les poumons, les os, etc.
- ❖ Métastase : c'est une colonie secondaire de cellules cancéreuses qui s'installent et se développent à distance du cancer initial. Ces métastases peuvent être découvertes dès le diagnostic initial du cancer ou, au contraire, se manifester après une période de rémission plus ou moins longue. C'est toujours le cancer de départ qui détermine la nature de la maladie.

XI. SURVIE GLOBALE et FACTEURS PRONOSTIQUES :

❖ Dans notre étude, la survie Globale :

Toute la population étudiée comprenait des patientes ayant achevé leur traitement (n=659).

❖ Les facteurs pronostiques :

L'âge, la taille tumorale, le type histologique, le grade SBR, la présence d'embolies vasculaires, l'envahissement ganglionnaire, l'indice de prolifération, le statut des récepteurs hormonaux et de l'HER2 ou encore la classification moléculaire et les signatures génomiques ont tous un lien avec le pronostic du cancer du sein localisé précoce.

Cependant, il paraît que le stade clinique, le degré du grade SBR ainsi que l'envahissement ganglionnaire représentent les facteurs pronostics les plus importants pour ce groupe de tumeurs [147]. La composante inflammatoire a été également rapportée comme facteurs de mauvais pronostic indépendant[148], tandis que L'âge, le statut hormonal et HER2, le type moléculaire et la réponse clinique et pathologique à la chimiothérapie d'induction ne semblent pas influencer la survie selon la plupart des auteurs [149]. Par ailleurs, l'indice de masse corporelle semble avoir un impact sur le pronostic mais, ceci reste à confirmer car, les données de la littérature à propos de ce sujet restent controversées [150].



Conclusion



La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

L'analyse d'une étude rétrospective de 720 cas ainsi qu'une revue de la littérature, nous a permis de conclure que, le cancer du sein localisé est un groupe hétérogène de tumeurs de bon et de mauvais pronostic en raison du risque métastatique et de récurrence locorégionale.

Le retard du diagnostic de ces tumeurs constitue un réel problème de santé publique à travers le monde, en particulier dans les pays en voie de développement.

La majorité de nos patientes consultent à un stade déjà avancé. Ce retard à la consultation peut être dû à plusieurs causes : les difficultés économiques, le manque d'information, le recours aux thérapeutes traditionnels, l'absence de campagnes de dépistage, la difficulté d'accès aux soins et en partie à un contexte socioculturel particulier (pudeur, sentiment de peur). De plus, l'éducation sanitaire et la sensibilisation semblent encore insuffisantes.

Ces tumeurs localisées sont de présentation clinique différente avec une agressivité biologique variable ce qui leur confère un pronostic différent. Cependant, des études prospectives associant une analyse clinique et moléculaire ainsi qu'un effectif plus large sont indispensables pour une meilleure caractérisation de ces tumeurs.

Le standard thérapeutique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein nécessite un traitement multimodal impliquant une chimiothérapie néoadjuvante à base d'anthracyclines et de taxanes, suivie d'une chirurgie le plus souvent de type mastectomie avec curage axillaire et d'une radiothérapie locorégionale, une hormonothérapie à chaque fois que les récepteurs hormonaux sont positifs et plus récemment, les thérapeutiques ciblées ayant constitué un réel progrès dans l'amélioration du pronostic chez les patientes surexprimant l'oncoprotéine HER2. La combinaison de l'ensemble de ces moyens thérapeutiques a permis une amélioration significative de la survie.

Cependant, la prévention primaire du cancer du sein paraît difficile étant donné son étiologie multifactorielle. Il importe que les cancers du sein soient inclus dans les politiques nationales de santé. Ceci par la mise en place d'une politique de dépistage par la promotion de programmes d'information et de formation des femmes (auto examen des seins), la formation des agents de santé et des médecins praticiens.



Annexes



Annexe N°1 :

Expérience du COH 2012/2018

Cancer du sein localisé

I-DONNEES SOCIO DÉMOGRAPHIQUE :

✓ IP :

✓ N° dossier :

✓ Nom prénom :

✓ Sexe : femme ☐ homme ☐

✓ Age : ans

✓ Origine géographique : urbain ☐ rurale ☐

✓ Niveau socio-économique :

✓ Etat matrimonial : célibataire ☐ marié ☐ divorcé ☐ veuf ☐

✓ Gestité :

✓ Parité :

✓ Nombre d'enfants :

✓ Ménopause : oui ☐ non ☐ si oui, âge : ans

✓ Âge des 1ères règles : ans

✓ Cycle régulier : oui ☐ non ☐

✓ **Antécédents :**

▪ Personnels :

• Médicaux:

✓ HTA : oui ☐ non ☐

✓ Diabète : oui ☐ non ☐

✓ Contraception : oui ☐ non ☐

✓ THS : oui ☐ non ☐

✓ Antécédent de cancer de l'endomètre : oui ☐ non ☐

✓ Antécédent de cancer du sein : oui ☐ non ☐

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

✓ Antécédent de cancer de l'ovaire : oui ☐ non ☐

✓ Autre :

• Chirurgicaux : oui ☐ non ☐ si oui :

• Toxique : Tabac ☐ alcool ☐ autre :

• Irradiation antérieure : oui ☐ non ☐

■ Familiaux :

✓ Antécédent de cancer du sein : oui ☐ non ☐

✓ Antécédent de cancer de l'ovaire : oui ☐ non ☐

✓ Autre :

II- DONNEES DIAGNOSTIQUE :

✓ Délais entre signe clinique et consultation: jours

✓ Date du diagnostic initial : / /

✓ Circonstances de diagnostic: o Fortuite : oui ☐ non ☐ o Nodule : oui ☐ non ☐

o Autopalpation : Tuméfaction mammaire ADP axillaire

o Mastodynie : oui ☐ non ☐ o Ulcération : oui ☐ non ☐ o Galactorrhée : oui ☐ non ☐ o

Sein inflammatoire : oui ☐ non ☐

o Rétraction mammaire : oui ☐ non ☐ o Lésion eczématiforme : oui ☐ non ☐ o AEG

: oui ☐ non ☐

o Douleur osseuses : oui ☐ non ☐

1) Examen de l'état général :

✓ Etat général : bon ☐ assez bon ☐ mauvaise ☐

✓ OMS :

Conjonctives : *normo-colorées ☐ *décolorées ☐

Amaigrissement : oui ☐ non ☐ si oui.....kg

Fièvre : oui ☐ non ☐

2) Examen physique :

■ Inspection : *Asymétrie : oui ☐ non ☐ *Peau d'orange : oui ☐ non ☐ *Signe

inflammatoire : oui ☐ non ☐

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

*Mamelon : rétracté déviation écoulement séro-sanglant

■ Palpation :

*Nodule dur : oui ☐ non ☐ *Irrégulier : oui ☐ non ☐ *Douleur : oui ☐ non ☐ *Signe

de capiton : oui no ☐ ☐

*Manœuvre de Tillaux : oui non *ADP axillaire : oui non *Ganglion de Troisier
: oui non

■ Reste de l'examen : normal anormal

3) Examens paracliniques-Diagnostic :

a) Mammographie : *Réalisé : oui non *ACR :

b) Echographie mammaire et des aires axillaires : *Réalisé : oui non *Tumeur : oui non

*Grand axe verticale: mm *Cône d'ombre postérieur : oui non

*Contours : réguliers irréguliers *ADP>1cm : oui non

c) Biopsie mammaire: *Réalisé : oui non

Modalité :

d) Examen Anatomopathologique :

Type histologique : *Grade SBR : *Taille tumorale : *Nombre de ganglion envahi :

*Stade pTNM : *Emboles tumoraux vasculaire :

*Marge d'exérèse :

❖ Caractéristiques immuno-histochimique :

*HER 2 : 0 1+ 2+ 3+

*FISH :

4) Bilan d'extension

a) Radiographie du thorax : *Réalisée : oui non

b) Echographie hépatique : *Réalisée : oui non c) TDM TAP (si signes d'appel) : *Réalisé: oui non

d) Scintigraphie osseuse (si signe d'appel) : *Réalisé : oui non

e) TDM cérébrale : (si signe d'appel): *Réalisé : oui non

e) Dosage du CA 15.3 : oui non

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

5) Bilan biologique pré-thérapeutique/de retentissement :

✓ NFS : correct perturbé ✓ Urée / Créatininémie : correct perturbé

✓ Bilan hépatique : correct perturbé ✓ ECG : correct perturbé

✓ Stade TNM :

✓ Pronostic : *Bon *Intermédiaire *Mauvais

III-DONNEES DU TRAITEMENT :

✓ Chirurgie : oui non * Avant TTT systémique *Après TTT systémique

-Tumorectomie : oui non -Mastectomie : oui non

-Curage ganglionnaire : oui non

Date :

✓ Radiothérapie : oui non

Date début :

Date de fin :

Protocole :

✓ Chimiothérapie néoadjuvante : oui non

Date début :

Date de fin :

Protocole :

✓ Chimiothérapie adjuvante : oui non

Date début :

Protocole :

IV-DONNÉES DU SUIVIE:

✓ Date du dernier suivie :

✓ Survie : (date du diagnostic – date du dernier contact)

Annexe N°2 :

❖ **T:**

La taille tumorale est décomposée en 4 niveaux :

T1 : petite tumeur mesurant entre 0 et 5 mm (T1a), 5 et 10 mm (T1b), 10 et 20 mm (T1c) ;

T2 : tumeur moyenne mesurant entre 20 et 50 mm

T3 : tumeur volumineuse mesurant plus de 50 mm

T4 : extension à la paroi thoracique, à l'exclusion du muscle grand pectoral (T4a), à la peau (T4b), au deux (T4c), cancer du sein inflammatoire (T4d).

❖ **N:**

L'atteinte ganglionnaire clinique, intégrant les données radiologiques, est décomposée en 4 niveaux :

N0 : pas d'adénopathie palpée

N1 : adénopathies axillaires homolatérales mobiles à la palpation

N2 : adénopathies axillaires homolatérales fixées à la palpation (N2a) ou adénopathies thoraciques internes isolées (N2b)

N3 : adénopathies régionales, sous-claviculaires (N3a), thoraciques internes associées à des adénopathies axillaires (N3b), sus-claviculaires (N3c).

Remarque 1 : l'atteinte ganglionnaire sus-claviculaire ne doit pas être considérée comme une métastase à distance. Les survies sont en effet significativement différentes entre les atteintes métastatiques à distance et les atteintes ganglionnaires sus-claviculaires.

Remarque 2 : il ne faut pas confondre l'atteinte ganglionnaire clinique et l'atteinte ganglionnaire histologique notée pN, définie après la chirurgie, que l'on décompose en 3 niveaux :

- pN1 : 1 à 3 ganglions axillaires métastatiques isolés (pN1a), ganglions thoraciques internes métastatiques, isolés, non visibles en imagerie (pN1b), 1 à 3 ganglions axillaires et thoraciques internes métastatiques (pN1c)
- pN2 : 4 à 9 ganglions axillaires métastatiques isolés (pN2a), ganglions thoraciques internes métastatiques, isolés, visibles en imagerie (pN2b)
- pN3 : plus de 10 ganglions axillaires ou sous-claviculaire métastatiques (pN3a), ganglions axillaires et thoraciques internes métastatiques, visibles en imagerie (pN3b), ganglions sus-claviculaires métastatiques (pN3c).

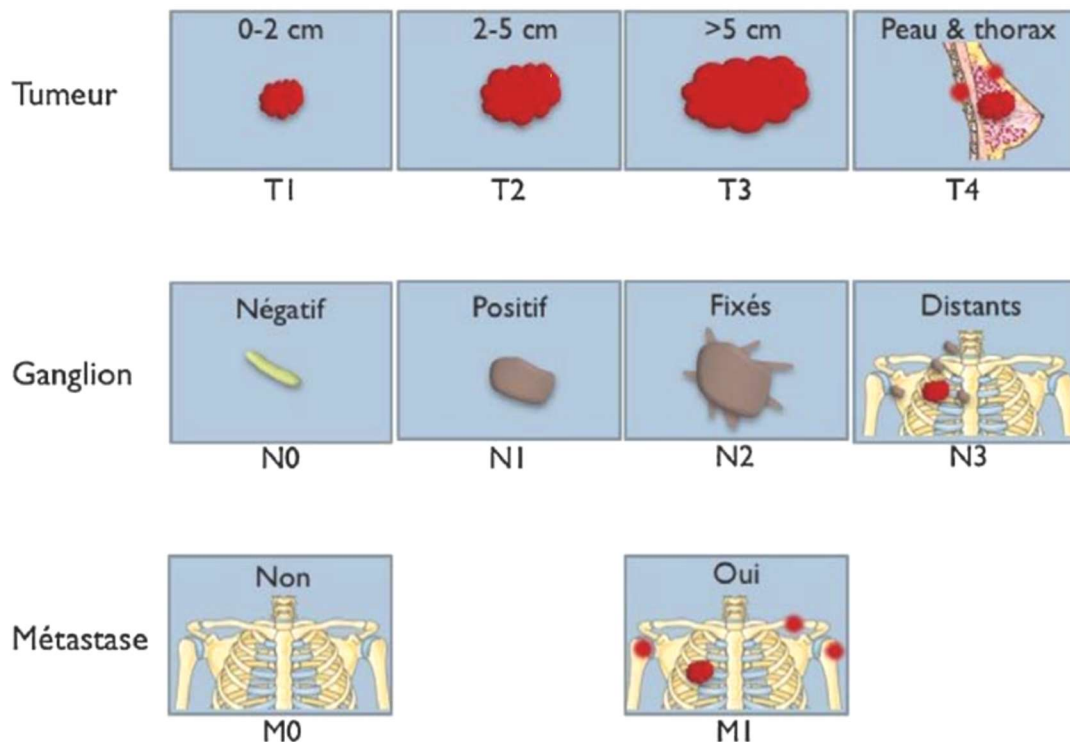
❖ **M:**

L'atteinte métastatique est décomposée en deux niveaux :

La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

M0 : absence de métastase

M1 : présence de métastase.



Classification TNM des cancers du sein

❖ Stades

Les stades I, II et III ne présentent pas de métastases à distance (M0).

Stade I :

Le stade I est défini par l'association de petites tumeurs (T1) et de ganglions normaux (N0).

Stade II

Le stade II est décomposé en deux groupes :

IIA : associe une petite tumeur (T1) et des adénopathies mobiles (N1) ou des tumeurs moyennes (T2) sans adénopathie (N0) ;

IIB : associe une tumeur moyenne (T2) et des adénopathies mobiles (N1) ou des tumeurs volumineuses (T3) sans adénopathie (N0).

Stade III

Le stade III est décomposé en trois groupes :

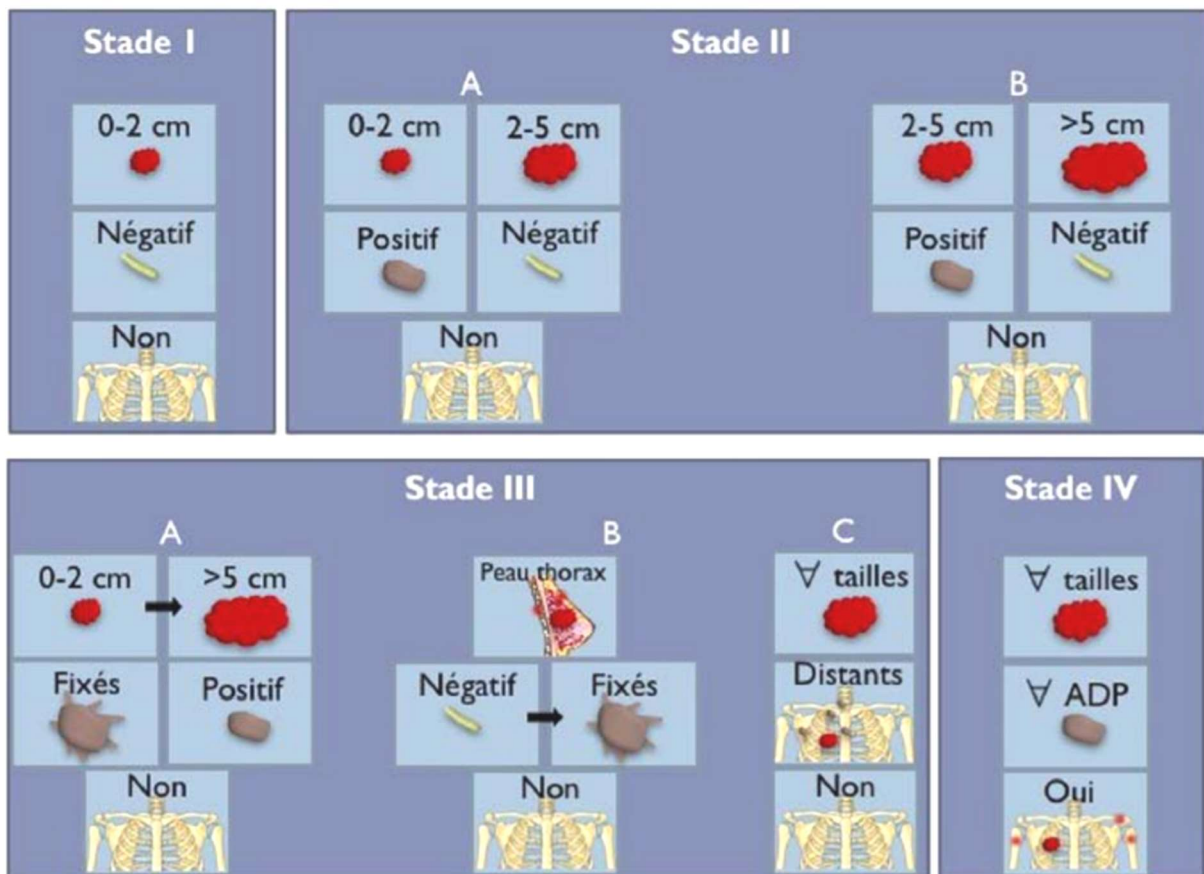
La prise en charge du cancer du sein localisé : Expérience du centre d'Oncologie-Hématologie

IIIA : associe des tumeurs petites (T1) ou moyennes (T2) à des adénopathies fixées (N2) ou une tumeur volumineuse (T3) et des adénopathies mobiles (N1)

IIIB : associe des tumeurs avec extension cutanée ou pariétale (T4) à des adénopathies axillaires ou thoraciques internes isolées (N0—N2).

IIIC : associe des tumeurs de toutes les tailles (T1—T4) avec des adénopathies régionales (N3).

Stade IV : Le stade IV est défini par la présence de métastases à distance



Stades des cancers du sein

Annexe N°3 :

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

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



Résumés



résumé:

Notre travail est sous forme d'une étude rétrospective et descriptive portant 720 cas de cancer du sein non métastatique sur une période de 7 ans (1^{er} Janvier 2012 au 31 Décembre 2018) au sein du service d'Oncologie Médicale du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech.

La fréquence du cancer du sein localisé dans notre série était de 26%, l'âge moyen était de l'ordre de 47 ans, 61,25% des patients étaient mariés, l'hypertension artérielle était l'antécédent médical le plus fréquent (11%), la cholécystectomie était l'antécédent chirurgical le plus fréquent (7.22%) et 0,4% étaient tabagiques. 12% des cas avaient un antécédent familial de cancer du sein.

Le délai de consultation était limité entre 3 et 6 mois dans 41.5%, l'autopalpation d'un nodule du sein était le mode de découverte le plus fréquent (98%), la taille de la tumeur à l'examen clinique était souvent comprise entre 2 et 5 cm avec un taux de 53.6%.

Sur la plan radiologique, le couple échographie-mammographie était effectué chez tous les patients, et a objectivé une prédominance des tumeurs classées ACR 5 chez 33% des cas.

Sur le plan histologique, le carcinome canalaire infiltrant était le type le plus fréquent avec un taux de 89.16%.

Sur le plan biologique, les récepteurs hormonaux étaient positives dans 73.4%.

Sur le plan thérapeutique, 99.30% des patients ont subi d'un traitement chirurgical, 70.5% ont bénéficié d'une radiothérapie, 97.5% ont reçu une chimiothérapie, tous les patients ayant une surexpression du HER2 ont bénéficié d'une thérapie ciblée et une hormonothérapie a été prescrite chez tous les patients RH positifs.

La survie à 7 ans a été estimée à 91.56%.

abstract:

Our work is a retrospective and descriptive study covering 720 cases of non-metastatic breast cancer over a period of 7 years (from 1st January 2012 to 31st December 2018) within the Medical Oncology service of the Mohammed VI University Hospital Center of Marrakech.

The frequency of located breast cancer in our series was 26%, the average age was around 47 years, 61.25% of patients were married, high blood pressure was the most common medical history (11%), cholecystectomy was the most frequent surgical history (7.22%) and 0.4% were smokers. 12% of cases had a family history of breast cancer.

The consultation time was limited between 3 and 6 months in 41.5%, self-palpation of a breast node was the most frequent mode of discovery (98%), the tumor size on clinical examination was often understood between 2 and 5 cm with a rate of 53.6%.

On the radiological level, the ultrasound-mammography pair was performed in all patients, and objectified a predominance of tumors classified ACR 5 in 33% of the cases.

Histologically, invasive ductal carcinoma was the most frequent type with a rate of 89.16%.

Biologically, hormone receptors were positive in 73.4%.

Therapeutically, 99.30% of patients underwent surgical treatment, 70.5% received radiotherapy, 97.5% received chemotherapy, all patients with HER2 overexpression received targeted therapy and Hormone therapy was prescribed in all HR positive patients.

Survival at 7 years was estimated at 91.56%.

ملخص

عملنا هو عبارة عن دراسة رجعية و وصفية ل 720 حالة من حالات سرطان الثدي غير المنتشر على مدى 7 سنوات

(من 1 يناير 2012 إلى 31 ديسمبر 2018) بمصلحة طب الأورام في المركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس في

مراكش

كان معدل الإصابة بسرطان الثدي الغير منتشر في سلسلتنا 26 ٪ ، و متوسط العمر حوالي 47 عامًا ، كما كان

61.25 ٪ من المرضى متزوجين ، ارتفاع ضغط الدم كان هو السابق الطبي الأكثر شيوعًا (11 ٪) ، اما استئصال المرارة

كان السابق الجراحي الأكثر شيوعًا (7.22 ٪) و 0.4 ٪ كانوا مدخنين. 12 ٪ من الحالات كان لديها سابق عائلي من سرطان

الثدي مدة الاستشارة المحدودة بين 3 و 6 أشهر سجلت عند 41.5 ٪ من الحالات، كان اللمس الذاتي لورم الثدي هو أكثر طرق

الاكتشاف شيوعًا (98 ٪) ، وكان حجم الورم في الفحص السريري ما بين 2 و 5 سم بمعدل 53.6 ٪ من الحالات.

على المستوى الإشعاعي ، تم إجراء التصوير الإشعاعي مرفوقا بالموجات فوق الصوتية عند جميع المرضى ، وكانت

الأورام مصنفة من الرتبة 5 في 33 ٪ من الحالات.

تشريحيا ، كان سرطان الأفتية المتسرب النوع الأكثر شيوعا بمعدل 89.16 ٪.

من الناحية البيولوجية ، كانت مستقبلات الهرمون إيجابية في 73.4 ٪

من الناحية العلاجية ، خضع 99.30 ٪ من المرضى للعلاج الجراحي ، 70.5 ٪ تلقوا العلاج الإشعاعي ، 97.5 ٪

تلقوا علاجًا كيميائيًا ، تلقى جميع المرضى إيجابيًا مستقبلات عامل نمو البشرة البشري مستقبلات 2 علاجًا مستهدفًا وتم وصف

العلاج الهرموني عند جميع المرضى إيجابيًا مستقبلات الهرمونات.

قدر البقاء على قيد الحياة على مدى 7 سنوات ب 91.56 ٪.



Bibliographie



1. **Data source: Globocan 2018 Graph production: Global Cancer Observatory**
(<http://gco.iarc.fr>)
2. **Le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC), l'agence spécialisée de l'Organisation mondiale de la santé sur le cancer,**
3. **Les cancers en France, Les Données, INCa,**
janvier 2014. Collection Les Données, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, janvier 2015, [http:// e-cancer.fr/](http://e-cancer.fr/)
4. **les cancers en France,**
édition 2016 <https://www.e-cancer.fr/Patients-etproches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Quelques-chiffres>
5. **Épidémiologie de cancer du sein By Ananya Mandal, MD ; Reviewed by April**
Cashin-Garbutt, MA (Cantab)
<https://www.news-medical.net>
6. **Hamdi Cherif M,**
J Cancer Res Ther 2015, 3(9):100-104
7. **Institut National de la Santé Publique.**
Registre des cancers Nord Tunisie.1999-2003.
Tunis: INSP-2007; Unité de recherche en épidémiologie des cancers en Tunisie.
8. **MOHAMMED GHERBAOUI,**
Le cancer du sein au Maroc : épidémiologie descriptive. Edition 2000, page:32
9. **BENJAAFAR N,**
Epidemiologie du cancer au Maroc institut national d'oncologie: le cancer au Maroc 24 eme congres medical national.Nov 2005.
10. **World Health Organization.**
International Agency for Research on
Cancer.GLOBOCAN 2008 (IARC) Section of Cancer Information .26/1/2012.
11. **Registre des cancers de la région du Grand Casablanca**
2005-2006-2007, Edition 2012.
12. **Breast Cancer in Morocco: A Literature Review Meriem Slaoui Rachid Razine ,**
Azeddine Ibrahimi Mohammed Attaleb Mohammed El Mzibri Mariam Amrani.
13. **registre hospitalier des cancers :**
Résultats préliminaires du service d'anatomiepathologique CHU Hassan II de Fès.
Mémoire session Mai 2014. Fès
14. **Incidence des cancers à Rabat 2006-2008, Juin 2012.**

15. ROCHEFORT H, ROUESSE J.

Incidence et prévention du cancer du sein, Rapport du groupe de travail de la commission III (cancérologie). Bull. Acad. Natle Méd., 2008, 192, no 1, 161-180

16. Stefano P. Drago and Giovanni Battista Grassi.

Locally Advanced Breast cancer. C. Mariotti (ed.), Oncologic Breast Surgery, Updates in Surgery DOI:10.1007/978- 88-470-5438-7_12, © Springer-Verlag Italia 2014

17. Woodward WA, Strom EA, Tucker SL.

changes in the 2003 American Joint Committee on Cancer staging for breast cancer dramatically affect stagespecific survival. J Clin Oncol 2003; 21: 3244-8.

18. Deo SV, Purkayastha J, Shukla NK, Asthana S.

Myocutaneous versus thoracoabdominal flap cover for soft tissue defects following surgery for locally advanced and recurrent breast cancer. J Surg Oncol 2003; 83:31-5.

19. (Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C

(1998) Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight year experience of the Milan Cancer Institute. J Clin Oncol 16:93-100).

20. Wolmark N, Wang J, Mamounas E

(2001) Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Natl Cancer Inst Monogr 30:96-102)

21. BEN AHMED S, ALOULOU S,

Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes: analyse d'une série hospitalière de 729 patientes. Santé publique 2002; 14 (3), pp: 231-241.

22. Benzidane N, Guendouz H, Khiati N, Bendib A CPMC Alger,

Service de sénologie, Alger, Alger. PROFIL IMMUNO HISTOCHIMIQUE DES CANCERS DU SEIN STADE III

23. -RECRAB: Incidence des cancers à Rabat 2005, Edition 2009.

24. BOUZIANI. Z, SOFI.

Aspects épidémio-cliniques et thérapeutiques ducancer du sein : Expérience de l'institut nationale d'oncologie 2003. Service de radiothérapie INO Rabat.

25. Wench Liang

Communication Between Physicians and Older Women With Localized Breast Cancer: Implications for Treatment and Patient Satisfaction
Journal of Clinical Oncology, Vol 20, No 4 (February 15), 2002: pp 1008-1016

26. Julien Viot

Follow-up of patients with localized breast cancer and first indicators of advanced breast cancer recurrence: A retrospective study The Breast 34 (2017) 53e57

27. BERRADA A.

Etude comparative entre le cancer du sein localement avancé inflammatoire et non inflammatoire. Thèse de médecine. Fès 2016.

28. Tchou J, Morrow M.

Overview of clinical risk assessment. In: Morrow M, Jordan VC, editors. Managing breast cancer risk. Ontario: BC Decker; 2003.

29. Cancer du sein :

Les recommandations de bonnes pratiques. Albayane Maroc, 21/04/2009.

30. Zerrou L.

Trois millions de Marocaines sont exposées au cancer du sein. Aujourd'hui le Maroc, 15/02/2010.

31. Ries LAG, Eisner MP,

editors: SEER Cancer Statistics Review, 1975–2004 [http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001/]. Bethesda, MD: National Cancer Institute Last accessed 29 April 2005

32. SAKHRI S.

Chimiothérapie néoadjuvante associée à l'acide zoledronique dans le cancer du sein localement avancé. Thèse de médecine. Faculté de médecine Tizi Ouzou 2015.

33. LAAMOURI B.

Les cancers du sein localement avancés (T4b) : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et pronostiques.

34. Université de Tunis El Manar 2011.

Thèse en médecine.

35. Florence Binder-Foucard, Aurélien Belot,

Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 ; Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim ; Partie 1 – Tumeurs solides; JUILLET 2013

36. Khanfira A, Frikha M, Kallela F, Mezioub M, Trabels K, Boudawarad T et al.

Le cancer du sein de la femme jeune dans le sud tunisien. Cancer/Radiothérapie, 2006 ; 10(8) : 565–571.

- 37. Sallyanne Nguyen-Pham BSc, Janni Leung BHS, Deirdre McLaughlin PhD ;**
Disparities in breast cancer stage at diagnosis in urban and rural adult women:
a systematic review and meta-analysis. *Annals of Epidemiology* 24 (2014)
228e235 ScienceDirect .
- 38. Haut Commissariat au Plan – indicateurs sociaux du Maroc, 2007**
- 39. World Health Organization.**
World Cancer Report 2008. Cedex: International Agency for Research on Cancer; 2008
- 40. Guide: affection longue durée. Cancer du sein. [20/11/2012],**
http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201002/ald_30_gm_k_sein_vd.pdf.
- 41. MATHELIN.C, GAIRARD.B, BRETTE.J.P, RENAUD.R.**
Examen clinique du cancer du sein. *Encyclopédie Médico Chirurgicale. Gynécologie* ; 1997 ; 865 C10. 11p.
- 42. Foxcroft, E.B. Evans, C. Hirst and B.J. Hicks,**
Presentation and diagnosis of adolescent breast disease. *Breast*, 2001; 10: 399-404.
- 43. MATHELIN C., GAIRARD B., BRETTE J.P, RENAUD R.**
Examen clinique du cancer du sein EMC, gynécologie 1997 : 1, 4, 5, 7 et 8.
- 44. H. Charaka a, M. Khali a, F. Elaabassi b, S. Elfakir b, M. Zidouh c, C. Nejari b.**
Participation des femmes au programme national de détection précoce du cancer du sein au Maroc EPI-CLIN 2015 / *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* 63S (2015) S61-S89 P12.11
- 45. DELM/MS –**
guide de détection précoce des cancers du sein et du col de l'utérus, 2011 ; 81p.
- 46. BRETTE J.P., MATHELIN C., GAIRARD B., BELLOCQ J.P.**
Cancer du sein, Elsevier
Masson 2007
- 47. WWW.INVS.SANTE.FR.**
- 48. Fondation Lalla Salma PRÉVENTION ET TRAITEMENT DES CANCERS**
http://www.contrelecancer.ma/fr/detection_precoce_action
- 49. LAAMOURI B.**
Les cancers du sein localement avancés (T4b) : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et pronostiques. Thèse en médecine. Université de Tunis El Manar 2011.
- 50. Amel Landolsi,**
Causes du Retard diagnostique du cancer du sein chez la femme tunisienne : Série de 160 patientes au centre Tunisien. *La Tunisie Médicale* 2010 ; Vol 88 (n 012) : 894-897 ;

- 51. Ben Abdallah M., Achour N.,**
Cancer du sein en Tunisie : caractéristiques épidémiologiques et tendance évolutive de l'incidence. La Tunisie médicale.
La Tunisie Médicale 2009; 87: 417 – 425.
- 52. Plan national de Prévention et du contrôle du cancer,**
Association Lalla Salma de Lutte contre le Cancer (ALSC). Etude des stades de diagnostic et des résultats de traitement des cancers au Maroc. Volume 3, 2009: 123p
- 53. BENBAKHTA B.**
Déterminants des délais de consultation, de diagnostic et d'accès au traitement des femmes atteintes du cancer du sein à l'Institut National d'Oncologie de Rabat 2013 .
- 54. Plan national de Prévention et du contrôle du cancer, Association Lalla Salma**
de Lutte contre le Cancer (ALSC). Etude des stades de diagnostic et des résultats de traitement des cancers au Maroc. Volume 3, 2009: 123p
- 55. Montella M, Crispo A, D'Aiuto G,**
Determinant factors for diagnostic delay
in operable breast cancer patients. Eur J Cancer Prev. 2001 Feb;10 (1):53–9.
- 56. Grunfeld EA, Ramirez AJ, Hunter MS and Richards MA:**
Women's knowledge and
beliefs regarding breast cancer. Br J Cancer 2002, 86:1373–1378.
- 57. Landolsi A, Gahbiche S**
Causes du Retard diagnostic du cancer du sein
chez la femme Tunisienne : Série de 160 patientes au centre Tunisien. La Tunisie Médicale 2010 ; 88 (n°12) : 894 – 897
- 58. Hansen RP, Vedsted P., Sokolowski I.,**
Søndergaard J. and Olesen F.– Time
intervals from first symptom to treatment of cancer: a cohort study of 2,212
newly diagnosis cancer patients. BMC Health Services Research 2011, 11:284
<http://www.biomedcentral.com/1472-6963/11/284>
- 59. Wittekind C, Henson DE, Hutter RV, Sobin LH, editors.**
TNM supplement. A
commentary on uniform use, 2nd edition. New York: John Wiley & Sons, 2001.
- 60. Guth U, Singer G, Schotzau A,**
Scope and significance of non-uniform
classification practices in breast cancer with non-inflammatory skin
involvement: a clinicopathologic study and an international survey. Ann Oncol
2005;16:1618–23.
- 61. Myers RE, Johnston M, Pritchard K, Levine M, Oliver T.**
Breast Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative.
Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. Can Med Assoc J
2001;164:1439–44.

- 62. Yildirim E, Semerci E, Berberoglu U.**
The analysis of prognostic factors in stage
III-B noninflammatory breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2000;26: 34-8
- 63. Shen J, Valero V, Buchholz TA,**
Effective local control and longterm survival
in patients with T4 locally advanced breast cancer treated with
breast conservation therapy. *Ann Surg Oncol* 2004; 11:854-60.
- 64. Lerebours F, Bieche I, Lidereau R.**
Update on inflammatory breast cancer. *Breast
Cancer Res* 2005;7(2):52-8.
- 65. Ouakad M.**
cancer du sein métastatique d'emblée : aspects épidémiologiques,
cliniques et évolutifs, à propos de 477 cas. Thèse pour le diplôme d'état de
doctorat en médecine. Faculté de Médecine de Tunis. Avril 2010.
- 66. Güth W, Huang DJ, Schötzau A, Dirnhofer S, Wight E, Singer G. Breast cancer**
with non-inflammatory skin involvement: Current data on a underreported
entity and its problematic classification. *The Breast journal* 2010;19:59-64.
- 67. TARDIVON A., MALHAIRE C. Cancer du sein (I).**
Epidémiologie, facteurs de risque,
imagerie, *Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris)*, 2009, vol. 34-8000-A-40.
- 68. Ho M-F, Chang N-Y, Yang FO,**
Comparison of breast mammography,
sonography and physical examination for screening women at high risk of
breast cancer in Taiwan *Ultrasound Med Biol* 2002;28(4):415-20.
- 69. Foxcroft, E. B. Evans and A. J. Porter,**
The diagnosis of breast cancer in women
younger than 40. *Breast*, 2004; 13 (4), P: 297-306
- 70. Lerebours F, Bieche I, Lidereau R**
. Update on inflammatory breast cancer. *Breast
Cancer Res* 2005;7(2):52-8.
- 71. M. Boisserie-Lacroix,**
Échographie du sein : nouvelles approches
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2006 ; 34 : 1170-1177
- 72. Houssami, L. Irwig, M. Simpson J, M. McKessar, S.**
Blome Sydney breast imaging
accuracy study: comparative sensitivity and specificity of mammography and
sonography in young women with symptoms. *Am J Roentgenol*, 2003; 180 :
935-40.
- 73. Tristant H, Benmussa M, Bokobsa J, Elbaz P :**
Diagnostic des microcalcifications
mammaires. *EMC, Gynécologie*, 810-G-30,1996 ,6p.

- 74. TRISTANT H, BENMUSSA M, BOKOBSA J, ELBAZ. P.**
Diagnostic mammographique
et échographique des opacités et des masses mammaires. Encycl. Med. Chir.
(Elsevier, Paris), Gynécologie; 810-G-21, 1998, 10 p.
- 75. M Boissérie-Lacroix,**
Mammographie de la femme jeune : comment
interpréter une image anormale ? J Radiol 2004 ; 85 :2135-42
- 76. WWW.HAS-SANTE.FR.**
Place de l'IRM dans le bilan d'extension locorégionale
préthérapeutique du cancer du sein. Rapport d'évaluation technologique,
2010.
- 77. LES MACROBIOPSIES VACORA 10 GAUGE SOUS IRM : EXPERIENCE PRELIMINAIRE**
RPlantade Nice – France
- 78. WWW.CANCER-SEIN.NET**
- 79. MAKKE S.L.:**
Facteurs histopronostiques de récurrence des tumeurs phyllodes du
sein : une étude rétrospective à propos de 120 cas. Thèse de Doctorat en
médecine, Faculté de Médecine Nancy 2008.
- 80. World Health Organization. International Agency for Research on**
Cancer.GLOBOCAN 2008 (IARC) Section of Cancer Information .26/1/2012.
- 81. MOÏSE NAMER, HERY M, SERIN D, SPIELMANN M.**
Cancer du sein. Compte-rendu
du cours supérieur francophone de cancérologie(Saint-Paul-de-Vence, 16-18
janvier 2003) Springer Verlag – ISBN 2003 : 2-287-00664-8
- 82. Azria, C.**
Hormonothérapie adjuvante concomitante des cancers du
sein: état de l'art Cancer/Radiothérapie 2004 ; 8 (3) : 188-96.
- 83. Mothaffar F. Rimawi,**
A Neoadjuvant, Randomized, Open-Label Phase II
Trial of Afatinib Versus Trastuzumab Versus Lapatinib in Patients With Locally
Advanced HER2-Positive Breast Cancer. Clinical Breast Cancer, Vol. 15, No. 2,
101-9^a 2015 Elsevier Inc.
- 84. Penault-Llorca F. et coll, Ann pathol. 2002;22:150-157.**
- 85. Molecular portraits of human breast tumours.**
Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van
de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge
O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL,
Brown PO, Botstein D. 6797, Department of Genetics, Stanford University
School of Medicine, California 94305, USA. : s.n., 17 Aug 2000, Nature., Vol.
406, pp. 747-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10963602>.
data sets.

- 86. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, Deng S, Johnsen H, Pesich R, Geisler S, Demeter J, Perou CM, Lønning PE, Brown PO, Børresen-Dale AL, Botstein D.** 14, Department of Genetics, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA 94305, USA. : s.n., 8 Jul 2003, Proc Natl Acad Sci U S A. , Vol. 100, pp. 8418–23. Epub 2003 Jun 26..
- 87. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2).** Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, Bergh J, Biganzoli L, Blackwell KL, Cardoso MJ, Cufer T, El Saghir N, Fallowfield L, Fenech D, Francis P, Gelmon K, Giordano SH, Gligorov J, Goldhirsch A,. Lisbon, Portugal : s.n., Oct 2014, Annals of Oncology, pp. 1871–88. Epub 2014 Sep 18.
- 88. B. de la Lande**
Place actuelle des dosages du CA 15.3 dans le cancer du sein Immuno-analyse & Biologie spécialisée 2004 ; 19 : 274 278
- 89. BALU C. MAESTRO, CHAPELLIER C, CARRIER P, DARCOURT J, ETTORE Fet I. RAOUST.**
Imagerie dans le bilan d'extension ganglionnaire et métastatique du cancer du sein. J. Radiologie; 2005, 86, pp: 1649–57.
- 90. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ**
- 91. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel**
Project: Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after umpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. J Clin Oncol 2002; 20:4141–4149.
- 92. www.oncolor.org ESMO 2002**
- 93. Bruneton JN, Balu-Maestro C, Raffaelli C**
Indication for hepatic ultrasonography in breast cancer staging and follow-up. Breast Cancer Res Treat 1996;37:121–65.
- 94. Chen EA, Carlson GA, Coughlin BF**
. Routine chest roentgenography in unnecessary in the work-up for stage I and II breast cancer. J Clin Oncol 2000;18:3503–6.
- 95. Ciatto S, Pacini P, Azzini V**
Preoperative staging of primary breast cancer. A multicentric study. Cancer 1998;61:1038–40.
- 96. Cox M, Gilliland R, Odling Sme GW**
. An evaluation of radionuclide scanning and liver ultrasonography for staging breast cancer. Austr NZ J Surg 1992;32:550–5
- 97. Al-Husaini H, Amir E, Fitzgerald B, Wright F.**
Prevalence of Overt Metastases in Locally Advanced Breast. Cancer Clin Oncol 2008; 20: 340–4

98. **Myers RE, Johnston M, Pritchard K, Levine M, Oliver T**
Breast Cancer Disease
Site Group of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. Can Med Assoc J 2001;164:1439-44.
99. **Alberini JL, Lerebours F, Wartski M, Fourme E, Le Stanc E, Gontier E, et al.**
18Ffluorodeoxyglucose
positron emission tomography/computed tomography
(FDG-PET/CT) imaging in the staging and prognosis of inflammatory breast cancer. Can- cer 2009;115(21):5038-47.
100. **Groheux D, Giacchetti S, Espié M, Vercellino L, Hamy AS, Delord M, et al.**
The yield of 18FDG-PET/CT in patients with clinical stage IIA, IIB, or IIIA breast cancer: a prospective study. J Nucl Med 2011;52(10):1526-34.
101. **EVALUATION PRE-THERAPEUTIQUE: ROLE DU RADIOLOGUE J Chopier, C Salem, N Perrot C Bornier, C Marsault 1 PLACE DU TEP-SCANNER DANS LE BILAN D'EXTENSION ET LE SUIVI LMabilie Sarcelles - France**
102. **WWW.HAS-SANTE.FR.**
Place de l'IRM dans le bilan d'extension locorégionale
préthérapeutique du cancer du sein. Rapport d'évaluation technologique, 2010.
103. **Yang SH, Yang KH, Li YP,**
Breast conservationtherapy for stage I or stage II breast cancer : a metaanalysisof randomized controlled trials. Ann Oncol2008 ; 19 : 1039-44.
104. **Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE,**
Society ofSurgical Oncology-American Society for RadiationOncology consensus guideline on margins for breastconservingsurgery with whole-breast irradiation instages I and II invasive breast cancer.J Clin Oncol2014 ; 32(14) : 1507-15.
105. **Adkins FC, Gonzales-Angulo AM, Lei X,**
Triplenegativebreast cancer is not a contraindication forbreast preservation. Ann Surg Oncol 2011 ; 18(11) :3164-73.
106. **Pierce LJ, Phillips KA, Groffith KA,**
Local therapyin BRCA1 and BRCA2 mutations carriers withoperable breast cancer : comparison of breast conservationand mastectomy. Breast Cancer Res Treat 2010 ;121 : 389-98.
107. **Vila J, Gandhini S, Gentilini O.**
Overall survivalaccording to type of surgery in young (≤ 40 years) earlybreast cancer patients : a systematic meta-analysiscomparingbreast-conserving surgery versus mastectomy.Breast 2015 ; 24(3) : 175-81.
108. **Coles CE, Griffin CL, Kirby AM,**
Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2017; 390(10099): 1048-1060.

109. **Livi L, Meattini I, Marrazzo L ,**
Accelerated partial breast irradiation
using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation:
5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. Eur J
Cancer 2015; 51(4): 451-463.
110. **Polga´r C, Ott OJ, Hildebrandt G**
Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial
brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk
invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled,
phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;
18(2): 259-268.
111. **Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P**
Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a
randomised controlled equivalence trial. Lancet Oncol 2013; 14(13): 1269-1277.
112. **Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M**
Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast
cancer: 5- year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial.
Lancet 2014; 383(9917): 603-613.
113. **Polga´r C, Van Limbergen E, Potter R**
Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery:
recommendations of the Groupe Europe´ en de Curie the´ rapie-European Society for Therapeutic
Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence
(2009). Radiother Oncol 2010; 94(3): 264-273.
114. **McGale P, Taylor C, Correa C**
Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year
breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22
randomised trials. Lancet 2014; 383(9935): 2127-2135.
115. **Bishop JF, Dewar J, Toner GC**
Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line
therapy in untreated metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1999 ; 17 : 2355-64
116. **Green MC, Buzdar AU, Smith T,**
Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when
compared with paclitaxel once every 3 weeks. J Clin Oncol 2005;23(25):5983e5992.
117. **Sparano JA, Wang M, Martino S,**
Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N Engl J Med 2008; 358(16):1663.
118. **Green MC, Buzdar AU, Smith T,**
Weekly (wkly) paclitaxel (P) followed by FAC
as primary systemic chemotherapy (PSC) of operable breast cancer improves
pathologic complete remission (pCR) rates when compared to every-3-week
(Q3wk) P therapy (tx) followed by FAC-Final results of a prospective phase III
randomized trial. Proc Am Soc Clin Oncol 2002 ; abstr. 135.

119. **Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A,**
Doxorubicin and paclitaxel ver-sus
fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy
for women with metastatic breast cancer : final results of a randomized phase
III multicenter trial. J Clin Oncol 2001 ; 19 : 1707-15.
120. **FINAL RESULTS OF A PILOT STUDY OF PATHOLOGICAL COMPLETE RESPONSE**
(PCR) IN LABC PATIENTS TREATED WITH AC X 4 DOSE DENSE FOLLOWED BY
WEEKLY PACLITAXEL X 12 WITH CAPECITABINE .
121. **Gradishar WJ, Wedam SB, Jahanzeb**
Neoadjuvant docetaxel followed by adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide in patients with
stage III breast cancer. Ann Oncol 2005;16 : 1297-304
122. **Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ, et al.**
Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with
docetaxel. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 mars 2002;20(6):1456-1466.
123. **Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK**
Docetaxel primary chemotherapy in breast cancer: a five-year update of the Aberdeen trial.
Breast Cancer Treat
Res 2003; 82 (suppl. 1): A11.
124. **Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, et al.**
The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to
preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from
National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol
2003; 21(22): 4165-74.
125. **Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B et al.**
The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to
preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from
National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol
2003;21:4165-74.
126. **Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A et al.**
Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and
Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol 2008;26:778-85
127. **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.
128. **Von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schutte M, Hilfrich J, Blohmer JU et al.**
Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days
compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative
treatment in operable breast cancer: the GEPAR DUO study of the German
Breast Group. J Clin Oncol 2005;23:2676-85.

129. **Von Minckwitz G, Rezai M, Loibl S**
Evaluating the efficacy of capecitabine given concomitantly or in sequence to epirubicin/cyclophosphamidedocetaxel as neoadjuvant treatment for primary breast cancer. First efficacy analysis of the GBG/AGO intergroup study « Geparquatro». Presented at the 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 13–16. Breast Cancer Res Treat 2007.
130. **Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D et al.**
Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for nodepositive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. J Clin Oncol 2006;24:5664–71
131. **Masuda.V**
Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy N.Eng J. Med 2017 ;376 (22) :2147–59
132. **Kaufmann M, von MG, Bear HD, Buzdar A, McGale P, Bonnefoi H et al.**
Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. Ann Oncol 2007;18:1927–34.
133. **Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von MG et al.**
Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. J Clin Oncol 2008;26:814–9.
134. **Von Minckwitz G, Blohmer JU, Vogel C,**
Comparison of neoadjuvant 6 vs 8 cycles of docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide (TAC) in patients early responding to TACx2: the GEPARTRIO study. J Clin Oncol 2006;24,18S
135. **Amar S, Moreno-Aspitia A, Perez EA.**
Issues and controversies in the treatment of HER2 positive metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2008;109: 1– 7.
136. **Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, Lester SC, Nunes RA, Kaelin CM et al.**
Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study. J Clin Oncol 2003;21:46–53.
137. **Coudert BP, Largillier R, Arnould L, Chollet P, Campone M, Coeffic D et al.**
Multicenter phase II trial of neoadjuvant therapy with trastuzumab, docetaxel, and carboplatin for human epidermal growth factor receptor-2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of the GETN(A)-1 trial. J Clin Oncol 2007;25:2678–84
138. **Gianni L,**
5 years analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early stage HER2 positive breast cancer : a multicentre, open label, phase 2 randomised trial.
The Lancet oncology 2011, 12 (6); 791–800

139. **Von Mirck Wikz G,**
Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2 positive breast cancer N.Engl J Med ;2017;377 (2): 122-131
140. **Lacroix-Triki M, Mathoulin-Pelissier S, Ghnassia JP, Macgrogan G, Vincent-Salomon A, Brouste V et al.** High inter-observer agreement in immunohistochemical evaluation of HER 2/neu expression in breast cancer: a multicentre GEPICS study. Eur J Cancer 2006;42:2946-53.
141. **Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ et al.** American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. J Clin Oncol 2007;25:118-45.
142. **Rapoport BL, Demetriou GS, Moodley SD, Benn CA.**
When and how do I use neoadjuvant chemotherapy for breast cancer?
doi: 10.1007/s11864-013-0266-0.
143. **I. Desmoulins, B. Coudert, C. Coutant, P. Fumoleau**
Principes des chimiothérapies adjuvantes et néoadjuvantes des cancers du sein localisés. Chapitre 10 Cancer du sein © 2016, Elsevier Masson SAS.
144. **Goldstein NS, Kestin LL, Vicini FA.**
Refined morphologic criteria for tubular carcinoma to retain its favorable outcome status in contemporary breast carcinoma patients. Am J Clin Pathol 2004 ; 122(5):728-739.
145. **Oakley GJ, III, Tubbs RR, Crowe J, Sebek B, Budd GT, Patrick RJ et al.**
HER-2 amplification in tubular carcinoma of the breast. Am J Clin Pathol 2006 ; 126(1):55-58.Imagerie
146. **L.Vénat-Bouvet, M.Desfougères, Y.Aubard,**
Évaluation par IRM de la réponse à la chimiothérapie d'induction dans les cancers du sein ; Bull Cancer 2004 ; 91 (9) :721-8.
147. **Van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP,**
Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. J Clin Oncol 2001; 19: 4224-37.
148. **Mamounas EP, Fisher B.**
Preoperative (neoadjuvant) chemotherapy in patients with breast cancer. Semin Oncol 2001; 28:389-99.
149. **Bobin JY, Zinzindohoue C, Faure-Virelizier C,**
La chirurgie conservatrice des cancers du sein T2 > 3 cm, T3N0M0 après chimiothérapie d'induction. Bull Cancer 2001; 88: 175-80.
150. **Balu-Maestro C, Chapellier C, Bleuse A,**
Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment benefits of MRI. Breast Cancer Res Treat 2002; 72:145-52.

151. Partridge SC, Gibbs J, Ying L,
Accuracy of MR imaging for revealing residual breast cancer in patients who have undergone
neoadjuvant chemotherapy. Am
J Roentgenol 2002;179: 1193-9.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلة وسعي في انقاذها من الهلاك و المرض
و الألم و القلق.

و أن أحفظ للناس كرامتهم، و أستتر عورتهم، و أكتم سرهم.
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب و البعيد، للصالح و
الطالح، و الصديق و العدو.

و أن أثابر على طلب العلم، و أسخره لنفع الإنسان ل الأداة.
وأن أوقر من علمني، و أعلم من يصغرني، و أكون أخا لكل زميل في المهنة الطبية
متعاونين على البر و التقوى.

و أن تكون حياتي مصداق إيماني في سري و علانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه
الله و رسوله و المؤمنين.

و الله على ما أقول شهيدا.

أطروحة رقم 032

سنة 2020

علاج سرطان الثدي الموضعي: تجربة مركز الأنكولوجيا و أمراض الدم

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2020/02/13

من طرف

السيدة : وصال الكبوري

المزودة في 27 أبريل 1993 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

ثدي - سرطان موضعي - تشخيص - علاج كيميائي - علاج

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

ع.السوماني

أستاذ في طب النساء و التوليد

غ.بالبركة

أستاذة في أمراض السرطان

ب.فاخر

أستاذة في طب النساء و التوليد

ه.جلال

أستاذ في طب الأشعة

السيد

السيدة

السيدة

السيد