

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2012

Thèse N° 146/12

# CHIMIOThERAPIE NEOADJUVANTE DANS LE CANCER DU SEIN INFLAMMATOIRE (A propos de 41 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12/11/2012

PAR

Mme. ALAMI ZENAB ep. BENNIS

Née le 14 Novembre 1985 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer du sein inflammatoire - Chimiothérapie néoadjuvante  
Thérapie ciblée

JURY

M. BANANI ABDELAZIZ.....	PRESIDENT
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
M. EL MESBAHI OMAR.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Oncologie médicale	
Mme. AMARTI RIFFI AFAF.....	} JUGES
Professeur d'Anatomie pathologique	
Mme. BOUGUERN HAKIMA.....	
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
M. HASSOUNI KHALID.....	
Professeur agrégé de Radiothérapie	
M. MELLAS NAWFEL.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant d'Oncologie médicale	

# ABREVIATIONS

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
CCI	: Carcinome Canalaire Infiltrant
CLI	: Carcinome Lobulaire Infiltrant
CSI	: Cancer du Sein Inflammatoire
CSLA	: Cancer du Sein Localement Avancé
CSNI	: Cancer du Sein Non Inflammatoire
CT	: Chimiothérapie
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
IHC	: Immuno-Histochimie
IMC	: Index de Masse Corporelle
LNHDG	: Lymphome Non Hodgkiniens
MADCC	: MD Anderson Cancer Center
NAACCR	: North American Association Of Central Cancer Registries
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
PCR	: Polymérase Chaîne Réaction
pCR	: Réponse Histologique Complète
RC	: Réponse Complète
RE	: Récepteurs Ostrogéniques
RECIST	: Response Evaluation Criteria In solid Tumors
RH	: Récepteurs Hormonaux
RP	: Récepteurs Progéstéronique
RP	: Réponse Pathologique
RT-PCR	: Reverse Transcriptase PCR
SBR	: Scarff Bloom et Richardson

SEER : Surveillance Epidemiology and End Results  
SG : Survie Globale  
SSE : Survie Sans événement  
SSM : Survie Sans Maladie  
SSR : Survie Sans Récidive  
UICC : Union of International Cancer Control  
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

# PLAN

Introduction .....	5
1. Historique .....	8
2. Biologie moléculaire .....	9
But .....	15
Matériel et méthodes .....	17
Résultats .....	25
Analyse et Discussion.....	35
A- Epidémiologie.....	36
1. Incidence et données de survie.....	36
2. Facteurs de risque.....	38
B- Diagnostic .....	40
1. Définition clinique.....	40
2. Diagnostic clinique.....	40
3. Classification .....	46
4. Imagerie .....	50
5. Histologie .....	59
C- Diagnostic différentiel .....	60
Traitement.....	62
1. Les traitements systémiques des cancers du sein inflammatoires ....	65
a. Les anthracyclines.....	65
b. Les Taxanes.....	68
c. La chimiothérapie intensive.....	70
d. Les nouvelles thérapies.....	71
e. Evaluation de la réponse .....	84
2. Traitement locorégional .....	89
a. Chirurgie .....	89

b. Radiothérapie .....	91
c. Radiochimiothérapie concomitante.....	92
E. Pronostic .....	94
Conclusion.....	97
Résumé .....	100
Bibliographie .....	105

# INTRODUCTION

Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme dans le monde.<sup>1</sup> Chaque année, 1.4 millions de nouveaux cas sont diagnostiqués et plus de 450 000 femmes décèdent de la maladie.

Au Maroc C'est également le cancer le plus fréquent chez la femme (40% des cas). L'âge médian est de 50 ans, et les femmes jeunes de moins de 35 ans représentent 6,7% des cas. L'incidence est plus élevée dans les tranches d'âges 45-54 ans (144 pour 100 000) et 55-64 ans (131 pour 100 000) et reste relativement faible dans la tranche d'âge 25-34 ans (16 pour 100 000).

En pratique, il est indiqué pour chaque patiente d'identifier les paramètres prédictifs d'évolution et d'adapter la thérapeutique à la gravité de la maladie.

L'expression clinique du cancer du sein est très variable et son évolution imprévisible.

Ainsi, le cancer inflammatoire du sein est une forme particulière et rare décrit pour la première fois en 1924 par LEE et TANNENBAUM. Il est caractérisé essentiellement par sa présentation clinique et son extrême gravité. Il représente environ 1 à 5% des cancers du sein avec une fréquence variant selon les pays (élevée dans les pays du Maghreb).

Sa définition est donc surtout clinique et la classification TNM des tumeurs malignes soulignent la difficulté diagnostique. Le carcinome inflammatoire du sein est caractérisé par une induration cutanée diffuse, de consistance charnue à bords érysipéloïdes habituellement sans tumeurs palpable sous-jacente classé au stade III B. Donc dans sa forme typique, le sein est augmenté de volume, lourd, chaud, tendu et il n'est pas toujours facile d'individualiser une masse palpable.

On a un pic de fréquence aux alentours de 50 ans et le pronostic péjoratif en général repose sur l'envahissement ganglionnaire, les métastases à distance, le volume de la tumeur et l'importance de l'œdème péri tumoral. Ceci entraîne la mort de la plus part des patientes dans les 18 à 24 mois après le diagnostic.

Le taux de survie à 5 ans en général inférieur à 5% en l'absence de traitement combiné peut atteindre 30 à 50% avec les traitements associant chimiothérapie, chirurgie, et radiothérapie. Il ressort donc de ceci qu'il n'existe pas à l'heure actuelle pour le cancer inflammatoire du sein de traitement standard, le traitement locorégional seul, chirurgical ou radiothérapique étant un échec quasi constant. Par contre, la chimiothérapie première améliore significativement la survie avec cependant des résultats inférieurs aux autres cancers du sein non métastatiques. Il s'avère donc utile d'associer chimiothérapie néo adjuvante à un traitement local.

# 1. Historique

Historiquement, le cancer du sein inflammatoire a été décrit pour la première fois par Sir Charles Bell (1), en 1814, dans un ouvrage intitulé *A system of operative surgery* : « when a purple color is on the skin over the tumor accompanied by shooting pains, it is a very unpropitious beginning ».

Cette maladie si particulière a été nommée de différentes façons au cours des décennies ( Von Volkman et Brust(2) en 1875 ; Schumann (3) en 1911), telles que mastite carcinomateuse (Klotz (4) en 1869), carcinome mammaire aigu, carcinomatose mammaire aiguë ou encore cancer de la lactation.

La première série de ces cas rapportés fut celle de Schumann (5) en 1911, désignée sous le nom de « carcinoma mastitoïde » mais ce sont Lee et Tannenbaum (6) qui ont été les premiers à utiliser le terme de cancer du sein inflammatoire et ont publié en 1924 une description clinique claire de ce cancer, concluant alors qu'il s'agit d'une forme unique, agressive et fatale de cancer du sein pouvant affecter la femme à n'importe quel âge et pas seulement les femmes en situation de lactation comme cela avait été suggéré par certains auteurs au début des années 1900.

Ils seront bientôt suivis par Taylor et Melzer (7) en 1938 qui décriront la condition clinique du cancer du sein inflammatoire comprenant une augmentation de taille, un caractère souvent diffus, une couleur rouge ou rouge-pourpre et un aspect infiltré.

Leur description sera reprise et mieux évaluée par Haagensen (8) en 1971 sur une série de 89 cas où les auteurs retrouvaient une masse tumorale, un érythème, chacun dans 57% des cas, une augmentation de volume du sein 48% des cas, une douleur (29%), une tension mammaire (16%), un œdème cutané (13%), une tumeur axillaire (9%), une chaleur cutanée (8%)

## 2. Biologie moléculaire :

Les études moléculaires du CSI se sont souvent focalisées sur des marqueurs avec une valeur pronostique prouvée ou potentielle et se sont ainsi intéressées : aux récepteurs hormonaux, aux HER (récepteurs à la tyrosine-kinase), au gène suppresseur de tumeur p53, aux marqueurs angiogéniques, aux E-cadherines et aux récepteurs aux chemokines (9).

### a. Les récepteurs hormonaux :

Le CSI est plus souvent RH négatif que le cancer du sein non inflammatoire (CSNI) (10, 11, 12, 13) Plus de 80 % des CSI n'expriment pas de récepteurs hormonaux en comparaison avec le cancer du sein localement avancé CSLA (14, 15, 13, 16). Paradiso a comparé cette expression entre le CSI (28 patientes) et CSLA (50 patientes) et a trouvé une expression de RE de 44 % vs 64%,  $p=0,07$ , et une expression de RP de 30% vs 51 %,  $p=0,02$  dans le CSI et dans CSLA respectivement (13). Une analyse de la base de données la SEER a montré un meilleur pronostic chez les patientes avec un CSI RE positifs par rapport aux patientes traitées pour un CSI RE négatifs. La médiane de survie des patientes avec RE négatifs est de 2 ans alors que celles des RE positifs est de 4 ans,  $p < 0,001$  (17). Des résultats similaires ont été rapportés par Somlo et coll. avec une survie sans rechute meilleure chez les CSI RE positifs par rapport aux CSI RE négatifs,  $p=0,002$  (18).

### b. Les récepteurs aux facteurs de croissance épidermique :

Les surexpressions de l'EGFR et de HER2 sont associées à une agressivité plus marquée des cancers du sein. Actuellement il existe de nouvelles approches thérapeutiques avec les thérapies ciblées. Leur rôle dans le CSI a été largement étudié (19, 20, 21). Dans une série de 80 échantillons de CSI, le Statut HER2, défini

par IHC a été trouvé surexprimé chez 41% des cas des CSI comparé à 19% des CSNI (19). En utilisant une technique quantitative par PCR, le statut HER2 a été trouvé non amplifié dans 34 échantillons de CSI (18% amplifications des cas) contre 108 échantillons CSNI (15% d'amplification) (22). Cependant quelques études ont révélé une amplification et une surexpression encore plus forte (100% des 22 échantillons CSI étaient positifs en IHC dans l'étude de Charpin 23). Le taux de surexpression le plus fréquemment trouvé était de 40 à 50 % (23, 24). (Tableau I)

Tableau I : Taux d'expression HER dans CSI.

Auteurs (année)	n°	Technique	Taux d'expression
Guerin 25 (1989)	80 CSI 37CSNI	IHC	19% CSNI 22% CSI
Charpin 26 (1992)	22 CSI	IHC	100%
Prost 108/20 (1994)	64 CSI 178 CSNI	IHC	36% 17%
Lerebours 28 (2002)	34 CSI 108 CSNI	PCR	18% 15%
Parton 29 (2004)	59 CSI	IHC+FISH	52%
Charaffe-Jauffret 30 (2004)	80	IHC	40-50%
Sawaki 24 (2006)	46	IHC	50%
Abréviations : CSLA, cancer du sein localement avancé ; CSI, cancer du sein inflammatoire ; IHC, immunohistochimie ; PCR, polymérase chaine réaction.			

La surexpression de l'EGFR a été observée plus fréquemment chez les CSI que les CSNI (25). Une récente série de 225 patientes portant sur des CSI et des CSLA a révélé que l'expression de l'EGFR est l'un des facteurs de mauvais pronostic indépendants, particulièrement lorsqu'il est coexprimé avec HER2 98/31. Ce résultat suggère le bénéfice de cibler EGFR /HER2.

c. Le gène suppresseur de tumeur (p53) :

La mutation du gène suppresseur de tumeur p53 est la mutation la plus fréquente des cancers du sein (37). 30% des cancers du sein ont un allèle p53 muté. Il a été démontré qu'en cas de progression, approximativement 60% de ces cancers du sein perdent l'allèle muté et gardent l'allèle sauvage (32). Dans l'étude de Faille (33) la mutation p53 a été trouvée chez 16 des 39 patients avec CSLA incluant majoritairement des CSI et la surexpression par IHC a été trouvée chez 11 des 14 cas étudiés. Dans une autre étude (52), une analyse multivariée de 27 CSI a conclu à une relation entre un taux élevé de p53 détecté dans le noyau et un pronostic défavorable. Pour corrélérer le statut p53 et le pronostic, l'analyse a été étendue à un groupe additionnel de 24 patientes traitées pour CSI qui ont été classées en fonction de leur statut p53 muté, du niveau de p53 ARNm et de l'expression protéique (16). Les patientes avec un gène p53 muté et une surexpression nucléaire de la protéine p53 avaient un risque 8,6 fois plus élevé de décès que les patientes qui n'avaient pas de mutation p53 ou de surexpression de cette protéine. Lorsqu'on combine ceci aux données sur le statut RE, le risque de décès augmente avec la négativité des récepteurs hormonaux. D'autres études ont également montré une association entre la mutation p53, des RH négatifs et de moins bons taux de réponse au traitement (33, 34).

#### d. Les marqueurs angiogéniques :

Une des principales caractéristiques du CSI, est l'intense vascularisation et la forte dissémination métastatique qui survient très tôt dans l'évolution du CSI. McCarthy a observé une augmentation significative de la densité micro-vasculaire intra tumorale lorsqu'il a quantifié les vaisseaux tumoraux de 45 patientes suivies pour des CSI et qu'il les a comparés à ceux de 22 patientes suivies pour des CSNI (35). Cette intense vascularisation peut être due à une hypoxie tumorale car une corrélation a été observée entre les marqueurs de l'hypoxie (Anhydrase carbonique IX) et la prolifération endothéliale dans un échantillon de 35 CSI comparé à 104 CSNI (36).

Une autre étude a confirmé une intense activité vasculaire chez les CSI et a montré par techniques RT PCR et IHC la présence d'une activité lympho-angiogénique (38). Ceci peut aider à expliquer le haut potentiel métastatique de cette maladie par voie hématogène et lymphatique. Ces deux voies peuvent être d'éventuelles cibles pour le traitement du CSI et des données préliminaires sur les modèles de xénogreffes de CSI suggèrent une inhibition de la croissance tumorale par blocage des voies VEGF et angiopoietine (39).

Basées sur ces observations, des études sont en cours avec des agents anti-VEGF associés à des chimiothérapies dans le traitement du CSI avec des résultats préliminaires qui semblent Prometteurs (40, 41).

#### e. Les E cadherines/Catenines :

L'E-cadherine est une protéine qui assure l'adhésion entre les cellules épithéliales et les actines du cytosquelette. La perte de leur expression contribue à augmenter le pouvoir prolifératif, invasif et métastatique des cellules du cancer du sein (42, 43) et a été trouvée comme corrélée à une dédifférenciation, à un haut grade histologique et à une diminution des taux de survie. Une étude comparative

de lignées cellulaires de CSI SUM149 et lignées cellulaires CSNI SUM102 a souligné le rôle des Ecadherines dans le CSI, et a aidé à comprendre le mécanisme de dissémination des cellules de CSI dans le système circulation notamment par les embolés tumoraux (44).

La surexpression des E-cadherines a été observée dans les modèles de xénogreffes de CSI MARY-X comparé à d'autres xénogreffes de CSNI (53). Cette surexpression a été étudiée en utilisant des anticorps anti E-cadherines en évaluant les embolés lymphovasculaires pulmonaires spontanément produits chez les animaux greffés MARY-X. In vivo, la taille et le nombre des embolés lymphatiques diminuent avec l'administration intraveineuse quotidienne d'anticorps anti E-cadherine. Une équipe marseillaise a confirmé que la surexpression des E-cadherines et de MUC1 fait partie de la signature moléculaire du CSI, ce mécanisme moléculaire de surexpression des E-cadherines et de dysfonctionnement de MUC1 peut aider la compréhension du mécanisme métastatique du CSI (9).

#### f. Les chémokines et récepteurs aux chémokines :

Dans une publication récente du MADCC (46), des analyses en IHC de récepteurs des chemokines les protéines CXCR4 et CCR7 a révélé une expression de 41% et 23% des 44 échantillons de CSI testés. Et une corrélation négative a été trouvée entre l'expression de récepteurs aux chémokines et les résultats cliniques (47). Ces données récentes ont montré un intérêt particulier car l'expression de CXCR4 dans les tumeurs primitives a été associée à un envahissement médullaire tumoral ou à des métastases hépatiques (48, 46) et fait partie des 54 gènes identifiés comme prédisposant à avoir des métastases pulmonaires (49). Ces récepteurs peuvent être la cible spécifique de thérapies ciblées et les résultats des inhibiteurs de CXCR4 utilisant des ARN ou des antiangiogéniques ont donné des résultats prometteurs sur la formation tumorale et les métastases chez la souris (50).

**BUT**

## L'objectif primaire est :

Évaluer l'intérêt de la chimiothérapie néo adjuvante dans la prise en charge du cancer du sein inflammatoire en matière de survie globale, de survie sans récurrence locorégionale et de survie sans progression métastatique

## Les Objectifs secondaires sont :

- § Etudier les caractéristiques épidémiologiques du cancer du sein inflammatoire au CHU Hassan II de Fès
- § Etudier les caractéristiques anatomopathologiques
- § Discuter les différents protocoles thérapeutiques.
- § Analyser les différents éléments pronostiques.

# MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective ayant colligé tous les cancers du sein inflammatoires non métastatiques suivis au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de FES entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 et le 31 décembre 2011

Les critères d'inclusion sont :

- Cancer du sein inflammatoire avec diagnostic histologique de cancer
- Caractère inflammatoire du cancer retenu sur les paramètres cliniques (Critères de l'AJCC)
- Cancer traité par chimiothérapie
- Absence de localisations secondaires à distance sur le bilan d'extension disponible

Les critères de non inclusion sont :

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

Une base de données Excel a été créée. Les informations enregistrées pour chaque patiente comprennent des données sociodémographiques, les caractéristiques cliniques, les marqueurs tumoraux, les caractéristiques histologiques, les stratégies thérapeutiques, les réponses thérapeutiques, la réponse clinique et histologique.

## 1- Les variables sociodémographiques :

L'âge, le sexe, les facteurs de risque particulièrement la recherche systématique d'antécédents carcinologiques familiaux, le statut hormonal: ménopausée qui est défini par une aménorrhée égale ou supérieure à 12 mois (recommandation NCCN 2011) ou non ménopausée.

## 2 – les caractéristiques cliniques :

Siège, le délai diagnostique, Stade TNM, atteinte ganglionnaire ...

## 3- Les marqueurs tumoraux :

Le taux du marqueur tumoral CA 15-3 a été noté.

## 4- les caractéristiques histologiques:

- Type histologique

Le type histologique a été regroupé en deux catégories: Carcinome canalaire infiltrant et Carcinome lobulaire.

- Grade SBR

Le grade est un élément important qui permet une stratification pronostique des cancers du sein. Le grade SBR modifié par Elston et Ellis (Nottingham) a été considéré dans notre étude.

## Grade SBR modifié par Eston et Ellis

1. Différenciation tubulo-glandulaire : Proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)	Score
> 75 % : Tumeur bien différenciée	1
10-75 % : Tumeur moyennement différenciée	2
< 10 % : Tumeur peu différenciée	3
2. Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie apprécié sur la population tumorale prédominante	
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléomorphisme modéré	2
Variations marquées de taille, de forme, avec nucléoles proéminents	3
3. Nombre de mitoses (à compter sur 10 champs au grossissement x 400 ; valeurs définies pour un champ de 0,48 mm de diamètre ; calibrage du microscope nécessaire pour des champs différents)	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
> 12 mitoses	3
AU TOTAL	
Grade I	3, 4, 5
Grade II	6, 7
Grade III	8, 9

- Les embolies tumorales vasculaires:

Correspond à la présence d'amas tumoraux dans les vaisseaux lymphatiques ou sanguins, Il s'agit d'un facteur de risque de rechute locorégionale (40). La présence d'embolies vasculaires et/ou lymphatiques a été cotée : oui/non.

- Caractéristiques immuno-histochimiques et FISH:

Les résultats de l'expression des récepteurs hormonaux (RH), sont exprimés en pourcentage et intensité moyenne de noyaux marqués. Les récepteurs hormonaux sont considérés positifs si les récepteurs oestrogéniques et/ou progestéroniques sont positifs. Ces récepteurs sont considérés négatifs si les deux récepteurs sont négatifs. Le seuil de positivité est fixé à 1% de cellules marquées (quelle que soit l'intensité du signal) selon les recommandations ASCO 2010.

Le statut HER 2 a été déterminé par l'immunohistochimie. Un complément par FISH a été réalisé pour les tumeurs scorées à 2 à l'étude IHC. Les tumeurs HER 2 score 3 et les tumeurs HER 2 score 2 avec FISH positive sont cotées HER2 positif. Les autres sont HER 2 négatif.

Score	Marquage
0	Absence de marquage ou marquage membranaire < 10% de cellules invasives
1+	Marquage membranaire faible et incomplet de > 10% des cellules invasives
2+	Marquage membranaire faible à modéré et complet de > 10% de cellules invasives
3+	Marquage membranaire fort et complet > 30% des cellules invasives

- Ki67 :

La protéine est exprimée dans le noyau au cours des différentes phases du cycle cellulaire (G1, S, G2 et M). Il permet de repérer les cellules non quiescentes inscrites dans le cycle de prolifération, mais non les mitoses stricto sensu. On compte les noyaux exprimant l'antigène; le résultat est exprimé en pourcentage et le seuil habituellement retenu est de 20%.

Bon marqueurs histologique pour apprécier la croissance des cellules tumorales. Le KI-67 évalue l'agressivité biologique des cellules tumorales.

Hauts niveaux de Ki-67=mauvais pronostic

## 5- les stratégies thérapeutiques :

- Traitement médical systémique:

Nous avons distingué trois types de traitement :

- La Chimiothérapie cytotoxique tout en précisant les différents types de protocoles administrés.
- L'hormonothérapie.
- La thérapie ciblée particulièrement le traitement par Trastuzumab

- Chirurgie

Type de chirurgie

Curage axillaire (étude de la pièce opératoire : nombre de ganglions examinés, le nombre de ganglions envahis)

- Radiothérapie
- Différentes associations

## 6- l'évaluation de la réponse thérapeutique:

- La réponse clinique à la chimiothérapie néoadjuvante a été évaluée selon les critères définis par l'UICC. La réponse tumorale a été évaluée cliniquement ou par imagerie (échographie ou mammographie). La réponse tumorale a été considérée complète lorsqu'il ne persistait ni tumeur palpable ni signe inflammatoire au niveau du sein, partielle lorsque la réduction de taille tumorale (mesure des deux plus grands diamètres perpendiculaires) était de plus de 50 %, mineure lorsque la réduction de taille était de moins de 50 %. La stabilité de la maladie a été définie par un non-changement des dimensions, et la progression de la maladie comme une augmentation de taille d'au moins 25 %
- L'évaluation de la réponse histologique pour les patientes qui ont bénéficié d'une mastectomie après chimiothérapie première a été considérée selon la classification de Sataloff.

### Classification de Sataloff. Réponse histopathologique au site primaire

T-A	Effet thérapeutique total ou pratiquement complet
T-B	Effet thérapeutique supérieur subjectivement à 50%
T-C	Moins de 50% d'effet thérapeutique, mais effet évident
T-D	Pas d'effet thérapeutique

### Classification de Sataloff. Réponse histopathologique ganglionnaire

N-A	Effet thérapeutique (défini par altérations microscopiques, fibrose, nécrose, infiltration myxoïde, hémorragie, dépôts d'hémosidérine, foyer de calcifications, histiocytes spumeux avec ou sans infiltrat inflammatoire polymorphe) total ou pratiquement complet
N-B	Pas de métastase, pas d'effet thérapeutique
N-C	Aspect d'effet thérapeutique, mais présence de métastase
N-D	Métastases viables, pas d'effet thérapeutique

## 7- Evaluation des survies :

Nous avons évalué dans cette série de cas, La survie sans progression (SSP), la survie sans rechute locorégionale et la survie globale.

- La survie sans progression est définie par la durée s'étalant du diagnostic de la maladie à la date de la récurrence.
- La survie sans rechute locorégionale est définie par la durée s'étalant du diagnostic de la maladie à la date de la récurrence locorégionale.
- La survie globale est définie par la durée s'étalant du diagnostic de la maladie à la date du décès.

# RESULTAT

## I- Les caractéristiques de la population de l'étude :

### 1- Les caractéristiques épidémiologiques :

Entre le premier janvier 2007 et le 31 décembre 2011, 1775 patientes ont été diagnostiquées pour cancer du sein au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de FES soit 33% de l'ensemble des cas enregistrés.

41 patientes (2.25%) d'entre elles ont été traitées avec intention curative pour un CSI inaugural non métastatique d'emblée.

### 2- Caractéristiques cliniques et paracliniques:

L'âge médian au moment du diagnostic est de 44 ans (extrême : 24-65ans). 10 patientes étaient ménopausées (24%) et 31 patientes étaient non ménopausées (76%) (Fig1).

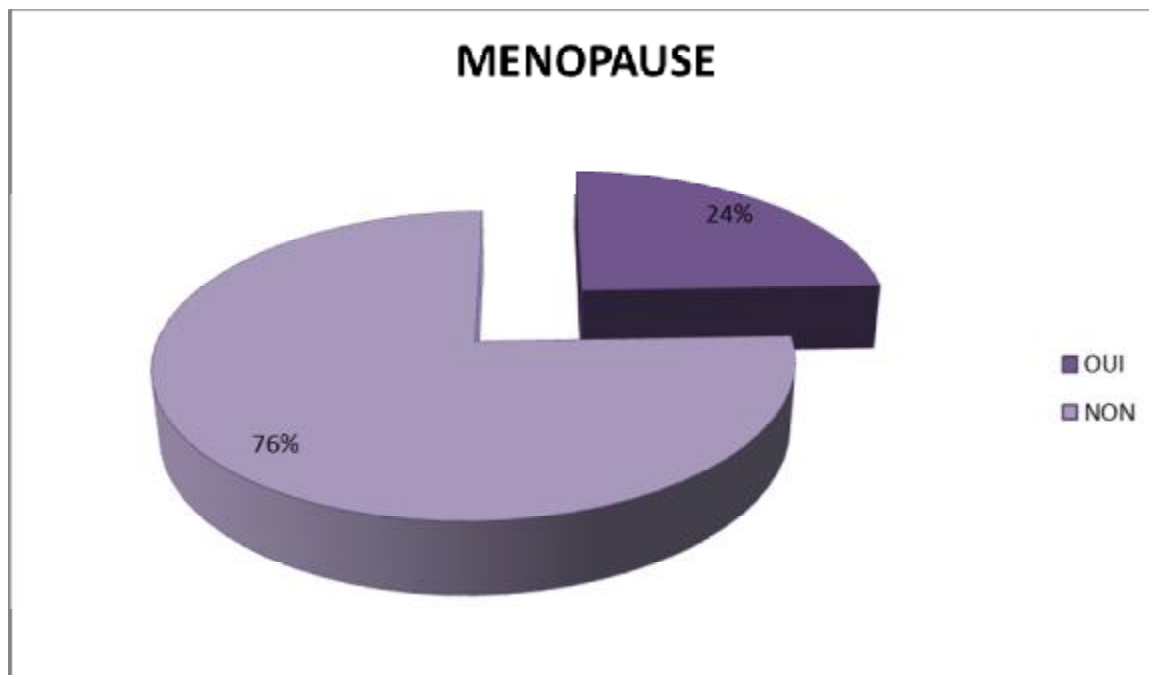


Fig1 : Répartition des patientes selon le statut ménopausique

5 patientes (12%) avaient un antécédent de cancer du sein de premier degré.

La multiparité était observée chez 13 patientes (31%) et la notion de contraception orale chez 14 patientes (34%)

En ce qui concerne la localisation de la tumeur, 24 cancers ont été retrouvés au niveau du sein droit (58%) et 17 au niveau du sein gauche (42%). Une de nos patientes avait un cancer inflammatoire du sein bilatéral.

Le délai diagnostique médian était de 4 mois (1 - 6 mois).

La majorité des patientes ont un statut ganglionnaire clinique positif, estimé à 66% avec : 14 cas N0, 16 cas N1, 7 cas N2 et 4 cas N3

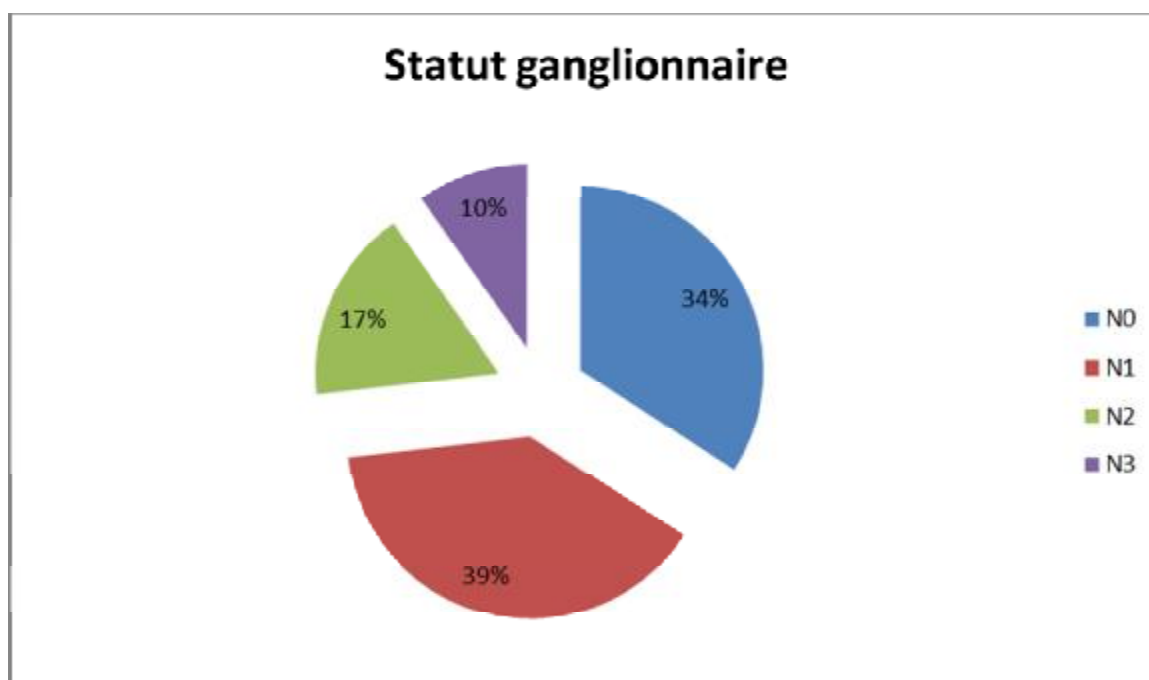


Fig2 : répartition des patientes selon le statut ganglionnaire

Le bilan d'extension (Radiographie thoracique et échographie abdominopelvienne) a été pratiqué chez toutes les patientes, la scintigraphie osseuse chez 44%, et la TDM TAP chez 20%

### 3- Caractéristiques anatomopathologiques :

#### a) Caractéristiques histologiques :

En termes de type histologique, les carcinomes canaux infiltrants prédominent largement : 80%

Le carcinome lobulaire a été observé chez 6 patientes (15%)

Le carcinome médullaire et l'adénocarcinome mucineux ont été également retrouvés

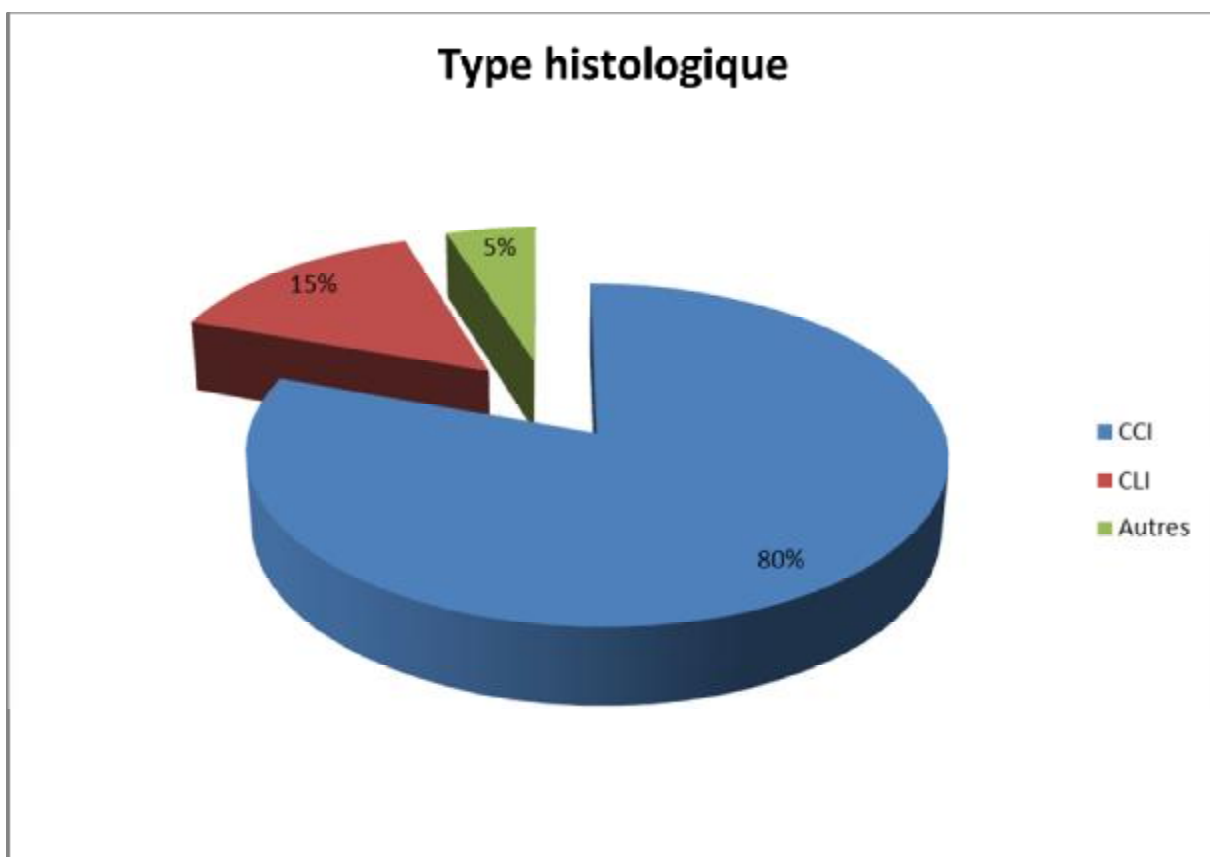


Fig3 : Répartition des patientes selon le type histologique

La quasi-totalité des tumeurs sont de mauvais pronostic, avec grade SBR II dans 22 cas, grade SBR III dans 18 cas et grade SBR I dans un seul cas.

Les embolies vasculaires étaient présents dans 16 cas (39%)

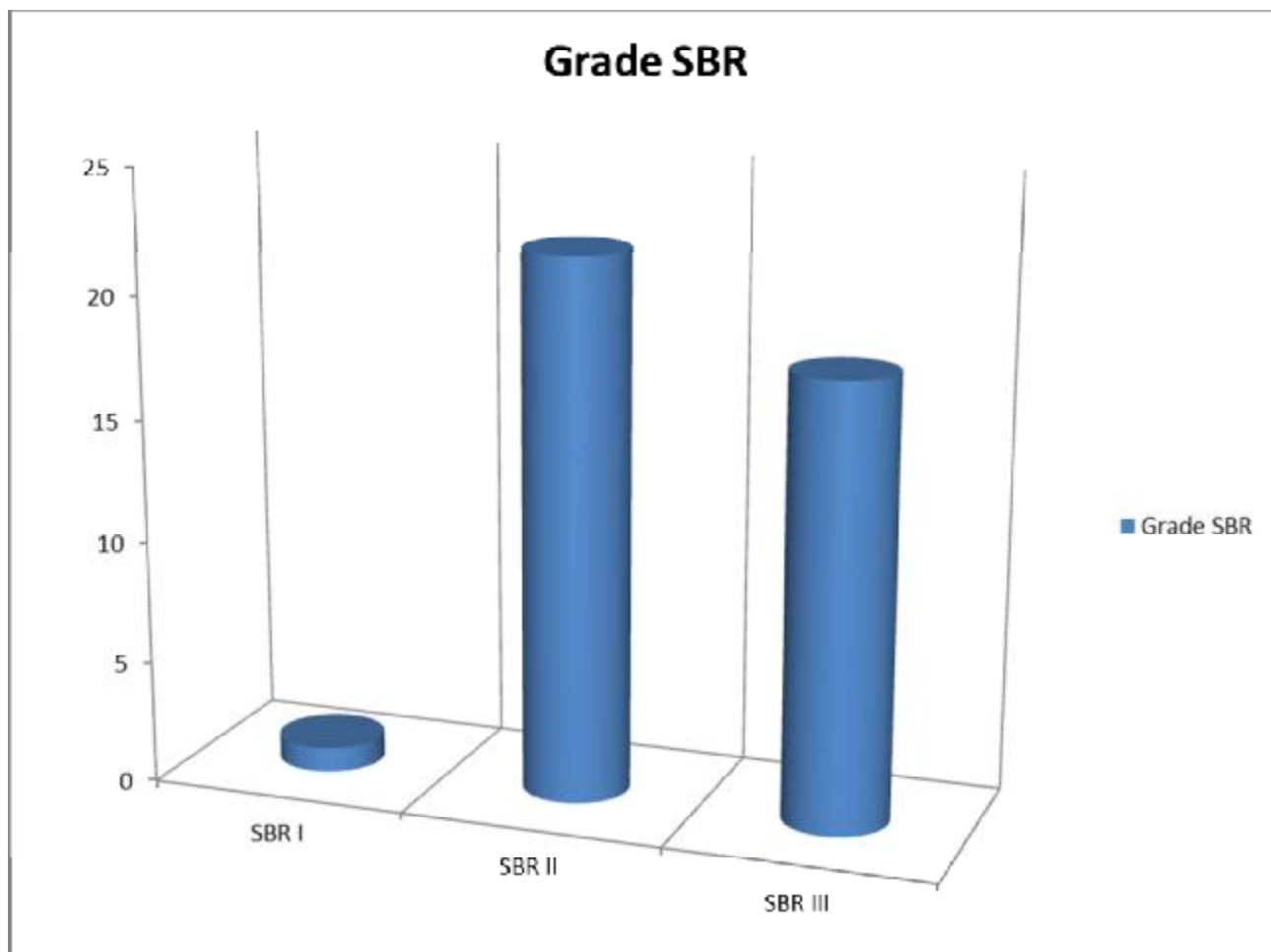


Fig 4 : Répartition des patientes selon le grading histopronostic de SBR

b) Caractéristiques Immuno histochimiques :

Toutes les tumeurs ont été étudiées pour l'expression des récepteurs hormonaux (RH). Les récepteurs hormonaux étaient positifs chez 30 patientes (81.8%), négatifs chez 11 patientes (18.2%).

L'HER2 étaient positifs chez 10 patientes (25%) (Déterminé par FISH chez 2 patientes), négatifs chez 29 patientes (70%) et indéterminés chez 2 patientes.

4 patientes étaient triples négatifs (9.7%).

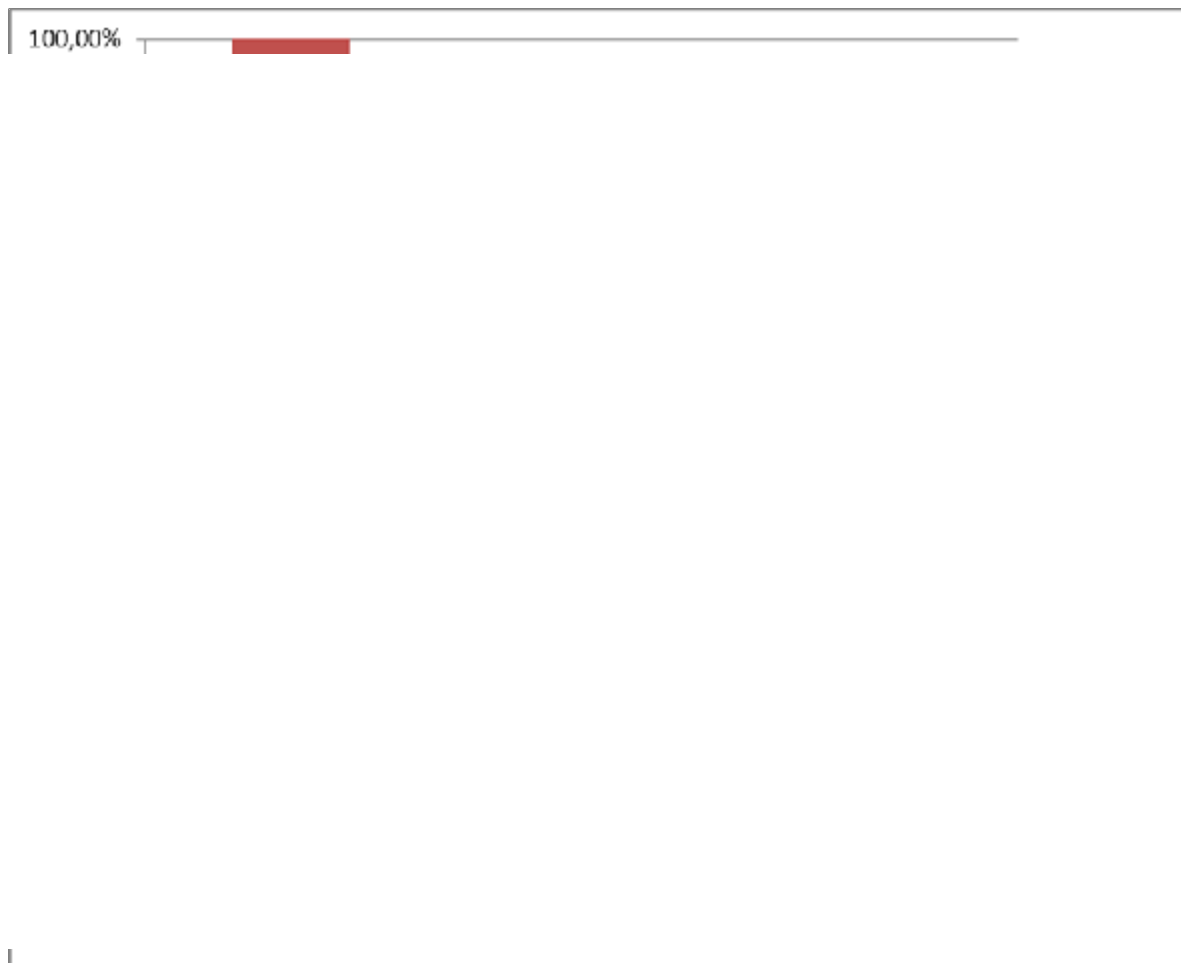


Fig 5 : Répartition des patientes selon les caractéristiques immuno histochimiques

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

## 4- Données thérapeutiques

### a) Stratégies thérapeutiques :

Dans notre série, 28 patientes (70%) ont bénéficié du traitement comportant une chimiothérapie première (+/- trastuzumab), suivie d'un traitement locorégional (chirurgie et radiothérapie).

Pour les patientes HER2 positif le trastuzumab a été poursuivie après le traitement locorégional avec une durée totale de 52 semaines

L'hormonothérapie n'a été indiquée que chez les patientes ayant des récepteurs hormonaux positifs.

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

Tableau 2 : les protocoles thérapeutiques utilisés dans notre série.

Protocole	Composition	Nombre de patientes
AC60	Adriamycine 60mg/m <sup>2</sup> Cyclophosphamide 600mg/m <sup>2</sup> Toutes les 3semaines Pendant 3 à 6 cycles	12
FEC100	5FU 500mg/m <sup>2</sup> Epirubicine 100mg/m <sup>2</sup> Cyclophosphamide 500mg/m <sup>2</sup> Toutes les 3semaines Pendant 3cycles	2
FEC100 + Docetaxel	3à4 cures de FEC100 Suivie de Docetaxel 100mg/m <sup>2</sup> Toutes les 3semaines (3à4cures)	14
AC60 + Docetaxel	3à 4 cures d'AC60 Suivie de 3 à 4cures de docetaxel	2
FEC100 + Docetaxel + Trastuzumab	3cures de FEC100 Suivie de Docetaxel en concomitant au trasuzumab	5
AC60 + Docetaxel + Trastuzumab	3cures de FEC100 Suivie de Docetaxel en concomitant au Trastuzumab	2

b) Résultat en termes de réponse :

Toutes les patientes ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante (83%) ont pu être évaluées. La réponse était évaluée sur l'examen clinique, prenant en compte les signes inflammatoires, le volume tumoral et l'état ganglionnaire.

17% de nos patientes ont été perdus de vue.

La réponse tumorale a été classée selon les critères de RECIST

Tableau 3 : Réponse tumorale selon les critères de RECIST

Réponse clinique complète	3 Patientes (8.8%)
Réponse partielle	22 Patientes (64.7)
Réponse mineurs	4 Patientes (11.7%)
Stabilisation	1 Patiente (3%)
Progression	4 Patientes (11.7%)

c) Le traitement locorégional :

Le traitement locorégional a été préconisé chez 30 patientes après une chimiothérapie néoadjuvante. Il est basé sur la chirurgie et la radiothérapie.

La chirurgie a été préconisée chez toutes les patientes, la méthode chirurgicale utilisée était une intervention de type patey.

Parmi ces patientes opérées, 25 patientes (83%) ont eu une chirurgie première suivie de radiothérapie et 5 patientes (17%) ont eu des mastectomies sans radiothérapie en raison d'une évolution métastatique après l'intervention chirurgicale.

d) La réponse histologique :

Sur les 30 patientes opérées la réponse histologique était disponible chez 23 patientes et a été considérée selon la classification de Sataloff.



Fig 6 : La réponse histologique selon la classification de Sataloff

- Après un délai médian de suivi de 2ans et demi, le taux de survie sans progression et de survie Globale à 2ans est respectivement de 76% et 94%.

# ANALYSE ET DISCUSSION

## A. Epidémiologie

### 1. Incidence et données sur la survie :

L'épidémiologie du CSI a suscité l'intérêt d'un grand nombre d'épidémiologistes, mais cette recherche épidémiologique a été handicapée par le manque d'une définition unanime et le nombre relativement faible des patientes disponibles pour les investigations mono centriques.

Il existe quatre grandes études épidémiologiques sur le CSI (54, 55, 56, 57, 58). Leurs conclusions sont :

- Le CSI est une forme relativement rare (seulement 2,5% de tous les cancers du sein aux Etats Unis) avec une incidence relative aux CSNI et CSLA cependant en augmentation.
- Ils surviennent à un âge plus précoce que le CSNI.
- Leur incidence est plus élevée chez les femmes noires que chez les blanches.

Ces études diffèrent en termes de :

Ø Période d'inclusion : allant de 1975-1992 (56) pour l'étude de Chang à 1988-2000 pour celle de Hance (55).

Ø Bases de données : SEER pour Hance, Levine et Chang, et the North American Association of Central Cancer Registries (NAACCR) pour Wingo.

Ø Critères d'inclusion avec pour Hance et Levine une sélection des patientes sur des critères cliniques et pathologiques, alors que pour Chang et Wingo elle se faisait uniquement sur une définition pathologique du CSI.

- Entre 1975-1977 et 1990-1992:

L'incidence du CSI a doublé, augmentant chez les femmes blanches nord-américaine de 0,3 à 0,7 cas pour 100.000 personnes/an et parmi les noires américaines de 0.6 à 1.1 cas pour 100.000 personnes/an, ce doublement de

l'incidence est plus important que celui observé pour les CSNI dans la même période (27% chez les femmes noires, 25% chez les femmes blanches).

Les patientes avec CSI sont significativement plus jeunes au moment du diagnostic que les patientes avec CSNI. Parmi les patientes avec CSI et CSNI, les patientes noires sont plus jeunes que les patientes blanches; chez les femmes blanches la moyenne d'âge est de 57ans (62 ans pour les CSNI,  $p=0,0001$ ), et chez les femmes noires 52 ans (57 ans pour les CSNI,  $p=0,0003$ ).

La survie globale est significativement plus mauvaise avec CSI qu'avec CSNI, mais il existe une augmentation de la survie avec le temps. La survie à 3 ans a augmenté entre 1975-1979 et 1988-1992, passant de 32% à 42% pour les CSI ( $p=0,0001$ ) et de 80% à 85% pour les CSNI ( $p=0,0001$ ) (56).

- Entre 1988-1990 et 1997-1999 :

Le taux d'incidence du CSI (pour 100000 femme/an) a augmenté, passant de 2.0 à 2.5 ( $p < 0.001$ ), alors que le taux d'incidence du CSLA a baissé de 2,5 à 2,0 ( $p = 0,0025$ ),

Tout comme celui des autres CSNI (108 à 101,  $p= 0,0084$ ), l'incidence chez les femmes noires reste plus élevée que chez les femmes blanches 3.1 vs 2.2.

La survie est significativement plus mauvaise que celle des patientes avec des CSNI ou CSLA ( $p < 0,01$ ), la médiane de survie des patientes avec CSI, 2,9 ans, est significativement plus courte que celles des CSLA (6,4 ans,  $p < 0,0001$ ) et des CSNI ( $> 10$ ans,  $p < 0,0001$ ). Les femmes noires avec CSI ou CSLA ont une survie moins bonne que les femmes blanches avec CSI ou CSLA. Wingo et coll.(146) ont noté que les femmes hispaniques avaient une incidence à un âge encore plus jeune (50,5 ans) que les femmes noires (55,2 ans) et que les femmes blanches (58,01).

Les 4 études s'accordent sur l'augmentation ces dernières années des taux de survie qu'elles attribuent aux importantes avancées dans le traitement systémique et à la généralisation de l'approche multimodale du traitement (55, 54).

## 2. Facteurs de risque :

Beaucoup de caractéristiques du CSI ont été étudiées (59), mais seulement quelques une seulement ont été retenues :

-L'IMC a été reporté comme facteur de risque de CSI aussi bien chez les femmes ménopausées que pré ménopausées (60).

-La première grossesse précoce a été évoquée dans la série de patientes tunisiennes rapportées par Murali et coll. (61) où sur 15 patientes pré ménopausées, 14 avaient eu leur premier enfant avant l'âge de 18 ans. Levine et coll. avaient comparé les résultats de 116 patientes traitées pour des cancers du sein agressifs, 99 pour des cancers du sein non agressifs et 135 pour des CSI et trouvait que les patientes avec CSI et CSNI agressif avaient plus souvent leur premier enfant avant l'âge de 20 ans (61) , cette notion a également été trouvée par Chang et coll.(60) qui a comparé 68 patientes CSI à 143 patientes CSNI et à 134 patientes traitées pour maladies cancéreuses dans d'autres sites, et trouvait un âge plus précoce de la première grossesse chez les CSI ; bien que cette différence n'était pas statistiquement significative.

Les autres données sur les facteurs de risques restent assez controversées notamment celles concernant la grossesse et l'allaitement qui d'après des études anciennes semblaient liées aux CSI (62), cependant, Taylor et Meltzer (63) ont trouvé que seule une patiente sur 38 avait développé la maladie pendant sa grossesse, et dans la série de Haagensen (63), il y en avait seulement 4 cas sur 89 cas en situation de grossesse ou d'allaitement. Ceci a été également confirmé en 1985 par Levine (54).

- Dans notre série :

La fréquence du cancer du sein inflammatoire est de 2.25% Avec un âge moyen de survenue de 44ans. En comparaison avec les données de la littérature, l'âge moyen est proche de la cinquantaine dans la majorité des séries publiées.

Les femmes en activités génitale représentent 76% de nos patientes contre 24% des patientes en ménopause.

A noter que 69% de nos patientes sont des nullipares ce qui est concordants aux données de la littérature.

## B- Diagnostic

### 1. Définition clinique :

La définition la plus couramment utilisée est celle de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) qui décrit le cancer du sein inflammatoire (CSI) comme une entité clinicopathologique caractérisée par un érythème diffus associé à un œdème (aspect en peau d'orange), souvent sans masse palpable sous-jacente 57/64. Dans sa forme typique, le sein tumoral est gros, lourd, tendu, chaud, érythémateux, douloureux ou pas et la palpation gênée par l'œdème cutané peut ne pas individualiser de tumeur.

Les signes inflammatoires et tumoraux apparaissent et progressent habituellement rapidement, la durée médiane des symptômes avant le diagnostic est de 2,5 mois dans les séries rapportées dont celle de Haagensen (65).

### 2. Diagnostic clinique :

Repose sur un faisceau d'arguments cliniques :

- § Apparence clinique de la tumeur
- § Histoire de la maladie
- § Examen physique
- § Histologie

#### a) Aspect clinique :

##### ▼ Erythème cutané :

- § Signe précoce++
- § Couleur : rose >> rouge foncé / violet
- § Diffusion a tout le sein > 1/3+++
- § Sensation de chaleur

- ✓ Augmentation du volume
  - § Rapidité + Volume x2 à 3 en quelques semaines
  - § Critère de diagnostic différentiel LABC négligé + envahissement cutané.
- ✓ Œdème : Aspect de peau d'orange
  - § Blocage tumoral des vx lymphatiques
- ✓ Autres signes
  - § Induration généralisée de tt le sein
  - § Douleur inconstante
- ✓ Critères de Haagensen 1956 + + +
  - Ø Atteinte rapide du sein
  - Ø Biopsie : carcinome
  - Ø Induration généralisée avec ou sans masse palpable
  - Ø Erythème au moins (> 1/3 du sein) + +
  - Ø Signes +/- associés
    - § Chaleur
    - § Œdème cutané
    - § Peau d'orange
    - § Douleurs et tension du sein
    - § Rétraction mammaire
    - § Lourdeur du sein

b) Histoire de la maladie

- ✓ Installation rapide des symptômes cliniques : Quelques semaines / mois (<2-3 mois)
- ✓ Évolution rapide
- ✓ Age jeune : 25% des CSI < 50 ans
- ✓ Pas un vrai processus inflammatoire : Pas de fièvre, pas de douleurs, Pas PNN

c) Examen clinique :

✓ Masse non palpable : 1/3 des cas seulement (pas de masse palpable)

✓ Tumeur mal identifiée noyée dans l'œdème

✓ Envahissement ganglionnaire ++

Ø Axillaire / sus-claviculaire : 55-85%

§ Adénopathie fixée homolatérale axillaire N2

✓ Autres signes d'examen :

Ø Rétraction mammaire++

Ø Croûtes



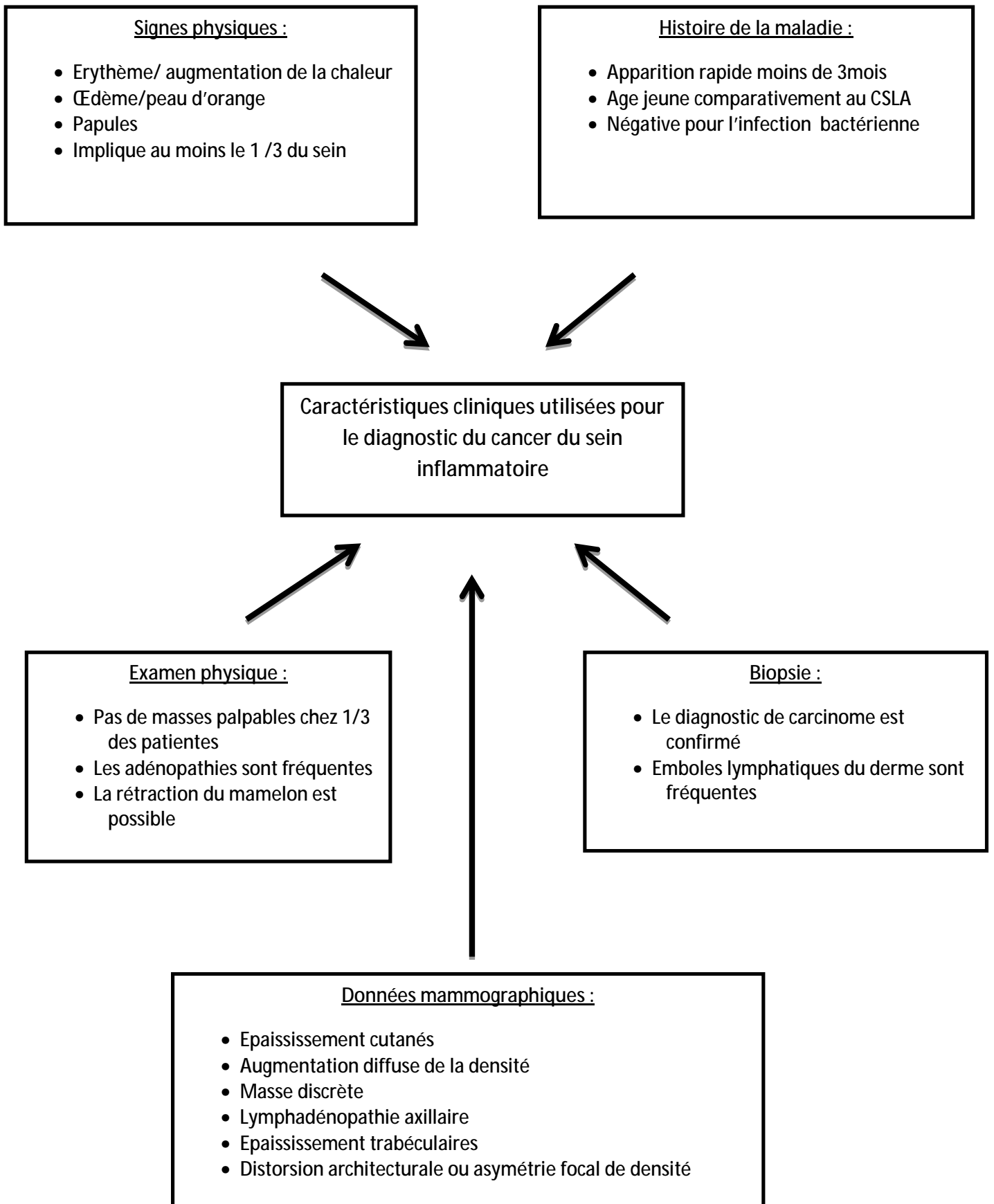
Fig.7. Erythème impliquant plus des 2/3 du sein (175)



Fig 7 : Elargissement marqué du sein droit avec érythème de la peau sus-jacente affectant plus du tiers du sein. (175)



Fig.8 : Aspect clinique d'un cancer du sein inflammatoire associant un érythème péri-aréolaire avec épaissement cutané, une augmentation du volume mammaire et une rétraction mamelonnaire. (175)



**Fig.9.** Les caractéristiques cliniques communes utilisées dans le diagnostic du cancer du sein inflammatoire



Fig 10 : Elargissement marqué du sein droit avec érythème diffus affectant la totalité du sein.

*(J.M. Walshe and S.M. Swain / Clinical Aspects of Inflammatory Breast Cancer)*



Fig.11 : Elargissement marqué du sein présentant des signes cliniques de peau d'orange et une rétraction du mamelon.

*(J.M. Walshe and S.M. Swain / Clinical Aspects of Inflammatory Breast Cancer)*

L'analyse des signes cliniques de nos patientes montre qu'un nodule du sein a été retrouvé chez 63% des cas contrairement aux différentes séries, où elles ont remarqué que l'absence d'une masse tumorale est fréquente. Dans une série menée par Hangensen, à propos de 89 cas de cancer inflammatoire du sein, un nodule n'a été retrouvé que chez 50% des cas (41/66).

Le délai diagnostique médian était de 4 mois (1 - 6 mois).

60% des cancers ont été retrouvés du côté droit contrairement aux données de la littérature où on note une prédilection pour le sein Gauche.

Les données concernant le statut ganglionnaire initial sont comparables à celle retrouvées dans la littérature où on note un taux d'envahissement ganglionnaire très important (66%).

### 3. CLASSIFICATION :

Le CSI est classé T4d, selon la classification TNM depuis 1988. Dans la dernière et septième édition de l'AJCC il est classé IIIB, IIIC, ou encore IV fonction du statut ganglionnaire et de la présence ou pas de localisation à distance.

### 3-1 Classification TNM (UICC 1977, révisée en 2002) (67)

#### Tumeur primitive (T)

TX : La tumeur primitive ne peut pas être évaluée.
TO: La tumeur primitive n'est pas palpable.
Tis : Carcinome in situ.
• Tis (DCIS) : Carcinome canalaire in situ.
• Tis (LCIS) : Carcinome lobulaire in situ.
• Tis (Paget) : Maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente.
À noter : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur.
T1 : Tumeur à 2 cm dans sa plus grande dimension.
• T1mic : Micro-invasion à 1 mm dans sa plus grande dimension.
• T1a : Tumeur > 1 mm et 5 mm dans sa plus grande dimension.
• T1b : Tumeur > 5 mm et à 1 cm dans sa plus grande dimension.
• T1c : Tumeur > 1 cm et à 2 cm dans sa plus grande dimension.
T2 : Tumeur supérieure à 2 cm et à 5 cm dans sa plus grande dimension
T3 : Tumeur supérieure à 5 cm dans sa plus grande dimension.
T4 : Tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b), comme précisé ci-après:
• T4a : Extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral.
• T4b : Œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein.
• T4c : T4a + T4b.
• T4d : Cancer inflammatoire

---

## Ganglions lymphatiques régionaux (N)

Un ganglion de la CMI est considéré comme suspect quand il peut être diagnostiqué par l'examen clinique ou par l'imagerie, à l'exclusion de la lymphoscintigraphie.

NX : Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués (par exemple déjà enlevés chirurgicalement).

N0 : Absence de ganglion lymphatique régional suspect.

N1 : Ganglions axillaires homolatéraux suspects qui restent mobiles.

N2 : Ganglions axillaires homolatéraux suspects, fixés entre eux ou à d'autres structures ou ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence de ganglion axillaire suspect.

- N2a : Ganglions axillaires homolatéraux suspects, fixés entre eux ou à d'autres structures.

- N2b : Ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence de ganglion axillaire suspect.

N3 : Ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) homolatéraux suspects ou ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, avec ganglions axillaires suspects ou ganglions sus-claviculaires homolatéraux suspects avec ou sans ganglion axillaire ou mammaire interne suspect.

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

- N3b : Ganglions mammaires internes homolatéraux suspects et ganglions axillaires suspects.

- N3c : Ganglions sus-claviculaires homolatéraux suspects.

---

## Métastases à distance (M)

MX : Les métastases à distance ne peuvent pas être précisées.

M0 : Absence de métastase à distance.

M1 : Présence de métastases à distance.

Tableau4: Classification par stade

0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
IIB	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
IIIB	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
IIIC	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
	Tous	N3	M0
IV	Tous	Tous N	M1

### 3-2 Poussée évolutive.

En France, la notion de poussée évolutive (PEV) est la base de la classification proposée par l'Institut Gustave Roussy depuis 1959 (68). Le CSI est inclus dans les catégories PEV 2 ou PEV3 qui diffèrent du TNM en incluant les caractéristiques de croissance tumorale et les signes inflammatoires. En raison du caractère subjectif de la PEV1, seules les tumeurs PEV2 et PEV3 sont considérées comme des tumeurs inflammatoires.

Cette classification n'est pas admise par tous, notamment, elle n'est pas reconnue par les Anglo-Saxons.

• PEV0: Absence.
• PEV1: Diamètre de la tumeur a doublé dans les six derniers mois.
• PEV2: inflammation d'au moins un tiers du sein (œdème cutané péri tumoral, érythème, chaleur locale, empâtement de l'ADP axillaire...)
• PEV3: Le sein est totalement inflammatoire, véritablement pris en masse évoquant le tableau classique de la mastite aiguë carcinomateuse

### 4. Imagerie :

Le diagnostic du cancer du sein inflammatoire est essentiellement clinique et histologique, néanmoins, l'imagerie a sa place dans la prise en charge de cette pathologie mammaire, notamment pour exclure les diagnostics différentiels, caractériser les lésions intra mammaires de façon notamment à guider les prélèvements, et évaluer l'extension locorégionale.

#### 4-1 Mammographie :

Le premier examen à réaliser chez une patiente présentant un sein inflammatoire. Celle-ci va dans un certain nombre de cas permettre d'apporter des informations essentielles sur le sein concerné mais aussi et surtout sur le sein controlatéral. En effet même si le taux de bilatéralité est relativement débattu, on estime que le taux de cancer dans le sein controlatéral est de l'ordre de 0,9 à 4% (69).

La mammographie, dans un contexte de syndrome inflammatoire aigu du sein, peut-être de réalisation difficile voire impossible, compte tenu des douleurs occasionnées et des difficultés de compression. Dans ces rares situations d'impossibilité technique, on veillera néanmoins à réaliser au minimum la mammographie du sein controlatéral.

La sémiologie des anomalies mammographiques dans ce contexte a été largement décrite dans la littérature, le signe le plus fréquent consistant en un épaissement cutané, retrouvé dans 84% des cas dans l'étude de Gunhanbilgen (69). Cet épaissement, souvent plus marqué dans le cas de petits volumes mammaires, prédominerait initialement dans la région aréolaire inférieure avant de s'étendre rapidement à l'ensemble de l'enveloppe cutanée. Il serait lié, comme la plupart des phénomènes visibles à l'imagerie, à une obstruction d'origine tumorale des lymphatiques, à l'origine d'un défaut de drainage, notamment de la peau (70). Le second signe le plus fréquent consiste en un épaissement trabéculaire, noté dans 81% des cas et ayant la même origine histologique que l'épaississement cutané (71). Il existe par ailleurs fréquemment une augmentation globale de la densité du sein, en rapport avec l'œdème intramammaire, cette augmentation de densité pouvant perturber la lecture mammographique et notamment la recherche de masse sous-jacentes. Cette augmentation globale de la densité est notée dans 93,5% des cas dans l'étude de Tardivon (72). En revanche contrairement à ce que signalait

Dershaw dans son étude datant de 1994 (73), une masse intramammaire n'est en fait nettement retrouvée que dans 16% des cas d'après l'étude de Gunhan-Bilgen, les lésions ne se manifestant le plus souvent que par une asymétrie focale de densité (61%des cas). Les distorsions architecturales sont plus rares et l'augmentation globale de la densité mammaire reste isolée dans 37%des cas. Des microcalcifications sont notées dans 56% des cas environ, ce qui distingue nettement cette pathologie du cancer localement avancée, bien plus fréquemment associé à des lésions de carcinome intra canalaire étendu. Il existe dans la littérature une très grande hétérogénéité des résultats concernant les taux de masses et de micro calcifications identifiées dans ce contexte inflammatoire (71), certaines études anciennes ne faisant pas la distinction entre le cancer «primitivement» inflammatoire et le cancer négligé, secondairement inflammatoire, qui, lui, se manifeste bien plus fréquemment par une masse et des calcifications. Les microcalcifications du cancer inflammatoire peuvent prendre des aspects très différents, avec, dans 10% des cas environ une distribution diffuse de micro calcifications de type bénin. Elles sont néanmoins, lorsqu'elles sont présentes, le plus souvent de type ACR4, voire5 (71). Un autre signe fréquemment noté consiste en une rétraction mamelonnaire, visible dans 43% des cas sur la mammographie(71), ce qui est tout à fait concordant avec le taux retrouvé de rétraction mamelonnaire clinique. Enfin, la mammographie permet dans 24% des cas environ la visualisation d'adénomégalies axillaires.

Quoi qu'il en soit, et d'après Yang, la mammographie demeure la technique la moins sensible, aussi bien pour la recherche d'une lésion multifocales et multicentriques (74).

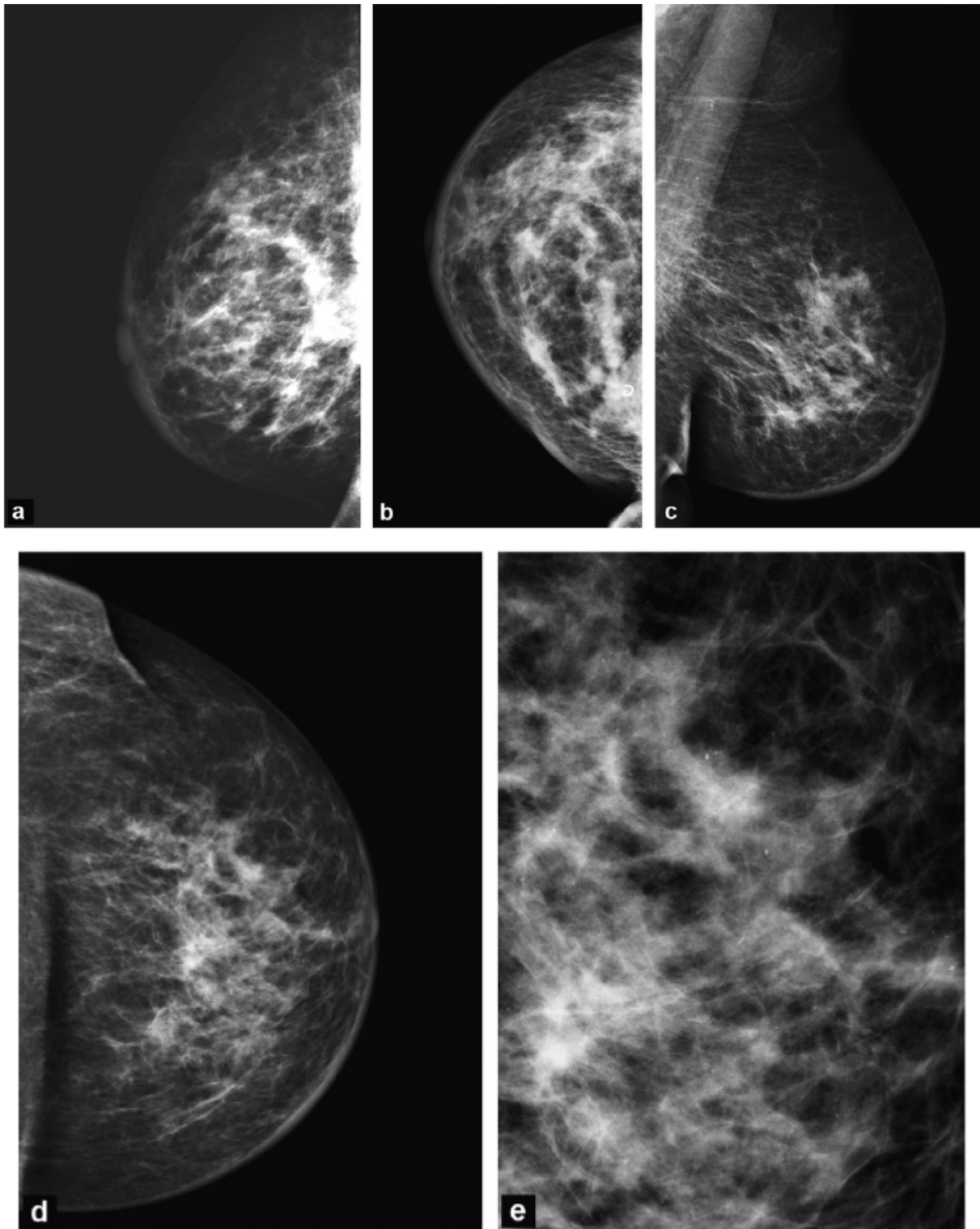


Fig.6. Aspect mammographique du cancer du sein inflammatoire : a et b : incidence oblique (a) et de face (b) montrant un épaissement cutané circonférentiel, un épaissement trabéculaire, une augmentation globale de la densité du sein et plusieurs images de masses mal définies dont une supéro-interne (avec coil). On note également une rétraction mamelonnaire ; c, d et : incidence oblique (c), de face (d) et cliché agrandi de face d'une autre patiente montrant un épaissement cutané prédominant en péri-aréolaire, avec augmentation globale de la densité du sein sans masse très nette. Sur le cliché en agrandissement (e), on note des microcalcifications polymorphes diffuses.

#### 4-2 Echographie :

Si l'intérêt de l'échographie en cancérologie mammaire se résume souvent à la recherche de cibles en vue de prélèvements, plusieurs études montrent qu'une échographie détaillée, bilatérale et incluant les aires ganglionnaires peut permettre d'apporter bien des informations supplémentaires. En effet, l'étude à la sonde haute fréquence de la peau elle-même, peut permettre d'authentifier l'épaississement cutané dans 95% des cas, ce qui est supérieur à la sensibilité de la mammographie (70). Cela peut être essentiel, notamment lorsque la mammographie est considérée comme normale ou qu'elle n'est pas réalisable. Si certaines études ont tenté de déterminer l'épaisseur normale de la peau (69), c'est finalement l'épaisseur cutanée du sein controlatéral qui sert le plus souvent de référence. Le second signe échographique essentiel consiste en une augmentation globale de l'échogénicité du parenchyme mammaire, en rapport avec l'œdème et l'épaississement des ligaments de Cooper. Ces deux signes sont retrouvés dans 96% des cas de cancers inflammatoires d'après Gunhanbilgen. L'échographie permet bien entendu de détecter des masses, et cela dans 80% des cas, les lésions étant parfois multifocales ou multicentriques. Les taux de multifocalité et de multicentricité à l'échographie sont très variables dans la littérature, allant de 8% pour Gunhan-Bilgen (69) à 62% pour Yang (74). Dans certaines situations, alors qu'il n'est pas identifié de véritable masse, on note des zones isolées d'atténuation, qu'il faudra savoir identifier et biopsier (69). D'autres signes moins déterminants peuvent être mis en évidence comme une dilatation des vaisseaux et des lymphatiques dans 68% des cas ou comme une atteinte du pectoral. Enfin une des informations essentielles apportées par l'échographie consiste en une analyse performante des aires ganglionnaires, non seulement axillaires mais également sus-et sous-claviculaires voire mammaires internes. D'après Yang, il existerait une atteinte ganglionnaire échographique (augmentation de volume des ganglions, aspect très hypo-échogène, perte du hile

graisseux) dans 93% des cas au niveau axillaire et dans 50% des cas dans les autres aires suscitées. Cette détection échographique est bien entendu plus sensible que l'examen clinique qui ne détecterait d'atteinte ganglionnaire que dans 68% des cas (69). La détection préthérapeutique de ces adénomégalies, plus ou moins couplée à des cytoponctions, peut bien sûr apporter des informations essentielles au clinicien pour le staging initial de la pathologie mammaire et afin d'envisager le traitement adéquat, notamment en ce qui concerne l'étendue de la radiothérapie de clôture. Enfin, notons que l'analyse échographique détaillée pré thérapeutique va servir de référence pour les contrôles ultérieurs, per- et post-chimiothérapie

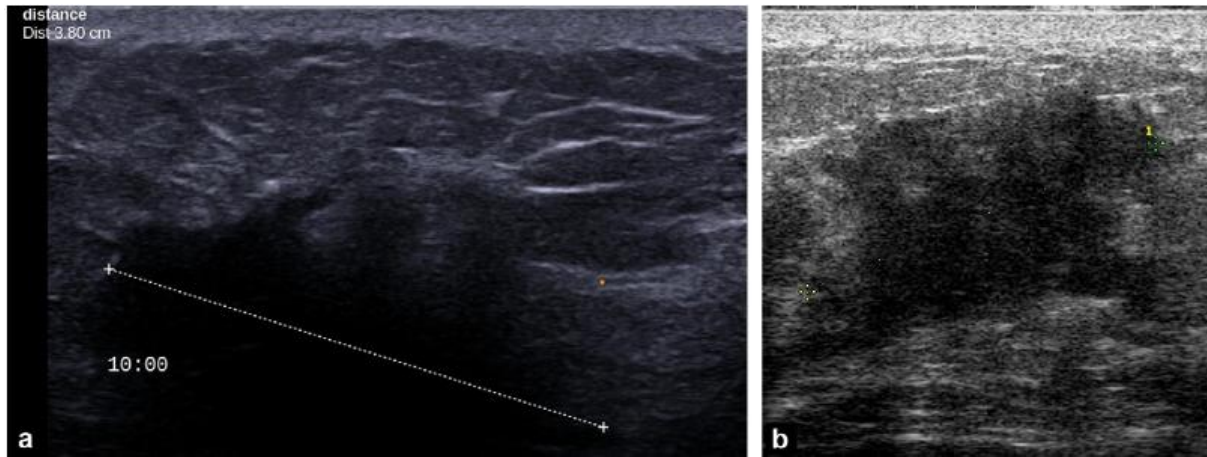


Fig.7 : aspect échographique du sein inflammatoire : a : épaissement cutané marqué avec hyperéchogénéité globale du sein et volumineuse masse spiculée profonde ; b : plage atténuante mal limitée associée à un épaissement cutané.

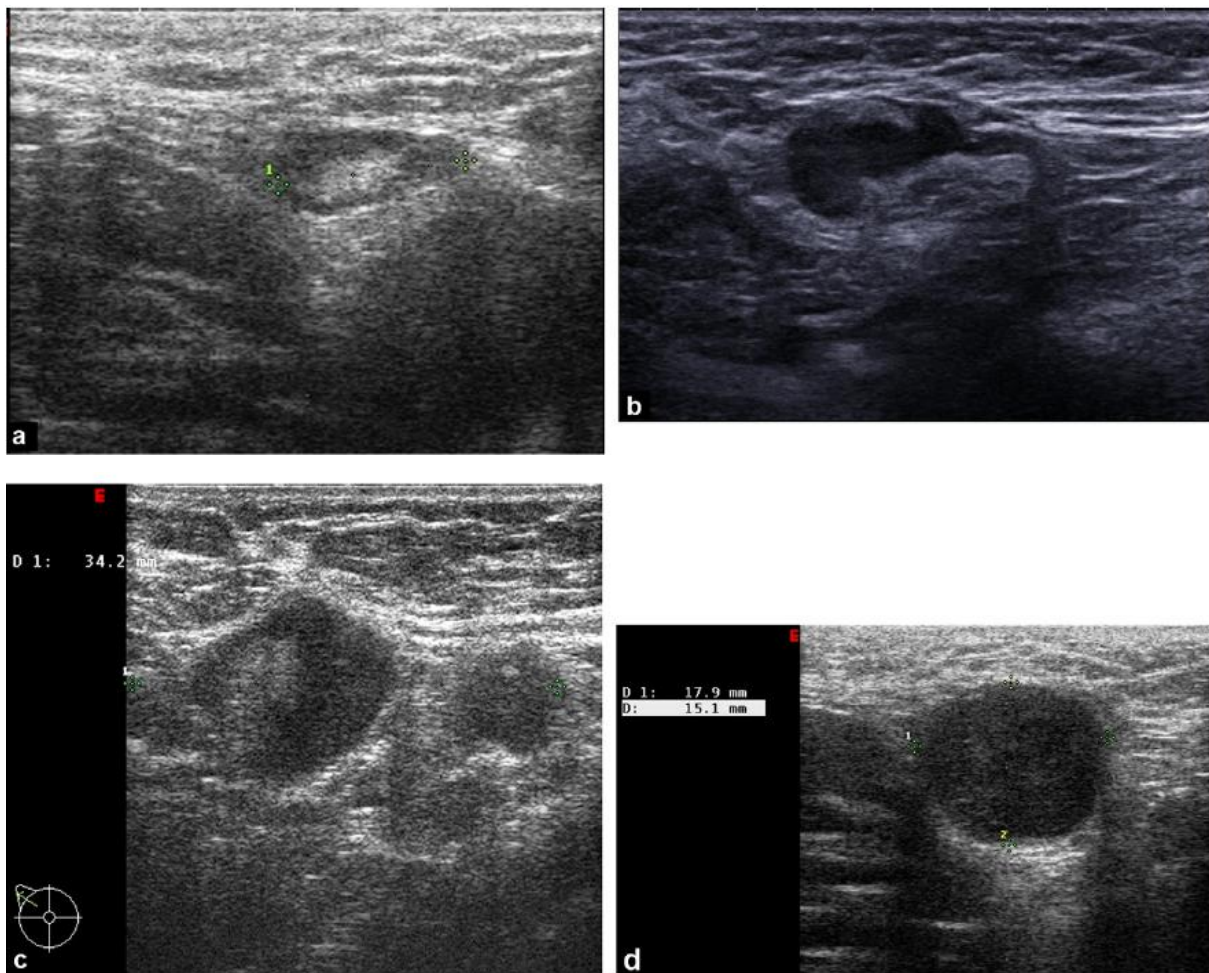


Fig.8. échographie axillaire : a : ganglion d'allure bénigne conservant un cortex fin et un hile échogène ; b : ganglion suspect présentant un épaissement irrégulier et excentré du cortex, le hile graisseux étant conservé ; c : ganglion très suspect, d'épaisseur augmentée, avec cortex très épais et quasi-disparition du hile graisseux ; d : ganglion d'allure métastatique, totalement hypo-échogène, de forme arrondie.

#### 4-3 IRM

Même si l'IRM est reconnue comme étant la technique la plus sensible pour la détection des lésions intra mammaires et la recherche de multifocalité, sa place est très discutée.

L'intérêt d'une détection approfondie d'une éventuelle multifocalité est en effet discutable, compte tenu du traitement final qui consiste en général en une mastectomie totale (75). Dans ces conditions, seule la recherche d'une bilatéralité pourrait logiquement justifier sa réalisation.

L'intérêt de l'IRM dans le suivi sous chimiothérapie néo-adjuvante est largement établi, il est nécessaire de discuter de son indication au cas par cas, celle-ci conserve certaines indications, par exemple dans le cadre d'études prospectives d'évaluations de nouvelles thérapeutiques. Par ailleurs certaines études laissent présager la possibilité d'évaluer précocement la réponse thérapeutique par IRM au moyen de technique innovante (diffusion, perfusion, spectroscopie...)

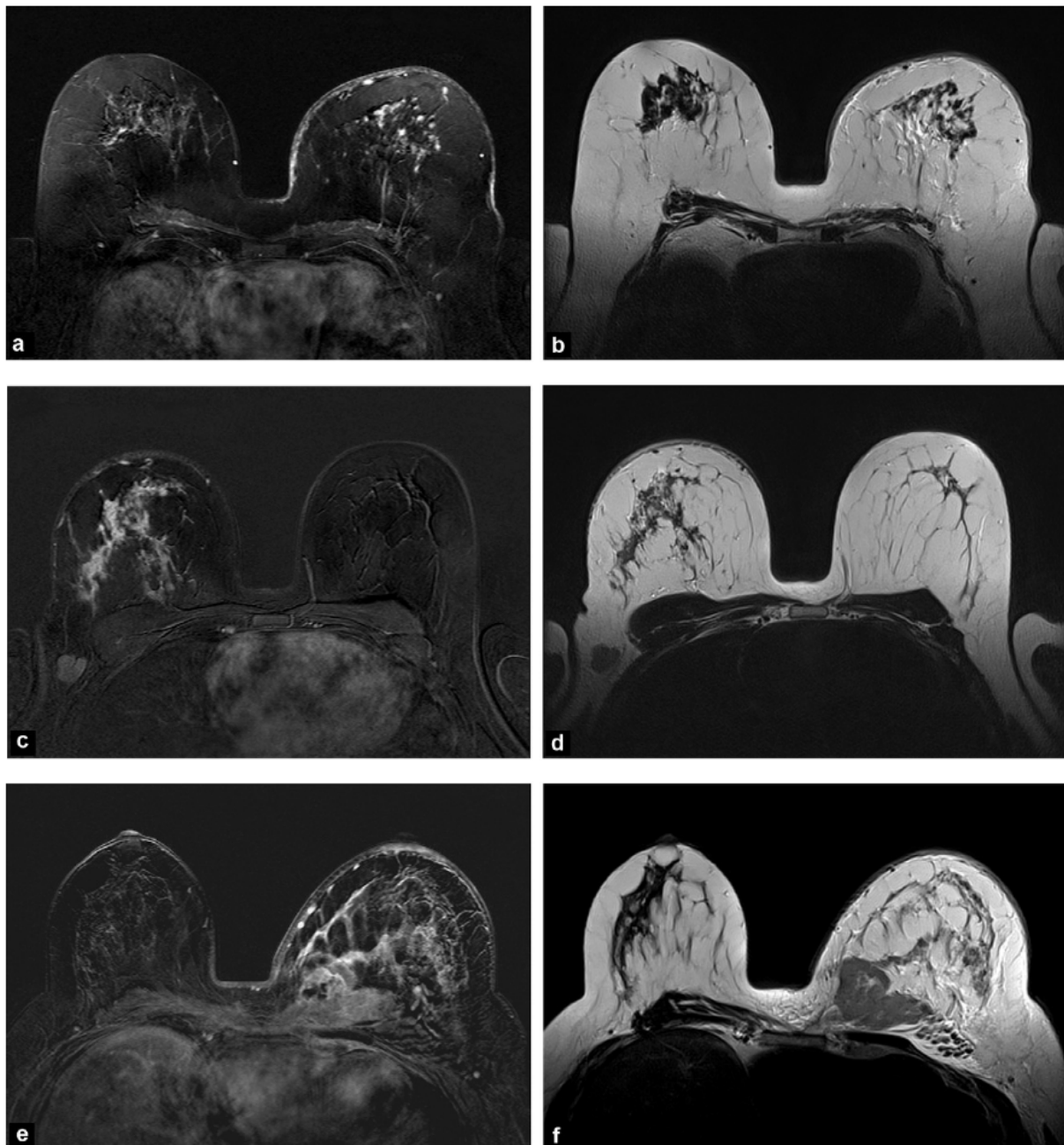


Fig.8. Aspect IRM du sein inflammatoire (a, c et e : T1 dynamique après injection de gadolinium et soustraction, à trois minutes ; b , d et f : T2) : a, b : épaissement cutané en hypersignal T2 du sein gauche, rehaussé de façon punctiforme. Œdème intramammaire diffus et rehaussement non-masse du sein, d'allure micronodulaire ; c,d : épaissement cutané du sein droit en hypersignal T2 associé à une hypertrophie de vaisseaux sous cutanés et à un rehaussement non-masse diffus du sein, hétérogène et réticulaire. Œdème intramammaire en T2 et adénomégalie axillaire droite ; e,f : augmentation du volume mammaire gauche et de l'épaisseur cutanée associées à un œdème diffus du sein. Rehaussement non-masse diffus et masse nécrotique profonde de l'union des quadrants internes envahissant le pectoral. Vraisemblablement atteinte ganglionnaire mammaire interne gauche.

## 5. Histologie

Le cancer inflammatoire du sein ne correspond pas à une entité histologique spécifique. Tous les types habituels de carcinome du sein peuvent être rencontrés, qu'il s'agisse des formes canalaire ou lobulaires infiltrantes, des cancers médullaires, ou à petites cellules. La spécificité n'est pas histologique.

La présence d'invasion lymphatique du derme par des embolus tumoraux est assez fréquente, survenant chez 75% des patientes avec CSI. Selon l'AJCC Staging Guidelines (76) cet envahissement lymphatique du derme n'est plus une condition nécessaire au diagnostic, car effectivement cet envahissement peut se voir dans d'autres pathologies (LNHDG). Il arrive également de trouver un envahissement lymphatique du derme en absence de signes cliniques de CSI et dans ce cas précis on parle de CSI occulte dont les implications cliniques sont controversées ; avec certains auteurs rapportant une maladie aussi agressive que le CSI ; d'autres décrivant une maladie moins agressive (85). Le CSI occulte est extrêmement rare : 5% des CSI, ou 10% de tous les diagnostics confirmés de cancer du sein (77, 78).

Dans notre série le carcinome canalaire infiltrant représente le type histologique dominant 80%, avec des embolus vasculaires positives dans 39% des cas.

L'analyse des stades de nos patientes retrouve une quasi-totalité avec un mauvais pronostic ayant le grade SBR II ou III (97%). le grade SBR I n'est retrouvé que chez une seule patiente ce qui est confirmé par la majorité des études

La proportion des patientes avec des récepteurs hormonaux négatifs est de 18.2% contrairement aux données des autres séries où on note une prédilection pour les récepteurs hormonaux négatifs.

## C- Diagnostic différentiel

L'une des causes du retard diagnostique du CSI est le large éventail de pathologies qui peuvent mimer les signes cliniques généralement associées au CSI (tableau 3.1). L'histoire de la maladie, l'examen clinique ainsi que la preuve histopathologique peut permettre de distinguer le CSI des autres causes de sein inflammatoire.

- Ø Les plus fréquentes erreurs diagnostic sont les Infections bactériennes : rare chez les femmes en dehors de la période d'allaitement. L'abcès chronique survient plus chez la femme âgée, les signes cliniques sont assez circonscrits et touchent le plus souvent moins du tiers du sein.
- Ø Radiodermite : limité aux seuls champs d'irradiation apparaissant 2-3 semaines après le début de la radiothérapie.
- Ø Leucémies, sarcomes et LNHDG primitifs : peuvent mimer les signes cliniques d'un CSI mais la différence est assez simple sur confrontation histologique.
- Ø Les autres diagnostics tels que dermatite généralisée ou piqûres d'insectes disparaissent assez rapidement.

Toutefois, lorsque les signes cliniques persistent après une semaine de traitement symptomatique, une biopsie doit être fortement envisagée dans le but de confirmer ou réfuter le diagnostic de CSI ou toute autre tumeur maligne.

Tableau 5 : diagnostic différentiel du cancer du sein inflammatoire

Classification	Diagnostic différentiel
Causes infectieuses	Mastite aigue
	Abcès du sein
	Tuberculose
	Syphilis
	Autres infection
Causes non infectieuses	Lymphome
	Leucémie
	Sarcome
	Insuffisance cardiaque congestive
	Dermatite post radique
	Dermatite généralisées

# TRAITEMENT

Dans l'historique des traitements des cancers du sein inflammatoires, la chirurgie, qui a été la première modalité thérapeutique utilisée, était alors connue pour aggraver le pronostic alors qu'il s'agissait en fait de tumeurs de mauvais pronostic. La chirurgie utilisée en tant que seule modalité thérapeutique était alors associée avec une incidence de rechutes locales élevées de 50%.

Dans une revue de la littérature portant sur 11 études et 222 patientes traitées par chirurgie seule, la survie moyenne est de 19mois (12à 32mois) et la survie à 5ans est de 3% (81). Pour certains, cette survie à 5ans est même de 0%, et la série de Treves (82) qui est la plus importante répertoriée, avec 114 patients, montre une survie à 5ans de 3.5%.

Compte tenu de ces résultats catastrophiques, la radiothérapie seule ou associée avec la chirurgie a ensuite été étudiée comme alternative, afin d'obtenir un contrôle locorégional.

La radiothérapie seule a donné des résultats décevants, avec une médiane de survie de 4 à 33mois, et un taux de survie à 5ans généralement inférieur à 10%. L'analyse des premiers résultats observés montrait certes une amélioration notable de contrôle local de la maladie par rapport à la chirurgie seule, mais sans effet significatif sur la survie.

L'association de la chirurgie et de la radiothérapie a permis d'améliorer le contrôle locorégional sans allonger la survie, puisque les taux de survie globale à 5ans dans les séries de 1924 à 1987 sont de 0 à 20%.

Un traitement locorégional seul apparaissait donc inadéquat en raison de la diffusion métastatique occulte lors du diagnostic initial.

Si pour certains (83), la chirurgie permet d'augmenter le contrôle, à condition de réaliser une mastectomie, pour d'autres (84, 85) elle n'apporte que peu d'avantages car elle doit de toute façon être associée à une radiothérapie

Pour les partisans de la mastectomie, il paraît illusoire de stériliser la plupart des tumeurs inflammatoires sans avoir recours à la chirurgie. Elle permet d'apprécier les taux de réponse pathologique à la chimiothérapie par rapport aux taux de réponse clinique.

Fleming et al. (86), toujours dans l'expérience du M-D Anderson, ont rapporté sur une série de 178 patients (de 1974 à 1993), un meilleur contrôle locorégional lorsqu'on associait une mastectomie à la radiothérapie et la chimiothérapie, et ce bénéfice était significatif en cas de réponse majeure à la chimiothérapie néo-adjuvante.

Dans cette étude, il paraît par ailleurs que les patientes ayant eu mastectomie et radiothérapie ont une plus faible incidence de rechutes locales que celles qui ont une radiothérapie seule (16.3% (16 des 98 patients) versus 35,7%(15 des 42 patients ;  $p=0.015$ ), les deux groupes ayant reçu une chimiothérapie.

Ce qui est important, c'est que certes l'addition de la mastectomie à la chimiothérapie et la radiothérapie améliore la survie sans rechute et la survie globale, mais chez les patientes qui sont en réponse complète ou partielle après la chimiothérapie. Les autres n'ont pas de bénéfice, ni en termes de survie ni en termes de contrôle local.

Pour les opposants à la chirurgie, le taux de rechute métastatique est tel qu'il ne justifie pas un traitement local aussi agressif.

Plus récemment, dans l'étude de Curcio et al. (87), les auteurs ont mis en évidence une amélioration franche à la fois de la survie globale, survie sans rechute, et contrôle local chez les patients de stade IIIb qui avaient des marges chirurgicales négatives après mastectomie, indiquant qu'une approche chirurgicale agressive pourrait être justifiée dans ce groupe de patients. Les auteurs ont proposé que la mastectomie réalisée après la chimiothérapie d'induction pouvait servir de valeur en

tant que marqueur biologique afin de décider sur l'étendue et l'agressivité d'une chimiothérapie ultérieure.

## 1. Les traitements systémiques du cancer du sein inflammatoire

La contribution de la chimiothérapie néoadjuvante dans le cadre de la thérapie multimodale a été démontrée dans une analyse rétrospective de 179 patientes avec IBC non métastatique (88). Dans cette étude, les patientes ayant bénéficié d'une thérapie multimodale comprenant la chimiothérapie, la chirurgie et la radiothérapie ont plus de 5 à 10 ans de survie sans maladie (SSM) par rapport aux patientes ayant reçu seulement la radiothérapie définitive, la chirurgie avec radiothérapie ou chimiothérapie avec la radiothérapie. Les patients ayant reçu des modalités thérapeutiques combinées ont eu des résultats meilleurs avec une SSM à 5 ans qui est de 40%, contre 24% pour ceux traités par irradiation et chirurgie, et 6% pour ceux traités par radiothérapie seule ou en combinaison avec une chimiothérapie sans chirurgie. De même, les taux de SSM à 10 ans étaient respectivement de 35%, 24% et 0%. Des études ultérieures ont depuis confirmé les avantages en terme de survie conférés par l'addition de la chimiothérapie systémique à la thérapie locorégionale (89, 90) En particulier, l'obtention d'une réponse clinique et pathologique complète (RC) au moment de la mastectomie est associée à une SSM ainsi qu'une survie globale (SG) significativement plus élevés.

### a. Les anthracyclines

Bien que l'utilisation d'une chimiothérapie systémique soit clairement bénéfique, le protocole optimal de chimiothérapie reste à définir. Les régimes contenant la Doxorubicine ont été largement utilisés avec CSI, en grande partie

fondée sur les avantages des anthracyclines qui ont été démontré dans des études plus larges de cancers du sein (91). Un soutien supplémentaire pour l'utilisation des anthracyclines a été montré dans six essais cliniques visant le CSI, avec un total de 242 patients, à l'Université du Texas MD Anderson Cancer Center entre 1974 et 2001 (89, 92, 93]. Ces études ont comparé quatre régimes contenant les anthracyclines en combinaison avec des thérapies locorégionales. Les différents schémas d'anthracyclines avaient tous une efficacité équivalente, avec un taux de réponse global de 72%, et une RC de 12%. En particulier, les patients ayant obtenu une RC ou RP après la chimiothérapie d'induction ont eu une SG à 15 ans respectivement de 51% et 31%. En comparaison à ceux qui ont obtenu une réponse mineure ou une maladie stable n'ont eu que 7% de SG à 15ans, ce qui confirme l'importance pronostique de la réponse à la chimiothérapie d'induction.

L'utilisation des anthracyclines et des autres protocoles de chimiothérapie continuent d'être étudiées, les résultats de certaines études récentes comprenant chaque une 30 patientes ou plus sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 6 : Les études récentes de chimiothérapies néoadjuvante pour CSI

Auteurs (année de publication)	Nb de patients et type de cancer	Chimiothérapie néoadjuvante	Taux de réponse	Survie médiane	Survie à 5ans
De Boer et al. (2000) (94)	54 CSI**	Bolus EC+ FU perfusion	RO : 79%	23mois	SSM : 11%
Cristofanilli et al. (2001) (95)	44CSI	28 FEC, 16 avec T	RO : 81%	46mois	ND
Harris et al (2003) (96)	54CSI	CAM/CAF	pCR : 30%	62mois	SG : 56% SSR : 49%
Baldini et al. (2004) (97)	68CSI	Néoadjuvant/ adjuvant à base d'anthracyclines	ND	SG : 4ans SSM : 2.2ans	SG : 54% SSM : 29%
Cristofanilli et al. (2004) (98)	240 CSI	FAC vs FAC+T	RO : 74% vs 82%	SG : 32 vs 54 mois (p=0.03)	ND
Low et al. (2004) (98)	107 CSLA*** (46 CSI)	CAM +/- FU +/- tam, oestrogènes	ND	SSE : 2.3 SG : 3.8	SSE 10ans : 24% SG 10ans : 26%
Hurley et al. (2005) (99)	44 HER-2-neg CSI/CSLA	Docétaxel / Carboplatine	RO : 91%	ND	ND
Evans et al. (2005) (72)	363 CSLA (53 CSI)	AC vs AD	RO : 61% vs 71% (p=0.06)	ND	ND

D'après Yang et al. (74)

\*Nb=Nombre

\*\*CSI= cancer du sein inflammatoire

\*\*\*CSLA= cancer du sein localement avancés

AC=doxorubicin/cyclophosphamide; AD= doxorubicin/docetaxel; FAC/CAF = cyclophosphamide/doxorubicin/5-fluorouracil' CAM = cyclophosphamide/doxorubicin/5-methotrexate; SSM = survie sans maladie; EC = epirubicin/cyclophosphamide; SSE = survie sans évènement ; FEC = fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide; FU = 5-fluorouracil; ND = non disponible; OR = Réponse objective; SG= survie globale; pCR = Reponse pathologique complete; T = paclitaxel; tam = tamoxifen.

## b. Les taxanes :

Des données récentes ont montré que l'ajout de taxanes peut améliorer la SSM et SG chez les patients IBC déjà traités par des régimes contenant les anthracyclines (102,103).

Cristofanilli avait rapporté les résultats d'une cohorte de 44 pts traitées pour des CSI, dont 16 ont reçu le Paclitaxel suite à l'absence de réponse initiale à 4 cycles de FAC en néoadjuvant. L'ajout de taxanes chez ces patientes a permis de les rendre opérables et de les faire bénéficier d'une mastectomie. Dans une autre étude rétrospective (104) les investigateurs ont comparé les résultats de 178 patientes avec CSI traitées par FAC seul à 62 patientes traitées par FAC suivi de paclitaxel (toutes les 3 semaines ou à une haute dose semaine). Le taux de réponse pathologique complète rapporté était plus élevé lors de l'ajout de paclitaxel par rapport au FAC seul (25% vs %,  $p=0,012$ ) avec une survie médiane et une SSM plus élevées dans le groupe recevant le paclitaxel.

En particulier, les différences étaient statistiquement significatives chez les patientes traitées par Paclitaxel qui avaient aussi des récepteurs œstrogéniques négatifs (médiane SG de 54 mois vs 32 mois,  $p = 0,03$ ; médiane de survie sans progression, 27 mois vs 18 mois,  $p = 0,04$ ). Ces résultats suggèrent que les anthracyclines et les taxanes sont parmi les agents cytotoxiques les plus efficaces contre IBC et devrait être considérée comme un traitement de première ligne dans la gestion de cette maladie.

En plus de la question relative à la chimiothérapie optimale pour le CSI, de nombreuses questions restent également à résoudre, concernant la stratégie idéale pour l'intégration des différentes composantes du traitement du CSI. Certaines de ces questions ont été illustrées par une étude récente rapportée par Panades et al. (105). Cette étude est une analyse rétrospective des 308 patients CSI qui ont été traités à visée curative entre 1980 et 2000 (105). Bien que tous les patients aient été

traités par thérapie multimodale, il y avait d'importantes variations dans les types et la durée des traitements ainsi que l'ordre dans lequel ils ont été administrés. L'objectif de cette étude était de déterminer si ces variations, affecte significativement la qualité des soins et la survie et si des thérapies particulières aboutissent à des résultats différents. Par exemple, les auteurs ont constaté que, bien que la plupart des patients ont reçu une chimiothérapie standard à base d'anthracycline comme AEC et doxorubicin / cyclophosphamide / mitoxantrone / 5-fluorouracil (AC / MF), un sous-ensemble (18,2%) des patients qui ont été traités dans les années 1990 ont reçu une chimiothérapie plus intensive qui ont été les plus couramment utilisés à cette époque.

Ces patientes avaient un taux de survie à 10ans supérieur aux patientes traitées par chimiothérapie standard à base d'anthracycline (43,7% versus 26,3%,  $p = 0,04$ ), suggérant que dans ce contexte particulier, et en utilisant une comparaison historique au lieu d'une approche prospective randomisée, la chimiothérapie plus intensive était supérieur à la chimiothérapie à base d'anthracycline. Par ailleurs, l'analyse multivariée des auteurs a montré que la mastectomie a été associé à une amélioration de la survie sans récurrence locorégionale par rapport à la suppression de la chirurgie ( $p = 0,04$ ), mais il n'y avait aucune différence significative en terme de survie sans récurrence locorégionale ou de survie spécifique si la mastectomie a été effectuée avant ou après une chimiothérapie et / ou radiothérapie. Enfin, les auteurs ont noté que, bien que la radiothérapie semble être important pour optimiser le contrôle locorégional de la maladie, la date d'introduction de la radiothérapie par rapport à la chimiothérapie n'affecte pas la survie sans récurrence locorégionale ni la survie spécifique. Ces résultats fournissent un soutien supplémentaire, en dehors de l'expérience limitée des institutions uniques pour l'utilisation de la chimiothérapie d'induction agressive en conjonction avec la chirurgie et la radiothérapie.

Cependant, la stratégie optimale pour la combinaison de ces modalités de traitement reste incertaine en l'absence d'études randomisées définitives.

### c. Chimiothérapie intensive

Le pronostic des cancers du sein inflammatoires est, d'une part, lié à certains signes initiaux, comme l'importance des signes inflammatoires (106), et, d'autre part, comme nous l'avons vu, à l'importance de la régression après chimiothérapie initiale. Pour essayer d'augmenter le taux de régression, et donc le bénéfice à long terme, différents auteurs ont proposé une chimiothérapie à haute dose, avec autogreffe de moelle, dans la mesure où cette stratégie thérapeutique permettait d'obtenir des taux de réponse complète dans les formes métastatiques de plus de 50 % (107), l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétique (G-CSF, GM-CSF) permettant de réduire les décès par toxicité hématologique. Compte tenu de la rareté des cancers du sein inflammatoires, les études publiées portent sur de petites séries. Antman et Vahdat (108) rapportent, sur 56 patientes après chimiothérapie à fortes doses et autogreffe, 89 % de réponse clinique complète, et 42 % de survie sans récurrence à 3 ans ; ils soulignent le rôle pronostique prédominant de la réponse complète. Viens et coll. (109), sur une série de 17 patientes traitées par quatre à cinq cycles de FAC puis intensification par mitoxantrone/cyclophosphamide/melphalan à fortes doses, suivie d'une autogreffe puis, dans un délai moyen de 2 mois, d'une mastectomie, observent une réponse complète macroscopique dans 56 % des cas, et surtout une réponse complète pathologique dans 39 % des cas. Avec un recul médian de 3 ans, dix patientes sont toujours sans rechute. Cagnoni (110), sur une série de 30 patientes avec un recul moyen inférieur à 2 ans, obtient 70 % de SSR, avec un seul décès par toxicité. Ces résultats paraissent très encourageants, mais le recul est insuffisant. Par ailleurs, deux études très récentes sur les cancers du sein à haut risque de Roden-huis et coll. (111) et Hortobagyi et coll. (112)

tempèrent fortement cet enthousiasme. Ces deux études randomisées (la première pour des patientes avec des adénopathies sous-claviculaires, la seconde avec un envahissement axillaire important), regroupant 97 patientes pour la première et 78 pour la seconde, traitées par quatre cures de FAC préopératoire puis randomisées entre traitement standard et intensification avec autogreffe, ne montrent aucun bénéfice pour l'intensification, mais une toxicité aiguë et chronique plus importante, sans compter l'aspect socioéconomique.

Il paraît donc difficile, vu les données actuelles quant à l'utilisation des chimiothérapies à forte dose avec autogreffe de moelle, d'affirmer un bénéfice apporté par ce traitement par rapport aux thérapeutiques standards dans les formes inflammatoires.

#### d. Les nouvelles thérapies :

L'avancée thérapeutique suivante a été l'introduction des nouvelles thérapies biologiques combinées aux régimes de chimiothérapie standard.

- Trastuzumab :

Parmi les nombreux déterminants moléculaires du CSI l'incidence de la surexpression et/ou l'amplification de la famille des récepteurs HER1 (erbB1) et HER-2 (erbB2) a été rapportée comme élevée par plusieurs études.

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé ciblé contre la protéine HER-2.

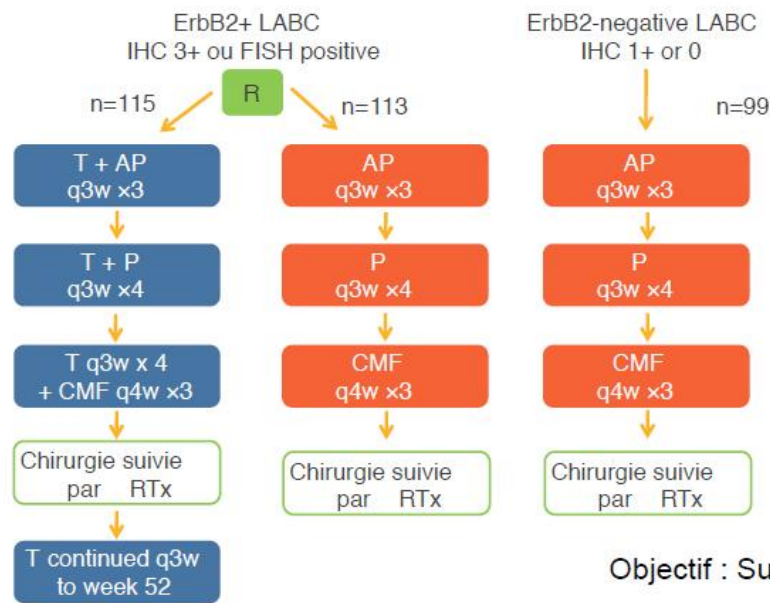
En combinaison avec la chimiothérapie, en adjuvante et en métastatique, le Trastuzumab a permis d'améliorer la survie sans maladie et la survie globale des patientes atteintes du cancer du sein avec récepteur humain au facteur de croissance épidermique 2 (HER2) positive.

Pour ces patientes HER2-positives, l'ajout de trastuzumab à la chimiothérapie néo-adjuvante est recommandé en ce moment vu l'amélioration de la réponse histologique complète (pCR).

Le trastuzumab, lorsqu'il est associé à différents régimes de chimiothérapie dans plusieurs essais de phase II, a entraîné des taux de pCR allant de 12 à 76 pour cent (114, 115). Au moins trois grands essais de phase III et une méta-analyse de deux de ces études ont démontré que l'ajout de trastuzumab à la chimiothérapie néoadjuvante améliore les taux de pCR et la survie sans événement (116, 117, 118, 119), bien que la survie globale n'a pas été impactée. Les deux plus grandes études sont décrites ci-dessous :

- Dans l'essai de l'Herceptin en néo-adjuvant (NOAH), 228 patientes avec cancer du sein localement avancé HER2-positif (dont 27% avaient un CSI) ont été randomisés entre recevoir trastuzumab en néoadjuvant en concomitant à la chimiothérapie suivie par trastuzumab adjuvant (pour compléter un an de traitement) ou une chimiothérapie néoadjuvante seule. Le protocole de la chimiothérapie néoadjuvante se composait de trois cycles de doxorubicine et paclitaxel (AT) tous les 21 jours, suivis de quatre cycles de paclitaxel tous les 21 jours, puis trois cycles de cyclophosphamide, méthotrexate et fluorouracil (CMF, J1 Et J8 tous les 28 jours) (120). Les patientes recevant le trastuzumab en néoadjuvant comparativement à ceux recevant la chimiothérapie seule présentaient un taux de pCR significativement améliorée (43 contre 23%) et une survie sans événement à trois ans de (71% contre 56%). Avec un suivi médian de 3,2 ans, il n'y avait pas de différence significative en survie globale (87 contre 79 pour cent).

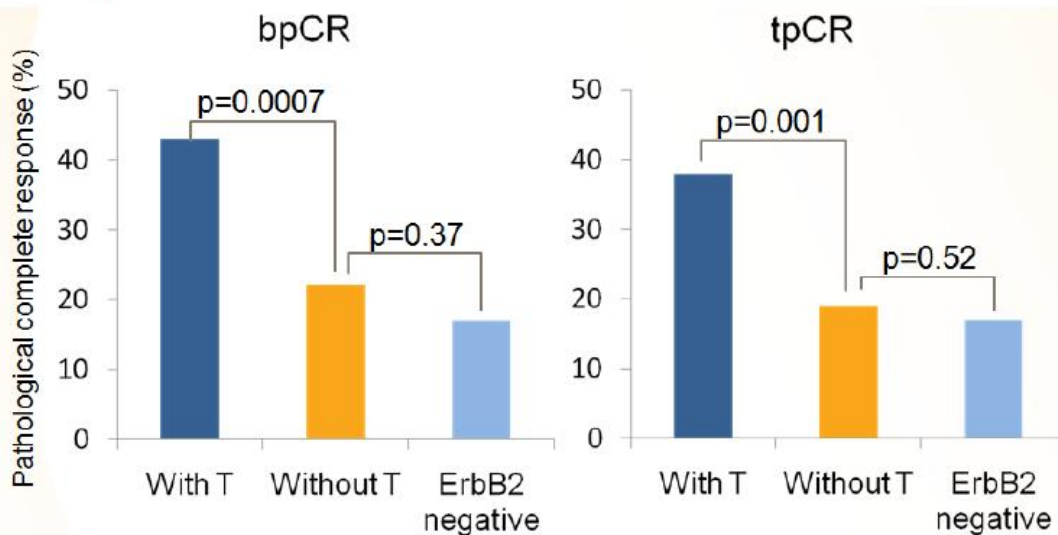
# NOAH: trastuzumab en néoadjuvant pour les tumeurs localement avancées(LABC) Her2 +



RTx, radiation therapy; T, trastuzumab; A, doxorubicin; P, paclitaxel; R, randomise; q, every; CMF, cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil; FISH, fluorescence in-situ hybridisation; IHC, immunohistochemical staining; NOAH, the NeOAdjuvant Herceptin Study

Gianni *et al. Lancet* 375(9714) , 2010

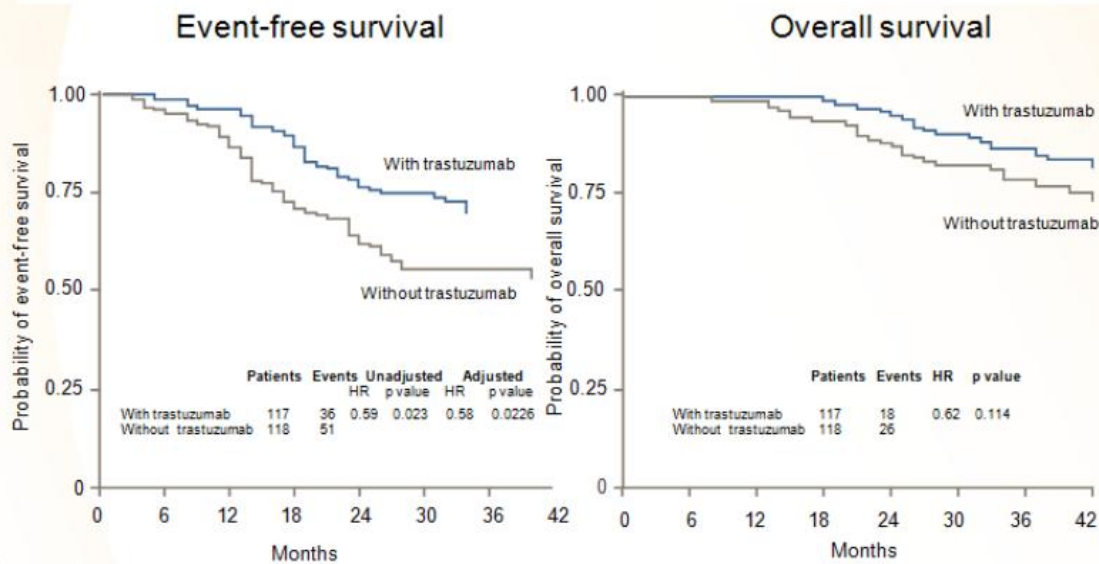
## Étude NOAH : Taux de réponse pathologique complète



bpCR, pathological complete response in breast tissue; NOAH, NeOAdjuvant Herceptin Study; T, trastuzumab; tpCR, total pathological complete response (in breast and axillary nodes)

Reprinted from *The Lancet*, 375(9712), Gianni *et al.* Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. 377–84, © 2010, with permission from Elsevier.

## Étude NOAH : survie ( ...mais contrôle sans trastuzumab en adjuvant!)



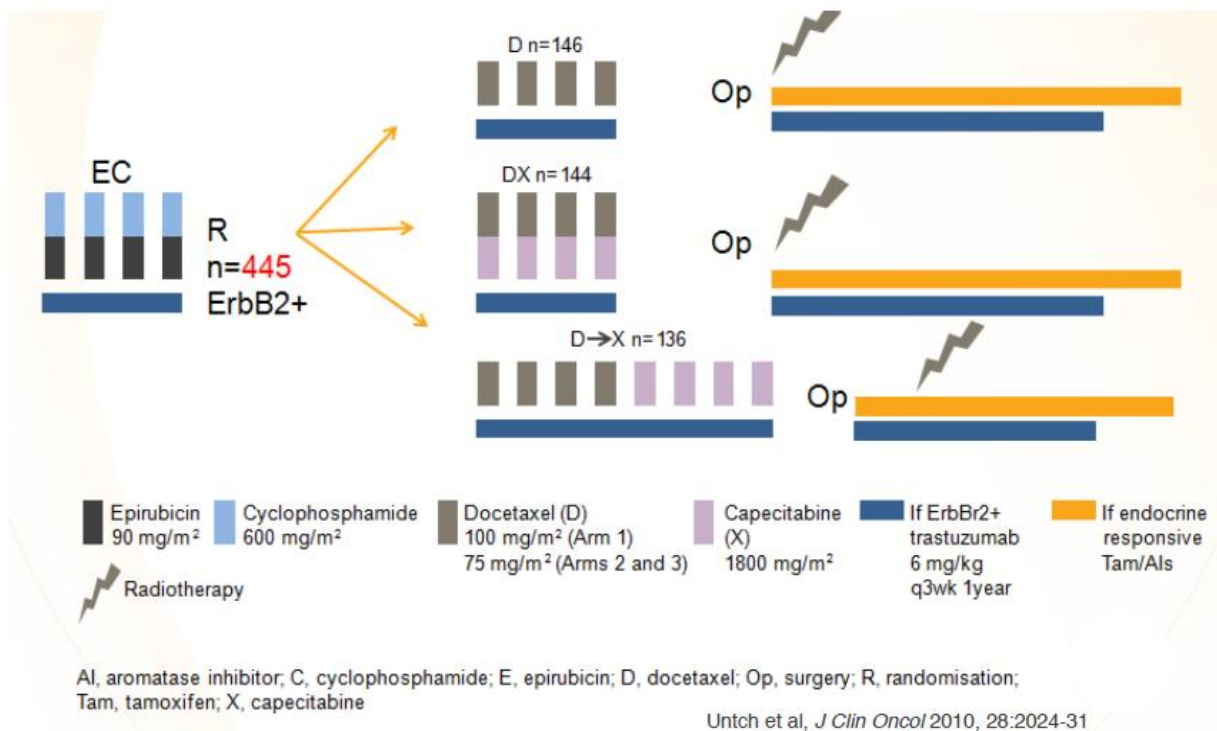
HR, hazard ratio; NOAH, NeOAdjuvant Herceptin Study

Reprinted from *The Lancet*, 375(9712), Gianni *et al.* Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. 377-84, © 2010, with permission from Elsevier.

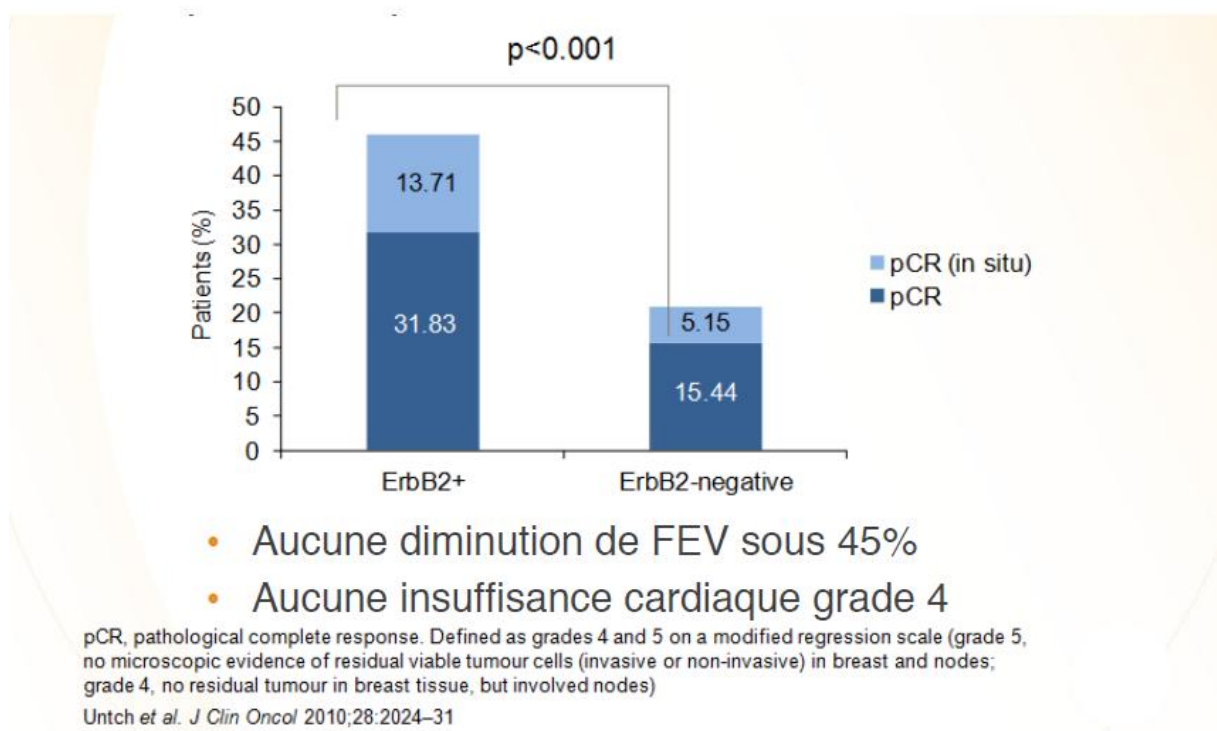
- Dans l'essai GeparQuattro, le sous-ensemble de 445 patientes HER2-positives atteintes d'un cancer du sein opérable ou localement avancé ont reçu le trastuzumab en néoadjuvant en concomitant avec l'un des trois protocoles randomisés de chimiothérapie néoadjuvante, suivie par trastuzumab en adjuvant pour terminer une année de traitement (119). Les régimes de chimiothérapie néoadjuvante était composé de quatre cycles d'épirubicine et de cyclophosphamide suivis de quatre cycles de docétaxel, quatre cycles de docétaxel en concomitant avec la capécitabine ou quatre cycles de docétaxel suivi par la capécitabine. Une pCR a été observée chez 31,7% des patientes HER2-positif. Malgré un taux de pCR plus élevé chez les patientes HER2-positif par rapport à celle HER2-négatif (31,7 contre 15,7 pour cent), la chirurgie mammaire conservatrice ne différaient pas (63 contre 65 pour cent, respectivement).

A noter que dans cette étude, 13,5% des patientes avaient un cancer du sein inflammatoire

## Étude GeparQuattro: trast plus chimio (EC->T)



## Étude GeparQuattro: taux de réponse pathologique complète



Un bénéfice en survie pour le trastuzumab en néoadjuvant par rapport au trastuzumab en adjuvant n'a pas été établi. Cependant, fondé principalement sur l'amélioration de la survie par le trastuzumab pour le cancer du sein surexprimant l'HER2 dans le cadre du traitement adjuvant et l'augmentation du taux de pCR, l'inclusion de trastuzumab à la chimiothérapie néo-adjuvante est recommandée pour les patientes HER2-positives.

En raison du risque de cardiotoxicité par l'administration concomitante des anthracyclines et du trastuzumab, tous les essais adjuvants de trastuzumab ont été effectués en utilisant une administration séquentielle des deux agents.

Cependant, les résultats de trois essais phase III du trastuzumab en néoadjuvant, utilisant simultanément le trastuzumab et les anthracyclines, ont remis en question ce dogme (116, 120, 119). Tous ont signalé un faible risque de cardiotoxicité. Toutefois, lorsque les résultats de ces trois études (n = 1765 patients) ont été combinées, l'utilisation concomitante de chimiothérapie à base d'anthracyclines et de trastuzumab a été associée à un risque accru de cardiotoxicité (odds ratio 1.95, 95% CI 1.16 à 3.29) par rapport aux groupes utilisant la chimiothérapie seule (121)

Néanmoins, nous et d'autres suggèrent que l'utilisation concomitante du trastuzumab et des anthracyclines est réservée pour les essais cliniques.

Comme dans le cadre du traitement adjuvant, l'approche standard consiste à administrer le trastuzumab en séquentielle après les anthracyclines et avec les taxanes de façon concomitante. Une option raisonnable pour les femmes d'être traitées dans le cadre néoadjuvante est alors procéder à un traitement loco-régional, et de reprendre le trastuzumab après l'opération pour terminer une année de traitement.

Parmi les patientes HER2-positives avec maladie résiduelle, un tiers des tumeurs HER2 perd l'amplification après trastuzumab en néoadjuvant et

chimiothérapie. Par conséquent, le statut HER2 doit être réévalué dans la tumeur résiduelle identifiée lors de la chirurgie (69/121).

- Lapatinib

Le récepteurs de facteur de croissance épidermique (EGFR) et l'inhibiteur de l'HER2 : le lapatinib, est actuellement étudié seul ou en combinaison avec le trastuzumab en concomitant avec la chimiothérapie néoadjuvante (122, 123). Les résultats préliminaires suggèrent un taux de pCR prometteurs, mais avec une certaine toxicité, principalement la diarrhée.

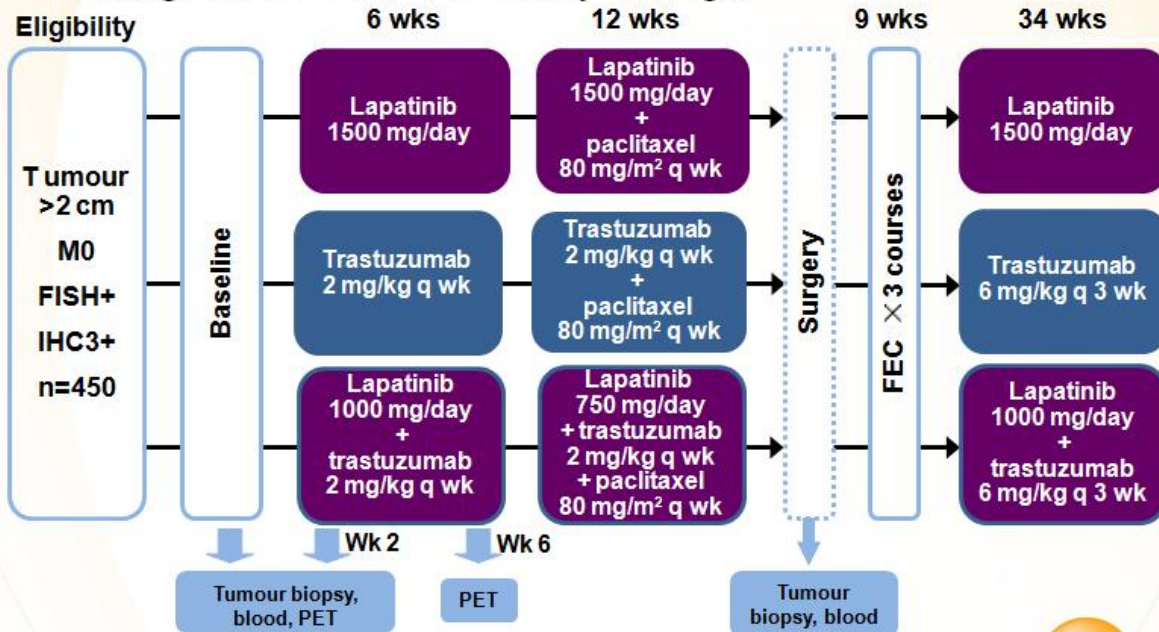
- Thérapie combinée

La combinaison des thérapies ciblées peut être plus efficace que d'utiliser un seul agent en combinaison avec la chimiothérapie néo-adjuvante dans le traitement du cancer du sein HER2-positif et les résultats préliminaires sont disponibles à partir de plusieurs essais, ce qui suggère un taux de pCR prometteurs avec une toxicité gérable et une innocuité cardiaque (122, 123, 124, 125):

- Les résultats préliminaires de l'essai thérapeutique de Lapatinib et / ou trastuzumab en néo-adjuvant (néo-ALTTO, BIG 6.1 / FEM 106 903) ont été présentés au Symposium 2010 de San Antonio du sein (123). Le Lapatinib et le trastuzumab en concomitant avec la chimiothérapie néoadjuvante : paclitaxel ont donné une amélioration significative du taux de pCR qu'avec le trastuzumab ou le lapatinib seul (51,3 contre 29,5 par rapport à 24,7 pour cent, respectivement).

Cependant cette étude a exclu les patientes avec un cancer du sein inflammatoire

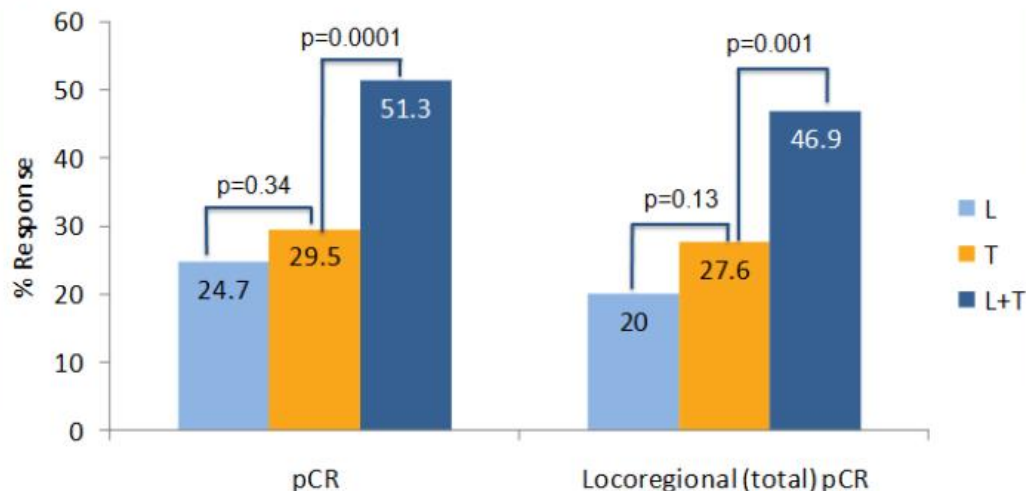
## Lapatinib and/or trastuzumab in the neoadjuvant setting: NEO-ALTTO study design



FEC, 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide; FISH, fluorescence *in situ* hybridisation; IHC, immunohistochemistry; NEO-ALTTO, Neoadjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation; PET, positron emission tomography, q, every



## Étude NeoALTTO: réponse pathologique complète



pCR rate ratios; unadjusted: L vs. T 0.84, L+T vs. T 1.74; adjusted: L vs. T 0.88, L+T vs. T 1.68  
 tpCR rate ratios; unadjusted: L vs. T 0.73, L+T vs. T 1.70; adjusted: L vs. T 0.72, L+T vs. T 1.63  
 tpCR analysis includes 15 patients with non-evaluable nodal status  
 pCR defined according to the NSABP guidelines, as no invasive cancer in the breast or only noninvasive *in-situ* cancer in the breast specimen

L, lapatinib; NEO-ALTTO, Neoadjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation; NSABP, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; pCR, pathological complete response; T, trastuzumab; tpCR, total pathological complete response

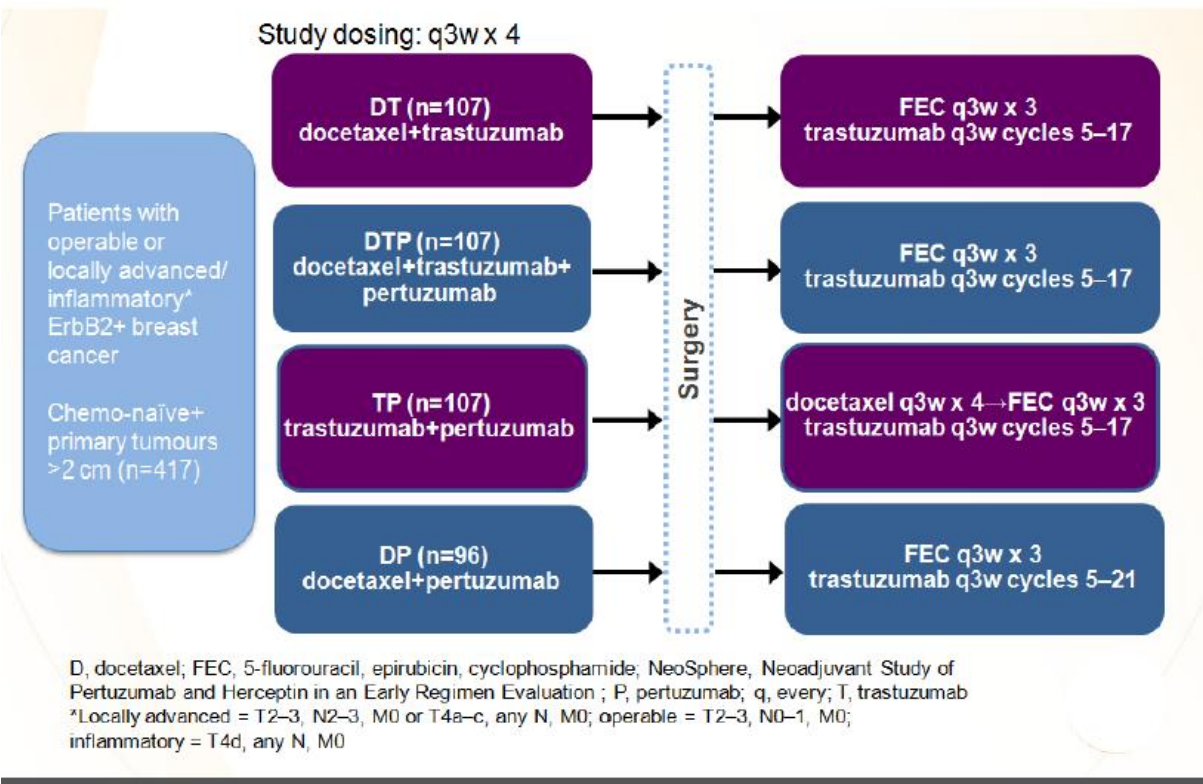
Baselga *et al. Cancer Res* 2010;70(Suppl. 2):S3-3 and associated presentation.

- Les résultats préliminaires de l'étude néo-adjuvante (NEOSPHERE) du pertuzumab et de l'Herceptin dans un essai de phase II ont été également présentés au Symposium 2010 San Antonio du sein.

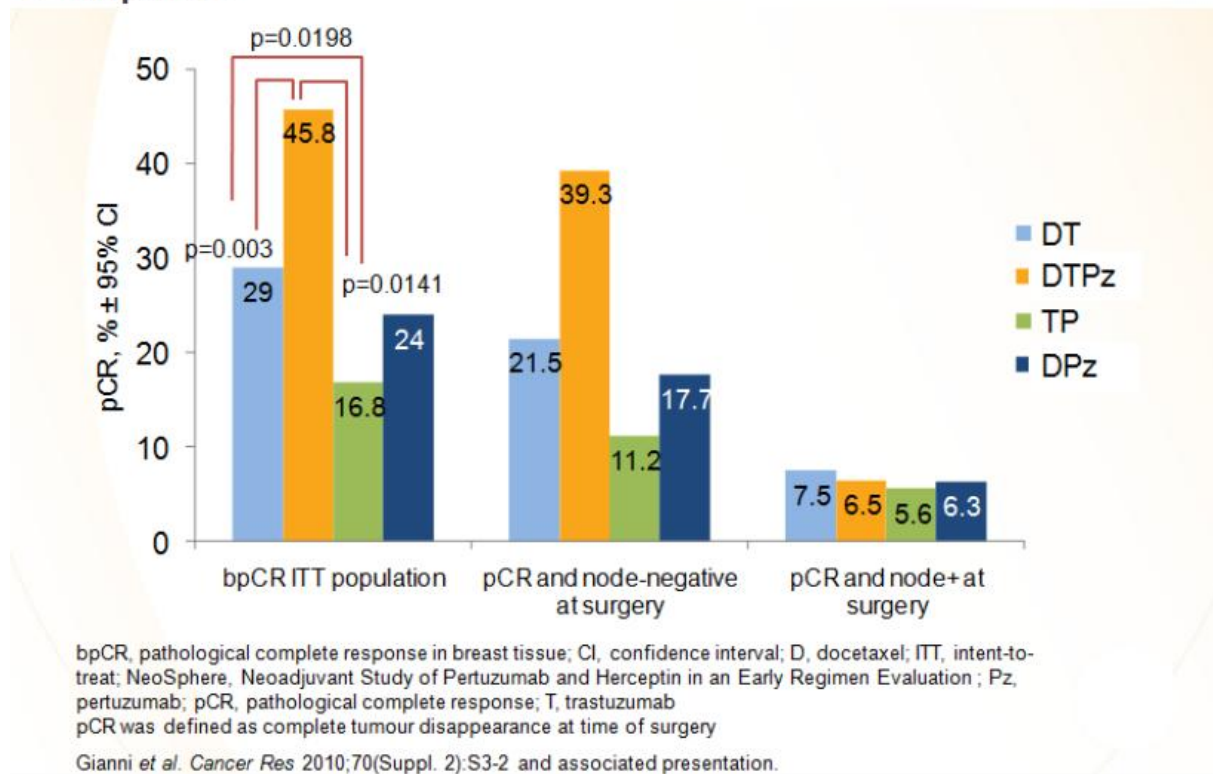
7% des patientes avaient un CSI

La combinaison du trastuzumab et du pertuzumab, un inhibiteur de la dimérisation de HER2, avec le docétaxel : chimiothérapie néoadjuvante a entraîné de manière significative une augmentation des taux de pCR que le trastuzumab / docétaxel, le pertuzumab / docétaxel ou le trastuzumab / pertuzumab seul (45,8 contre 29,0, 17,8 ou 24,0 pour cent) (124).

# Étude NeoSphere: addition du pertuzumab au trastuzumab avec ou sans docetaxel



## Étude NeoSphere: réponse pathologique complète



- Un rapport préliminaire de l'essai CHER-LOB (anthracycline-taxane, plus le lapatinib, trastuzumab, ou les deux) a été présenté à la réunion de 2011 de l'American Society of Clinical Oncology ASCO (125). Le taux de pCR chez les patients qui ont reçu à la fois le trastuzumab et le lapatinib était de 48 pour cent (contre 28 et 32 pour cent chez les patients ayant reçu respectivement le trastuzumab ou lapatinib). Il n'y avait pas de changements notables dans la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) au cours de l'étude (FEVG moyenne au début et à la fin du traitement était de 62 [52 à 77] et 61 [44 à 74]%, respectivement), et aucun patient n'a eu un événement cardiaque symptomatique.

Bien que ces résultats préliminaires soient prometteurs, cette stratégie demeure expérimentale et ne doit pas être utilisée en dehors du contexte d'un essai clinique que ce soit en néoadjuvant ou en adjuvante.

- Bevacizumab

D'autres nouvelles molécules ont récemment été étudiées dans le CSI. Les cancers du sein sont des tumeurs hautement vascularisées qui expriment fortement le facteur angiogénique VEGF 138/126. Plusieurs essais cliniques ont évalué le rôle des inhibiteurs anti-angiogéniques comme le SU5416, ZD6474 et le bevacizumab (127, 128, 129, 130). Ce dernier est probablement l'agent le plus étudié dans le cancer du sein. Dans l'étude de Miller et coll. (131) 715 patientes avec cancer du sein HER-2 négatif ont été randomisées entre recevoir paclitaxel seul ou en combinaison avec bevacizumab. Les auteurs ont noté que l'ajout de bevacizumab doublait le taux de réponse (28% vs 14%) et prolongeait la médiane de survie sans progression (11 mois vs 6 mois). Basées sur des études indiquant l'importance de l'angiogenèse dans le CSI et sur les résultats observés avec les agents antiangiogéniques dans d'autres types de cancers du sein, plusieurs essais ont évalué le rôle de l'anti VEGF, bevacizumab et SU 5416 (132, 133) en combinaison avec la chimiothérapie dans le traitement du CSI avec des résultats qui restent toutefois en deçà des attentes. Il est possible que les inhibiteurs tyrosine kinase multicibles dirigés contre des membres différents de la famille des récepteurs VEGF puissent présenter les agents les plus actifs pour la prise en charge du CSI, des études sont actuellement en cours (134).

- Les inhibiteurs de la voie Ras

Plusieurs membres de la famille Ras ont également été proposés comme d'éventuelles molécules cibles pour le traitement du CSI et sont actuellement en cours d'études en combinaison avec la chimiothérapie chez les patientes avec des cancers du sein, incluant CSI (135, 136).

## e. Evaluation de la réponse

### 1. Réponse clinique

Réponse clinique est évaluée selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

### 2. Réponse histologique

Neuf classifications sont publiées dont trois sont utilisées en pratique (tableaux 1-4) :

Grade 1	Rémission complète, disparition tumorale complète macro- et microscopique dans le sein et dans l'aisselle
Grade 2	Carcinome in situ, pas d'atteinte ganglionnaire
Grade 3	Carcinome invasif avec altérations stromales
Grade 4	Rares altérations ou absence d'altérations des cellules tumorales

T-A	Effet thérapeutique total ou pratiquement complet
T-B	Effet thérapeutique supérieur subjectivement à 50%
T-C	Moins de 50% d'effet thérapeutique, mais effet évident
T-D	Pas d'effet thérapeutique

Tableau 9 : Classification de sataloff. Réponse histopathologique ganglionnaire	
N-A	Effet thérapeutique (défini par altérations microscopique, fibrose, nécrose, infiltration myxoïde, hémorragie, dépôts d'hémosidérine, foyer de calcifications, histiocytes spumeux avec ou sans infiltrat inflammatoire polymorphe) total ou pratiquement complet
N-B	Pas de métastase, pas d'effet thérapeutique
N-C	Aspect d'effet thérapeutique, mais présence de métastase
N-D	Métastase viables, pas d'effet thérapeutique

Tableau 10 : Classification selon NSABP	
pCR	Absence de cellules tumorales invasives
pINV	Présence de cellules tumorales invasives

### 3. Réponse en imagerie

#### · Echo-mammographie

Le bilan échomammographique est le standard pour le bilan initial et l'évaluation de la réponse tumorale à la CT néoadjuvante. L'objectif principal est la mesure comparative du volume tumoral. La précision de cette mesure dépend de la différence d'échotrusture entre la tumeur et le tissu sain environnant. En cas de limites floues, les mesures sont difficiles et il ne doit être tenu compte que du centre dense. Les distorsions architecturales ne permettent pas des mesures précises et reproductibles.

Dont la majorité des cas, la CT induit une réponse au moins partielle qui se traduit en mammographie par une diminution de la taille ou une disparition des lésions. La quantification de la réponse dépend des caractéristiques tumorales (masse, calcifications...) détectées sur la mammographie initiale. Dans le cas de lésions localement évoluées ou de lésions inflammatoires, il n'y a pas de masse individualisable. Les lésions sont diffuses, mal limitées. L'évaluation quantitative n'est alors pas possible.

Hevie et al. (9) ont montré que l'évaluation mammographique avait une meilleure sensibilité mais une moins bonne spécificité que l'évaluation clinique (sens : 79 vs 49% ; spec : 77 vs 92%)

La réponse mammographique ne permet pas de prédire la réponse histologique. Les calcifications notamment ne sont pas un indicateur fiable de la persistance de tissus tumoral. Des calcifications d'un carcinome canalaire traité avec succès peuvent persister et des calcifications de nécrose peuvent apparaître. L'analyse des contours tumoraux sous traitement montre qu'alors que la densité tumorale diminue les prolongements radiaires, peuvent persister et rester stables, témoignant de leur nature tumorale.

L'étude d'Huber et al. (137) a montré que chez les patientes chez qui plus de 50% du contour tumoral était bien limité, une très bonne corrélation pouvait être établie entre le diamètre mammographique et la taille du résidu tumoral à l'examen histologique. A l'inverse dans le cas de contours tumoraux plus flous, la corrélation avec l'histologie est faible. Dans ce cas, le recours à d'autres moyens d'imagerie peut être le plus profitable.

L'apport de l'échographie est discuté. Dans la littérature, certaines études la jugent peu fiable (138) contrairement à d'autres (139, 140) la considérant supérieure à la clinique et la mammographie, ce d'autant plus que la tumeur est hypoéchogène. Les mesures échographiques sont plus difficiles en cas de tumeurs fragmentées, multi nodulaires ou d'une taille telle qu'elle dépasse le champ de la sonde. L'échographie est en fait surtout très performante dans la détection et l'évaluation des adénopathies. Les données contradictoires sur l'apport de l'échographie mettent surtout en évidence les paramètres influençant la fiabilité et la reproduction de l'examen intra et interopérateur. Ces paramètres sont, d'une part, lésionnels (échostructure, netteté des contours) et, d'autre part, liés à l'expérience de l'opérateur et à la qualité du matériel.

- Imagerie par résonance magnétique

Elle permet l'analyse morphologique des tumeurs et l'étude cinétique de la prise de contraste traduisant la richesse de la vascularisation. C'est l'examen le plus fiable pour apprécier la multifocalité. De nombreux auteurs (141, 142) retrouvent une excellente corrélation entre la taille macroscopique de la tumeur et la taille estimée en imagerie par résonance magnétique (IRM). L'IRM est particulièrement performante chez les patientes non ménopausées aux seins denses. Le critère diagnostique est la mise en évidence d'une prise de contraste tumorale précoce après injection intraveineuse de sels de gadolinium. Selon Gilles et al. (143) La

cinétique et l'intensité du renforcement après contraste sur l'IRM dynamique correspondaient à l'importance du tissu tumoral résiduel après traitement.

Les faux négatifs sont rares et représentés le plus souvent par des lésions in situ et par les petites tumeurs inférieures à 5mm. Les faux positifs sont représentés par l'hyperplasie épithéliale (144).

L'étude dans le temps de la prise de contraste détermine une courbe dont la forme wash-out (pic de prise de contraste suivi d'une rapide diminution) est caractéristique de lésion maligne mais non constante. La modification de cette courbe, en plateau ou progressive, après le premier cycle de CT permettrait de distinguer les patientes répondeuses des non répondeuses (145).

- Tomographie par émission de positons

Elle utilise le 1-fluorodeoxyglucose, traceur du métabolisme glucidique de la cellule maligne. Ses résultats sont indépendants de la densité du tissu mammaire. Des différences significatives de captation de traceur entre les patientes répondeuses et non répondeuses ont été mises en évidence dès le premier cycle de CT avant la réponse radiologique. La tomographie par émission de positons (TEP) permet en outre un staging préthérapeutique.

Même si elles semblent pouvoir apporter des informations utiles dans des circonstances particulières, l'IRM comme la TEP, ne sont actuellement pas recommandées en pratique courante. Le risque de l'IRM systématique est d'identifier des lésions ipsi- ou controlatérales, qui n'auraient peut-être jamais évolué.

Sauf cas particuliers, l'évaluation standard repose donc sur la clinique, la mammographie et l'échographie.

## 2. Traitement locorégional

### a- La chirurgie :

Avec l'introduction de la chimiothérapie néoadjuvante la majorité des patientes avaient des réponses et pouvaient ainsi bénéficier avec succès d'une mastectomie. Dans une série de 256 patientes traitées au MDACCC pour un CSI sans extension métastatique au bilan initial, 75% des patientes ont pu être opérées après chimiothérapie première et ont pu compléter le traitement par radiothérapie postopératoire (donnée non publiée, Septembre 2007) (146). Sans surprise, les 75% de patientes avec réponse à la CT qui ont pu avoir la mastectomie et la radiothérapie avaient un meilleur control local, un meilleur control à distance et une meilleure survie globale que les 25% de patientes qui avaient une maladie stable ou progressive après chimiothérapie néoadjuvante.

Pour les patientes qui répondent à la chimiothérapie néoadjuvante la meilleure approche chirurgicale est la mastectomie avec curage axillaire, la technique de mastectomie avec conservation de peau (Skin-sparing mastectomy) ne doit pas être réalisée chez les patients avec CSI en raison du taux élevé d'invasion lymphatique du derme, D'autres part il n'existe pas de données démontrant que le ganglion sentinelle soit une alternative correcte et saine au curage axillaire pour les quelques patientes sans envahissement ganglionnaire clinique au diagnostic car si la technique du ganglion sentinelle a été accepté comme un standard dans la prise en charge des cancers du sein de stade précoce, elle n'est pas recommandée chez les patientes traitées pour un CSI, une des principales raisons est que le blocage lymphatique par des cellules tumorales qui est une des caractéristique du CSI peut faire obstacle à la progression du radio-isotope ou du colorant utilisé pour repérer le ganglion sentinelle faussant ainsi la technique.

Cette chirurgie a pour but d'être carcinologique en réséquant tous les sites de maladie avec des marges chirurgicales négatives. Cet objectif de marges saines est plus difficile à atteindre dans le CSI en raison de l'infiltration lymphatique du derme qui peut être très étendue rendant difficile la détermination de l'étendu de la chirurgie surtout chez les patientes en bonne réponse, avec souvent une évaluation de la réponse par le clinicien et le radiologue sous estimant l'extension vraie de la maladie résiduelle et ce chez plus de 60% des patientes (147, 148).

L'importance des marges négatives dans la maladie carcinologique a été démontrée dans différentes localisations grâce à de nombreuses études (149, 150, 151, 152). Plus spécifiquement, dans le CSI il a été prouvé que des marges positives étaient associées à de mauvais résultats de survie globale, dans une série de 90 patientes traitées pour des CSI, la comparaison de la survie globale à 3 ans parmi les patientes opérées a révélé des taux de 47% chez celles avec des marges chirurgicales négatives contre 0% chez les patientes avec des marges positives (153).

C'est dans ce but d'obtenir des marges chirurgicales négatives que le timing de la chirurgie peut être modifié, la chirurgie peut être faite après la radiothérapie chez les patientes qui restent non opérables après chimiothérapie néoadjuvante où chez celles où le chirurgien a des doutes sur la qualité de ses marges. Le MADCC rapporte les résultats de 42 patientes traitées pour des CSI et qui ont eu une irradiation préopératoire (données non publiées) (154), à 5 ans le taux de contrôle local et de SSM étaient de 75% et de 20% respectivement, et 8 patientes ont vécu plus de 40 mois sans maladie métastatique. Il faut cependant noter que cette radiothérapie préopératoire n'est pas dénuée de toxicités, Pisansky et coll. (155) ont rapporté dans leur publication des taux de nécrose de lambeau chez 6 (21%) des 29 patientes qui ont reçu une radiothérapie préopératoire pour un CSI à la dose de 44,2 à 50,4 Gy, ainsi il paraît donc souhaitable de proposer aux patientes dès qu'elles sont opérables une chirurgie première.

Toutes les patientes qui ont eu une mastectomie pour un CSI doivent avoir une irradiation post opératoire, raison pour laquelle la reconstruction immédiate est déconseillée. La radiothérapie est nuisible à toute reconstruction qui serait faite et la reconstruction pourrait réduire la qualité de couverture des volumes par la radiothérapie (155).

### **b- La radiothérapie :**

Tenant compte des mauvais taux de contrôle local de cette maladie, des doses de radiothérapie plus élevées que celles utilisées pour traiter un CSNI semblaient nécessaires, et encore une fois la nature rare de cette maladie fait qu'il n'existe pas d'essais d'escalade de doses à ce sujet, mais l'hyperfractionnement a été rapporté comme donnant de meilleurs taux de contrôle local que les taux de contrôle historiques. Des arguments sont en faveur de cette escalade de dose qu'elle soit avec une radiothérapie à fractionnement standard, hyperfractionnée et/ou chimiothérapie concomitante, et ceci doit se faire en intégrant les principes premiers du niveau de dose appliquée dans la radiothérapie standard du CSNI (146). Le MDACC a rapporté récemment son expérience où est noté les changements réalisés les trois dernières décennies dans la radiothérapie du CSI (146), initialement le schéma était de passer d'une fraction par jour à un mode hyperfractionné accéléré permettant de délivrer 45 Gy en 30 fractions à 1.5 Gy/fraction, 2 fractions/ jour pendant 3 semaines suivi d'un boost au niveau de la paroi délivrant 15 Gy en 10 fractions à 1.5 Gy /fraction, 2 fractions/ jour pendant une semaine 6, 132 et dans un second temps une escalade de la dose totale de radiothérapie passant de 60 Gy à 66 Gy. Liao et coll. (156) ont publié l'actualisation récente de cette expérience d'escalade de dose chez 115 patientes avec CSI traitées soit à la dose de dose de 60 Gy (60 Gy au niveau de la paroi et 45-50 Gy au niveau des aires ganglionnaires) ou à la dose de 66 Gy (51 Gy au niveau de la paroi et des aires ganglionnaires et un boost

de 15 Gy en électrons au niveau de la paroi, données en 2 fractions par jour), les auteurs rapportent à 5 ans et en faveur de l'escalade de dose une augmentation significative du contrôle locorégionale (58% vs 84%, respectivement,  $p=0,04$ ) et de la survie globale (35 % vs 46%,  $p=0,03$ ).

Cette escalade de dose était réservée à des patientes avec des facteurs pronostiques péjoratifs qui étaient : une mauvaise réponse à la chimiothérapie, des marges chirurgicales limites ou envahies, un envahissement ganglionnaires massif ( $\geq 4N+$ ) malgré une chimiothérapie néoadjuvante et les patientes jeunes de moins de 45 ans, la réflexion étant que la dose de 60 Gy pouvait donner des taux de contrôle excellents chez les patients sans aucun critère péjoratif mentionné ci-dessus (donnée non publiée, Septembre 2007) 154, 146. Une classification des patients selon ces critères est nécessaires car il n'est pas anodin et dénué de toxicité d'augmenter les doses à 66 Gy. Le risque de développer une toxicité tardive de grade 3-4 est nettement corrélé aux doses reçues (29% dans le groupe 66 Gy vs 15% dans le groupe 60 Gy,  $p=0,08$ ) (157).

### c- Radio chimiothérapie concomitante :

Malgré les bénéfices clairement démontrés de l'association Radiochimiothérapie dans d'autres sites de maladies cancéreuses (158, 159), cette stratégie n'a pas été amplement explorée dans le cancer du sein. Une équipe marseillaise a publié les résultats de Radiochimiothérapie concomitante chez une série de 66 patientes traitées pour des CSI non métastatiques (160), les patientes recevaient en plus d'un schéma de radiothérapie à la dose de 65 Gy, une chimiothérapie concomitante par cisplatine 5FU, les résultats de cette série montraient une médiane de SSP de 28 mois et de SG de 63 mois, avec 87% des patientes qui ont une réponse clinique complète à la Radiochimiothérapie et qui n'ont pas été opérées. Une autre expérience est celle du MADCC avec capecitabine

concomitant et radiothérapie chez 55 patientes avec des cancers du sein inopérables a été favorable avec 91% de ces patientes devenues opérables, la réponse clinique complète a été de 33%, et les taux de réponse histologique complète étaient de 20% (donnée non publiée, San Antonio Breast Cancer Symposium, Décembre 2007). Dans cette série, la tolérance de l'association Radiochimiothérapie été satisfaisante avec des taux légèrement plus élevés de toxicités précoces. Cette approche peut être une alternative intéressante à une accélération ou à une escalade de dose chez des patientes avec des CSI avec un risque de récurrence locale élevé.

Les différentes études exploitées mettent en évidence la nécessité d'une approche multidisciplinaire dans la prise en charge efficace du cancer inflammatoire du sein, et le bénéfice apporté par l'introduction d'une chimiothérapie première dans la stratégie thérapeutique de ce cancer, en améliorant le taux de survie à 5 ans de plus de 30%.

La stratégie thérapeutique adoptée chez toutes les patientes de notre série, associe une chimiothérapie première visant, à réduire la masse tumorale, atténuer les signes inflammatoires et à éviter une dissémination métastatique d'emblée, suivie d'un traitement locorégional (chirurgie puis radiothérapie)

L'hormonothérapie n'est envisagée qu'en cas de positivité des récepteurs hormonaux.

# PRONOSTIC

## Les facteurs pronostic :

Parmi les facteurs pronostiques les plus importants on retrouve : les taux de réponse clinique et histologique à la chimiothérapie néo-adjuvante (161), la taille tumorale (162) et le nombre de ganglions axillaires envahis (163).

- La réponse pathologique : La réponse au traitement et surtout l'obtention d'une rémission pathologique après la chimiothérapie néo-adjuvante constituent un facteur pronostique important qui ressort dans plusieurs études (168, 169, 170). Dans une série, 63 patientes traitées au M.-D. Anderson par chimiothérapie à base d'anthracyclines, dont 21 ont eu une mastectomie, la réponse pathologique à la chimiothérapie était le facteur prédictif le plus important pour la survie globale et la survie sans rechute (163). Deux autres études, celle de Cristofanilli et al. (171) et celle de Harris et al. (172), retrouvaient des survies significativement meilleurs en cas de réponse pathologique complète (pCR) et ce quel que soit le produit utilisé dans la chimiothérapie néo-adjuvante (méthotrexate, doxorubicine et paclitaxel). Egalement, viens et al. (173) ont obtenu un taux de pCR estimé à 32% sur une série de 17 patientes suivies pour un cancer du sein inflammatoire et traitées par intensification thérapeutiques dans le cadre du protocole Pégase 02. Cependant, si la réponse pathologique peut être considérée comme facteurs pronostique dans les cancers du sein, elle ne l'est pas nécessairement dans les cancers du sein inflammatoire, comme le suggère l'étude de Low (173). De plus, il n'existe actuellement aucun marqueur clinique ou moléculaire pouvant prédire la pCR à la chimiothérapie.

- Le statut ménopausique et le poids semblent avoir un impact sur le pronostic mais ceci reste à confirmer. Les données concernant l'âge, la race (164) et la présence de récepteurs hormonaux (165, 166, 167) sont controversées

· Pour les emboles dermiques, c'est également le cas : d'après les résultats du SEER parus en 1985, les résultats de survie à 3ans après traitement par chimiothérapie première, chirurgie et radiothérapie semblent indiquer un plus mauvais pronostic en cas d'envahissement histologique des lymphatiques du derme ; 60% en cas de signes inflammatoires cliniques isolés, 34% en cas d'atteinte cutanée histologique associée aux signes cliniques et 34% en cas d'atteinte cutanée histologique isolée. Cependant, testée en analyse unifactorielle ou analyse multifactorielle, la valeur pronostique de ce caractère histologique n'émerge pas sur la survie globale ou la survie sans rechute.

# CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le cancer du sein inflammatoire est une pathologie rare et de ce fait peu connue. Ses caractéristiques épidémiologiques paraissent légèrement différentes des autres cancers du sein, avec une tendance à une survenue à un âge inférieur et l'originalité, même si le diagnostic est parfois porté en excès, d'une fréquence plus élevée en Afrique du nord.

Sa biologie commence à être mieux connue, l'implication de certains oncogènes pouvant être à l'origine du phénotype inflammatoire dans les différents sous-types de tumeurs du sein récemment décrites.

Il se caractérise par un taux d'envahissement ganglionnaire très important, une négativité des récepteurs hormonaux, une proportion élevée de Grade II et III (grade histopronostic SBR) et un HER2neu souvent positif (score 3+)

L'importance de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante est un facteur pronostique des plus importants. L'obtention d'une réponse complète s'avère donc un objectif primordial, qui est en partie atteint grâce à l'utilisation des Anthracyclines. L'association récente de celles-ci aux Taxanes majore les taux de réponse. De même, l'utilisation de perfusions continues peut accroître le taux de réponse complète. L'arrivée de pro drogues orales de 5-FU, comme la capécitabine, ou d'inhibiteurs de la thymidine synthétase oraux stimulera les essais de traitements continus. Une autre voie, qui semble encore plus intéressante, concerne les agents modulateurs ; Slamon (174), sur près de 500 malades en première phase métastatique (HER2+), a comparé une chimiothérapie (avec anthracyclines) seule à l'association avec un anticorps anti-HER2 ; ce dernier a permis un doublement du taux de réponse et un délai sans progression qui passe de 5,5 à 8,6 mois. Ce résultat montre l'intérêt du trastuzumab (anti-HER2) en association avec une chimiothérapie avec anthracyclines dans les cancers du sein métastatiques surexprimantHER-2, et cela avec une très bonne tolérance. Compte tenu de la rapidité de diffusion des micro métastases dans les cancers inflammatoires et du

mauvais pronostic à court terme des formes surexprimant C-erbB-2, l'indication de cette nouvelle voie thérapeutique en association avec la chimiothérapie de consolidation après traitement locorégional, voire en situation néoadjuvante, paraît des plus intéressantes. Les formes inflammatoires de cancer du sein demeurant heureusement rares, la mise en place d'études randomisées multicentriques s'avérera la meilleure solution pour confirmer ces nouvelles stratégies. De telles études sont actuellement en cours en France (Pégase 01 à 05).

# RESUME

Introduction : Le cancer du sein inflammatoire est une forme particulière et rare, décrite pour la première fois en 1924 par LEE et TANNENBAUM. Il est caractérisé essentiellement par sa présentation clinique et son extrême gravité. Il représente environ 1 à 5% des cancers du sein avec une fréquence variant selon les pays. Le diagnostic repose sur la clinique et l'histologie. Le taux de survie à 5ans est en général inférieur à 5% en l'absence de traitement combiné peut atteindre 30 à 50% avec les traitements associant chimiothérapie, chirurgie, et radiothérapie.

Matériels et méthodes : c'est une étude rétrospective de 41 patientes avec CSI suivies au service d'oncologie médicale entre 2007 et 2011 qui a inclus les patientes avec ou sans atteinte ganglionnaire et sans dissémination métastatique. L'objectif principal de notre étude étant d'évaluer l'intérêt de la chimiothérapie néoadjuvante dans la prise en charge du cancer du sein inflammatoire.

Résultats : l'âge moyen de nos patientes était de 44 ans, la nulliparité a été notée dans 31% des cas, les ATCD de cancer gynécologique ont été retrouvés dans 12% des cas, la CO dans 34% des cas le délai moyen diagnostic était de 4mois, la localisation droite a été retrouvée dans 58% des cas l'atteinte ganglionnaire a été notée dans 66% des cas.

Sur le plan anatomopathologique, le type histologique dominant est le carcinome canalaire infiltrant, la quasi-totalité des tumeurs sont de mauvais pronostic, avec grade II de SBR dans 53% des cas, et grade III de SBR dans 44% des cas. Les embolies vasculaires étaient présents dans 39% de cas. Les récepteurs hormonaux négatifs dans 18.2% des cas, HER2 neu positif dans 25% des cas et le triplet négatif dans 9.7% des cas

37% des patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie à base d'anthracyclines seules, 62% d'une chimiothérapie optimales à base d'anthracyclines-Docétaxel, et dans 19% des cas une chimiothérapie+ Trastuzumab.

Après la chimiothérapie neoadjuvante La réponse clinique partielle a été notée dans 64% des cas, complète dans 8% des cas mineurs dans 12% des cas, 3% des patientes avaient une stabilité, et une progression clinique a été notée dans 12% des cas.

35% des patientes avaient une réponse histologique supérieure à 50% et la réponse complète dans 35% des cas.

81% de nos patientes ont bénéficié d'un traitement locorégional, et 43% d'une hormonothérapie

Un bon control locorégional a été noté dans 65% des cas (avec un recul moyen de 2ans et demi), la rechute locale et ou métastatique dans 35% des cas.

Conclusion : le cancer du sein inflammatoire est un cancer agressif qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire rapide. Le traitement est multimodal reposant sur la chimiothérapie, les thérapies ciblées la chirurgie et la radiothérapie.

# ABSTRACT

Introduction: Inflammatory breast cancer is a distinctly aggressive subgroup of breast cancer (BC), first described in 1924 by Lee and TANNENBAUM. It is essentially characterized by its clinical presentation and its extreme severity. It accounts for about 1-5% of breast cancers with a frequency depending on the country. The diagnosis is based on clinical and histology. The survival rate at 5 years is generally less than 5% in the absence of combination therapy may reach 30 to 50% with combination chemotherapy treatments, surgery, and radiotherapy.

Patients and Methods: This is a retrospective study of 41 patients with IBC followed in department of oncology between 2007 and 2011 that included patients with or without nodal involvement and without metastasis dissemination. The main objective of our study was to evaluate the interest of neoadjuvant chemotherapy in the management of inflammatory breast cancer.

Results: The average age of our patients was 44 years, nulliparity was noted in 31% of cases, previous history of gynecological cancer was found in 12% of cases, oral contraceptives in 34% of cases the average time of diagnosis was 4 months. The right localization was found in 58% of cases the lymph nodes were noted in 66% of cases.

Dominant histologic type was infiltrating ductal carcinoma, almost all tumors have a poor prognosis, with SBR grade II in 53% of cases, and SBR grade III in 44% of cases. pathologic embolization of the dermal lymphatic vessels were present in 39% of cases Hormone receptor negative in 18.2% of cases, HER2 neu positive in 25% of cases and triple negative in 9.7% cases.

37% of patients received chemotherapy with anthracyclines alone, 62% an optimal chemotherapy with anthracyclines-docetaxel, and 19%: chemotherapy + trastuzumab.

After neo-adjuvant chemotherapy Partial clinical response was observed in 64% of cases, complete in 8% of cases and minor in 12% of cases, 3% of patients had stability, and clinical progression was noted in 12% of cases.

35% of our patients had a histological response greater than 50% cases and complete response in 35% of cases.

81% of our patients received local therapy, and 43% an hormonal therapy.

A good loco regional control was noted in 65% of cases (with a mean of follow up of 2 years and a half), Local recurrence or metastasis in 35% of cases.

#### Conclusion:

Inflammatory breast cancer is an aggressive cancer that requires a multidisciplinary treatment. Multimodal treatment is based on chemotherapy, targeted therapies surgery and radiotherapy.

## ملخص

**ÖK:** التهاب سرطان الثدي هو نوع خاص ونادر وصفه LEE و TANNENBAUM في عام 1924. ويتميز أساسا بتقديمه السريري وشدة خطورته. و يمثل حوالي 1-5% حالات سرطان الثدي مع تردد متغير حسب البلد المعني. ويستند التشخيص على الفحص السريري وعلم الأنسجة. معدل البقاء على قيد الحياة في 5 سنوات أقل من 5% في حالة عدم وجود العلاج المركب و قد يصل إلى 30 إلى 50% في حالة الجمع بين العلاج الكيماوي، والجراحة، والعلاج الإشعاعي.

**ÜÜ:** هذه دراسة استرجاعية ل 41 مريضة عانت من التهاب سرطان الثدي المتبع في قسم الأورام الطبية بين عامي 2007 و 2011 التي شملت إصابة العقد الليمفاوية. وكان الهدف الرئيسي من دراستنا تقييم فائدة العلاج الكيماوي في علاج التهاب سرطان الثدي.

**ÜÜ:** متوسط أعمار المرضى كان هو 44 سنة، لوحظت عدم الولادة في 31% من الحالات، وجدت إصابة سابقة بسرطان أمراض النساء في 12%، تناول موانع الحمل في 34%، كانت مدة التشخيص المتوسطة 4 أشهر، تموضع الورم كان في الثدي الايمن في 58%، ولوحظت إصابة الغدد الليمفاوية في 66% من الحالات.

النوع النسيجي السائد هو سرطان الأقفنية المجتاحة، يصنف 53% من الحالات في الدرجة الثانية، و 44% في الدرجة الثالثة من تصنيف SBR. تم العثور على مستقبلات هرمونية سلبية في 18.2%، HER2 neu إيجابية في 25% من الحالات و ثلاثية السلبية في 9.7% حالات.

تلقى 37% من المرضى العلاج الكيماوي بالانتراسايكلين وحدها، بينما تلحقى 62% العلاج الكيماوي الامثل بالانتراسايكلين و دوسيطاكسيل، و 19% العلاج الكيماوي + تراستوزوماب. لوحظت استجابة سريرية جزئية في 64%، كلية في 8%، ضعيفة في 12%، بينما إستقرت الحالة عند 3%، و لوحظ التقدم في 12% من الحالات.

سجلت استجابة نسيجية باكثر من 50% في 35% من الحالات، استجابة كلية في 35%. تلحقى 81% من المصابات علاجا محليا و 43% علاجا هرمونيا. لوحظ سيطرة جيدة موضعية في 65% من الحالات. بينما سجل انتكاس او انتشار للمرض في 35% من الحالات.

**خاتمة:** التهاب سرطان الثدي هو سرطان عدواني يتطلب علاجا سريعا متعدد التخصصات: كميائيا، جراحيا و إشعاعيا.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Bell CA (1814) A system of operative surgery, Vol 11, 136
2. Von Volkmann R (1875) Brust Krebs. Beitrage zur chirurgie. Leipzig, Breitkopf & Hartel, 319-34
3. Schumann EA (1911) A study of carcinoma mastitoides. Ann Surg 54: 69
4. Klotz ID (1869) Uber Mastitis Carcinomatosa Gravidarum et Lactantium. Halle, Germany, Lyske 30
5. Schumann EA (1911) A study of carcinoma mastitoides. Ann Surg54:69
6. Lee B, tannenbaum N (1924) Inflammatory carcinoma of the breast: a report of twenty-eight (28) cases from the breast clinic of memorial Hospital. Surg Gynecol obstet 39:580
7. Taylor G, Meltzer A (1938) Inflammatory carcinoma of the breast. Am J cancer 33:33
8. Haagensen CD (1971) The physiology of the breast as it concerns the clinician. Am J Obstet gynecol 109: 206-9
9. CHARAFE-JAUFFRET, E, TARPIN, C, VIENS, P, BERTUCCI, F. Defining the Molecular Biology of Inflammatory Breast Cancer. *Semin Oncol*. 2008; 35: 41-50.
10. CHARAFEJAUFFRET E, T C, BARDOU VJ. Immunophenotypic Analysis of Inflammatory Breast Cancers: Identification of an 'Inflammatory Signature' *JOURNAL OF PATHOLOGY* 2004; 202 : 265-73.
11. KLEER CG, V G K, MERAJVER SD. Molecular Biology of Breast Cancer Metastasis. Inflammatory Breast Cancer: Clinical Syndrome and Molecular Determinants. *Cancer*. 2000; 2/423-9.
12. NGUYEN DM, S K, TSIMELZON A, *et al*. Molecular Heterogeneity of Inflammatory Breast Cancer: A Hyperproliferative Phenotype. *Clin Cancer Research*. 2006; 12: 5047-5054.

13. PARADISO A, T S, BRANDI M. Cell Kinetics and Hormonal Receptors Status in Inflammatory Breast Carcinoma. Comparison with Locally Disease. *Cancer*. 1989: 64:1922-7.
14. AZIZ SA, P S, KHAN S, *et al*. Case Control Study of Prognostic Markers and Disease Outcome in Inflammatory Carcinoma Breast: A Unique Clinical Experience. *Breast J*. 2001: 7: 398-404.
15. JAIYESIMI, I A, BUZDAR, A U, HORTOBAGYI, G. Inflammatory Breast-Cancer - Review. *J Clin Oncol.* 1992: 10: 1014-1024.
16. RIOU, G, LE, M G, TRAVAGLI, J P, LEVINE, A J, MOLL, U M. Poor-Prognosis of P53 Gene Mutation and Nuclear Overexpression of P53 Protein in Inflammatory Breast Carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993: 85: 1765-1767.
17. HANCE, K W, ANDERSON, W F, DEVESA, S S, YOUNG, H A, LEVINE, P H. Trends in Inflammatory Breast Carcinoma Incidence and Survival: The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program at the National Cancer Institute. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005: 97: 966-975.
18. SOMLO, G, FRANKEL, P, CHOW, W, LEONG, L, MARGOLIN, K, MORGAN, R, *et al*. Prognostic Indicators and Survival in Patients with Stage IIIB Inflammatory Breast Carcinoma after Dose Intense Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004: 22: 1839-1848.
19. GUERIN M, G M, MATHIEU MC, TRAVAGLI JP, SPIELMANN M, ANDRIEU N, RIOU G . Structure and Expression of C-ERB-2 and EGF Receptor Genes in Inflammatory and Non-Inflammatory Breast Cancer: Prognostic Significance. *Int J Cancer*. 1989: 43: 201-208.

20. PROST S, L M, DOUC-RASY S, AHOMADEGBE JC, SPIELMANN M,, GUERIN M, R G. Association of C-ERBB2-Gene Amplification with Poor Prognosis in Non56 Inflammatory Breast Carcinomas but Not in Carcinomas of the Inflammatory Type. *Int J Cancer*. 1994: 58: 763-768.
21. TURPIN, E, BIECHE, I, BERTHEAU, P, PLASSA, L F, LEREBOURS, F, DE ROQUANCOURT, A, *et al*. Increased Incidence of ERBB2 Overexpression and P53 Mutation in Inflammatory Breast Cancer. *Oncogene*. 2002: 21: 7593-7597.
22. LEREBOURS, F B, P. BIECHE, I. DRIOUCHI, K. DE THE, H. HACENE, K. ESPIE, M. MARTY, M. LIDEREAU, R. Evidence of Chromosome Regions and Gene Involvement in Inflammatory Breast Cancer. *Int J Cancer*. 2002: 102: 618-622.
23. CHARPIN, C B, P. KHOUZAMI , A. VACHERET, H. ANDRAC, L. LAVAUT, MN. ALLASIA, C. PIANA, L. Inflammatory Breast Carcinoma: An Immunohistochemical Study Using Monoclonal Anti-Pher-2/Neu, Ps2, Cathepsin, Er and Pr. *Anticancer research*. 1992: 12: 591-597.
24. SAWAKI M, I Y, AKIYAMA F. High Prevalence of Her-2/Neu and P53 Overexpression in Inflammatory Breast Cancer. *Breast Cancer*. 2006: 13:172-8.
25. GUERIN M, G M, MATHIEU MC. Structure and Expression of C-ERB-2 and EGF Receptor in Inflammatory and Non- Inflammatory Breast Cancer: Prognosis Significance. *International Journal Cancer*. 1989: 43:201-8.
26. CHARPIN, C B, P. KHOUZAMI , A. VACHERET, H. ANDRAC, L. LAVAUT, MN. ALLASIA, C. PIANA, L. Inflammatory Breast Carcinoma: An Immunohistochemical Study Using Monoclonal Anti-Pher-2/Neu, Ps2, Cathepsin, Er and Pr. *Anticancer research*. 1992: 12: 591-597.
27. PROST S, L M, DOUC-RASY S, AHOMADEGBE JC, SPIELMANN M,, GUERIN M, R G. Association of C-ERBB2-Gene Amplification with Poor Prognosis in Non Inflammatory Breast Carcinomas but Not in Carcinomas of the Inflammatory Type. *Int J Cancer*. 1994: 58: 763-768.

28. LEREBOURS, F B, P. BIECHE, I. DRIOUCHI, K. DE THE, H. HACENE, K. ESPIE, M. MARTY, M. LIDEREAU, R. Evidence of Chromosome Regions and Gene Involvement in Inflammatory Breast Cancer. *Int J Cancer*. 2002: 102: 618-622.
29. PARTON, M, DOWSETT, M, ASHLEY, S, HILLS, M, LOWE, F, SMITH, I E. High Incidence of Her-2 Positivity in Inflammatory Breast Cancer. *Breast*. 2004: 13: 97- 103.
30. CHARAFE-JAUFFRET, E, TARPIN, C, BARDOU, V . Immunophenotypic Analysis of Inflammatory Breast Cancers: Identification of an 'Inflammatory Signature' *Journal Of Pathology*. 2004: 202: 265-273.
31. NIETO, Y, NAWAZ, F, JONES, R B, SHPALL, E J, NAWAZ, S. Prognostic Significance of Overexpression and Phosphorylation of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and the Presence of Truncated EGFRvIII in Locoregionally Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2007: 25: 4405-4413.
32. DAVIDOFF, A M, HUMPHREY, P A, IGLEHART, J D, MARKS, J R. Genetic- Basis for P53 Overexpression in Human Breast-Cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1991: 88: 5006-5010.
33. FAILLE, A, DECREMOUX, P, EXTRA, J M, LINARES, G, ESPIE, M, BOURSTYN, E, *et al.* P53 Mutations and Overexpression in Locally Advanced Breast Cancers. *British Journal of Cancer*. 1994: 69: 1145-1150.
34. GONZALEZ-ANGULO AM, S N, BUZDAR AU, *et al.* P53 Expression as a Prognostic Marker in Inflammatory Breast Cancer. *Clin Cancer Research*. 2004: 6215-6221.
35. MCCARTHY, N J, YANG, X W, LINNOILA, I R, MERINO, M J, HEWITT, S M, PARR, A L, *et al.* Microvessel Density, Expression of Estrogen Receptor Alpha, Mib- 1, P53, and C-ErbB-2 in Inflammatory Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2002: 8: 3857-3862.

36. COLPAERT, C G, VERMEULEN, P B, FOX, S B, HARRIS, A L, DIRIX, L Y, VAN MARCK, E A. The Presence of a Fibrotic Focus in Invasive Breast Carcinoma Correlates with the Expression of Carbonic Anhydrase Ix and Is a Marker of Hypoxia and Poor Prognosis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2003: 81: 137-147.
37. NIGRO, J M, BAKER, S J, PREISINGER, A C, JESSUP, J M, HOSTETTER, R, CLEARY, K, *et al*. Mutations in the P53 Gene Occur in Diverse Human-Tumor Types. *Nature*. 1989: 342: 705-708.
38. VAN DER AUWERA, I, VAN LAERE, S J, VAN DEN EYNDEN, G G, BENOY, I, VAN DAM, P, COLPAERT, C G, *et al*. Increased Angiogenesis and Lymphangiogenesis in Inflammatory Versus Noninflammatory Breast Cancer by Real-Time Reverse Transcriptase Pcr Gene Expression Quantification. *Clinical Cancer Research*. 2004: 10: 7965-7971.
39. SHIRAKAWA, K, FURUHATA, S, WATANABE, I, HAYASE, H, SHIMIZU, A, IKARASHI, Y, *et al*. Induction of Vasculogenesis in Breast Cancer Models. *British Journal of Cancer*. 2002: 87: 1454-1461.
40. VIENS, P, PALANGIE, T, JANVIER, M, FABBRO, M, ROCHE, H, DELOZIER, T, *et al*. First-Line High-Dose Sequential Chemotherapy with Rg-CSF and Repeated Blood Stem Cell Transplantation in Untreated Inflammatory Breast Cancer: Toxicity and Response (PEGASE 02 Trial). *British Journal of Cancer*. 1999: 81: 449-456.
41. WEDAM, S B, LOW, J A, YANG, S X, CHOW, C K, CHOYKE, P, DANFORTH, D, *et al*. Antiangiogenic and Antitumor Effects of Bevacizumab in Patients with Inflammatory and Locally Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2006: 24: 769-777.

42. KLEER, C G, VAN GOLEN, K L, BRAUN, T, MERAJVER, S D. Persistent ECadherin Expression in Inflammatory Breast Cancer. *Modern Pathology*. 2001: 14: 458-464.
43. OKA, H, SHIOZAKI, H, KOBAYASHI, K, INOUE, M, TAHARA, H, KOBAYASHI, T, *et al*. Expression of E-Cadherin Cell-Adhesion Molecules in Human Breast-Cancer Tissues and Its Relationship to Metastasis. *Cancer Research*. 1993: 53: 1696-1701.
44. HOFFMEYER MR, W K, DHARMAWARDHANE SF. In Vitro Analysis of the Invasive Phenotype of S 149, an Inflammatory Breast Cancer Cell Line. *Cancer cell Int*. 2005: 5:11.
45. CHARAFEJAUFFRET E, T C, BARDOU VJ. Immunophenotypic Analysis of Inflammatory Breast Cancers: Identification of an 'Inflammatory Signature' *JOURNAL OF PATHOLOGY* 2004: 202 : 265-73.
46. CABIOGLU, N, SAHIN, A, DOUCET, M, YAVUZ, E, IGCI, A, YILDIRIM, E O, *et al*. Chemokine Receptor CXCR4 Expression in Breast Cancer as a Potential Predictive Marker of Isolated Tumor Cells in Bone Marrow. *Clinical & Experimental Metastasis*. 2005: 22: 39-46.
47. CABIOGLU, N, GONG, Y, ISLAM, R, BROGLIO, K R, SNEIGE, N, SAHIN, A, *et al*. Expression of Growth Factor and Chemokine Receptors: New Insights in the Biology of Inflammatory Breast Cancer. *Ann Oncol*. 2007: 18: 1021-1029.
48. ANDRE, F, CABIOGLU, N, ASSI, H, SABOURIN, J C, DELALOGUE, S, SAHIN, A, *et al*. Expression of Chemokine Receptors Predicts the Site of Metastatic Relapse in Patients with Axillary Node Positive Primary Breast Cancer. *Ann Oncol*. 2006: 17: 945-951.

49. MINN, A J, GUPTA, G P, PADUA, D, BOS, P, NGUYEN, D X, NUYTEN, D, *et al.* Lung Metastasis Genes Couple Breast Tumor Size and Metastatic Spread. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007: 104: 6740-6745.
50. SMITH, M C P, LUKER, K E, GARBOW, J R, PRIOR, J L, JACKSON, E, PIWNICA-WORMS, D, *et al.* Cxcr4 Regulates Growth of Both Primary and Metastatic Breast Cancer. *Cancer Research*. 2004: 64: 8604-8612.
51. CHARAFE-JAUFFRET, E, TARPIN, C, BARDOU, V . Immunophenotypic Analysis of Inflammatory Breast Cancers: Identification of an 'Inflammatory Signature' *Journal Of Pathology*. 2004: 202: 265-273.
52. MOLL, U M, RIOU, G, LEVINE, A J. 2 Distinct Mechanisms Alter P53 in Breast-Cancer - Mutation and Nuclear Exclusion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1992: 89: 7262-7266.
53. TOMLINSON, J S, ALPAUGH, M L, BARSKY, S H. An Intact Overexpressed ECadherin/ Alpha,Beta-Catenin Axis Characterizes the Lymphovascular Emboli of Inflammatory Breast Carcinoma. *Cancer Research*. 2001: 61: 5231-5241.
54. LEVINE, P H, STEINHORN, S C, RIES, L G, ARON, J L. Inflammatory Breast Cancer- the Experience of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Journal of the National Cancer Institute*. 1985: 74: 291-297.
55. HANCE, K W, ANDERSON, W F, DEVESA, S S, YOUNG, H A, LEVINE, P H. Trends in Inflammatory Breast Carcinoma Incidence and Survival: The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program at the National Cancer Institute. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005: 97: 966-975.
56. CHANG, S, PARKER, S L, PHAM, T, BUZDAR, A U, HURSTING, S D. Inflammatory Breast Carcinoma Incidence and Survival - the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program of the National Cancer Institute, 1975-1992. *Cancer*. 1998: 82: 2366-2372.

57. LEVINE, P H, STEINHORN, S C, RIES, L G, ARON, J L. Inflammatory Breast- Cancer - the Experience of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Journal of the National Cancer Institute*. 1985: 74: 291-297.
58. WINGO, P A, JAMISON, P M, YOUNG, J L, GARGIULLO, P. Population-Based Statistics for Women Diagnosed with in Inflammatory Breast Cancer (United States). *Cancer Causes & Control*. 2004: 15: 321-328.
59. ROBERTSON, F B, L. YANG, W. YAMAUCHI, H. WIGGINS, S. KAMRUDIN, S. KRISHNAMURTY, *et al*. Inflammatory Breast Cancer: The Disease, the Biology, the Treatment. *Ca Cancer J clin*. 2010: 60: 351-375.
60. CHANG, S B, AU. HURSTING, SD. Inflammatory Breast Cancer and Body Mass Index. *J Clin Oncol.* 1998: 16: 3731-3735.
61. LEVINE, P. Factors for the Development of Agressive Inflammatory and Non-Inflammatory Breast Cancer. *Breast cancer Research reat*. 2004 (supp 1).
62. SCHUMANN, E. A Study of Carcinoma Mastitoides. *annals of Surgery*. 1911: 54:69.
63. HAAGENSE.CD. Physiology of Breast as It Concerns Clinician. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1971: 109: 206-&.
64. GREENE FL, P D, FLEMING ID *AJCC Cancer Staging Handbook* . 6 ed. New York NY Springer, 2002.
65. HAAGENSE.CD. Physiology of Breast as It Concerns Clinician. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1971: 109: 206-&.
66. DE BOER, R H, ALLUM, W H, EBBS, S R, GUI, G P, JOHNSTON, S R, SACKS, N P, *et al*. Multimodality Therapy in Inflammatory Breast Cancer: Is There a Place for Surgery? *Ann Oncol*. 2000: 11: 1147-1153.
67. New TNM classification of breast tumours Czemi G, kulka J. *Orv Hetil*, 2003; 144: 1563-8

68. DENOIX, P, *The Institut's Contribution to the Definition of Factors Guiding the Choice of Treatment: Phase I Development: Treatment of Malignant Breast Tumours*. Springer-Verlag, 1970.
69. Gunhan-Bilgen I, Ustun EE, Memis A. Inflammatory breast carcinoma: mammographic, ultrasonographic, clinical, and pathologic findings in 142 cases, *Radiology* 2002; 223: 829-38
70. Le Petross CH, Bidaut L, Yang WT. Evolving role of imaging modalities in inflammatory breast cancer. *Semin oncol* 200; 35 (1): 51-63
71. Kushwaha AC, Whitman GJ, Stelling CB, Cristofanilli M, Buzdar AU. Primary inflammatory carcinoma of the breast: retrospective review of mammographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174 (2): 535-8.
72. Tardivon AA, Viala J, Corvellec Rudelli A, Guinebretiere JM, Vanel D. mammographic patterns of inflammatory breast carcinoma: a retrospective study of 92 cases. *EUR J Radiol* 1997; 24 (2): 124-30
73. Dershaw DD, Moore MP; Liberman L, Deutch BM. Inflammatory breast carcinoma: mammographic findings. *Radiology* 1994; 190 (30): 831-4
74. Yang WT, Le Petross HT, Macapinalc H, Carkaci S, Gonzalez-angulo AM, Dawood S, et al. inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings. *Breast cancer Res Treat* 2008; 109 (3): 417-26.
75. Roberston FM, Bondy M, Yang W, Yamauchi H, Wiggings S, Kamrudin S, et al. inflammatory breast cancer: the disease, the biology, the treatment. *CA cancer J clin* 2010; 60 (6): 351-75.
76. GREENE FL, P D, FLEMING ID *AJCC Cancer Staging Handbook* . 6 ed. New York NY Springer, 2002.

77. HANCE, K W, ANDERSON, W F, DEVESA, S S, YOUNG, H A, LEVINE, P H. Trends in Inflammatory Breast Carcinoma Incidence and Survival: The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program at the National Cancer Institute. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005; 97: 966-975.
78. SMOOT, R L, KOCH, C A, DEGNIM, A C, STERIOFF, S, DONOHUE, J H, GRANT, C S, *et al*. A Single-Center Experience with Inflammatory Breast Cancer, 1985-2003. Rancho Mirage, CA: Amer Medical Assoc; 2005. 567-572.
79. LIAUW, S L, BENDA, R K, MORRIS, C G, MENDENHALL, N P. Inflammatory Breast Carcinoma: Outcomes with Trimodality Therapy for Nonmetastatic Disease. *Cancer*. 2004; 100: 920-928.
80. Naoto T. Ueno, Massimo Cristofanilli Inflammatory Breast Cancer: An Update Amazone (Diagnostic differential)
81. Moïse Namer, Michel Héry, Daniel Gerni, Marc Spielmann. Joseph Gligorov Cancer du sein: compte rendu du cours supérieur francophone de cancérologie
82. Moïse Namer, Michel Héry, Daniel Gerni, Marc Spielmann. Joseph Gligorov Cancer du sein: compte rendu du cours supérieur francophone de cancérologie
83. Moïse Namer, Michel Héry, Daniel Gerni, Marc Spielmann. Joseph Gligorov Cancer du sein: compte rendu du cours supérieur francophone de cancérologie
84. Moïse Namer, Michel Héry, Daniel Gerni, Marc Spielmann. Joseph Gligorov Cancer du sein: compte rendu du cours supérieur francophone de cancérologie
85. Swain SM, ME lippman (1989) Treatment of patients with inflammatory breast cancer. *Important Adv Oncol*: 129-50
86. Fleming RY, Asmar, bizdar AU *et al*. (1997) Effectiveness of mastectomy by response to induction chemotherapy for control in inflammatory breast carcinoma. *Ann surg Oncol* 4: 452-61

87. Curcio LD, Rupp E, Williams WL et al. (1999) beyond palliative mastectomy in inflammatory breast cancer- a reassessment of margin status. *Ann Surg Oncol* 6: 249-54
88. C.A. Perez, J.N. Fields, P.M. Fracasso et al., Management of locally advanced carcinoma of the breast. II. Inflammatory carcinoma, *Cancer* 74 (1994), 466-476.
89. N.T. Ueno, A.U. Buzdar, S.E. Singletary et al., Combined modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M.D. Anderson Cancer Center, *Cancer Chemother Pharmacol* 40 (1997), 321-329.
90. S.M. Swain, R.A. Sorace, C.S. Bagley et al., Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer, *Cancer Res* 47 (1987), 3889-3894.
91. G. Bonadonna, M. Zambetti and P. Valagussa, Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. Ten-year results, *Jama* 273 (1995), 542-547.
92. E.H. Koh, A.U. Buzdar, F.C. Ames et al., Inflammatory carcinoma of the breast: results of a combined-modality approach-M.D. Anderson Cancer Center experience, *Cancer Chemother Pharmacol* 27 (1990), 94-100.
93. A.U. Buzdar, S.E. Singletary, D.J. Booser et al., Combined modality treatment of stage III and inflammatory breast cancer. M.D. Anderson Cancer Center experience, *Surg Oncol Clin N Am* 4 (1995), 715-734.
94. de Boer RH, Saini A, Johnston SR et al. (2000) continuous infusional combination chemotherapy in inflammatory breast cancer : a phase II study, *breast* 9 : 149-55
95. Cristofanilli M, Buzdar AU, Sneige N et al. (2001) Paclitaxel in the multimodality treatment for inflammatory breast carcinoma. *Cancer* 92: 1775-82

96. Harris EE, Schultz D, Bertsch H et al. (2003) ten-Year outcome after combined modality therapy for inflammatory breast cancer. *Int J Radiat oncol Biol Phys* 55: 1200-8
97. Baldini E, Gardin G, Evagelista G et al, (2004) Long-term results of combined-modality therapy for inflammatory breast carcinoma *Clin Breast cancer* 5:358-63
98. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU et al. (2004) Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: the M.D Anderson cancer center experience. *Clin Breast cancer* 4: 415-9
99. Hurley, Reis I, Silva O et al. (2005) Weekly docetaxel/ carboplatine as primary systemic therapy for HER2\_negatie locally advanced breast cancer. *Clin breast Cancer* 5:447-54
100. Evans TR, Yellowlees A, Foster E et al. (2005) Phase III randomised trial of doxorubicine and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer : an anglo-celtic cooperative oncology group study. *J Clin Oncol* 23: 2988-95
101. De Maties A, Nuzzo F. D'aiuto G et al. (2002) Docetaxel plus epidoxorubicin as neoadjuvant treatment in patients with large operable or locally advanced carcinoma of the breast: as single-center, Phase II study. *Cancer* 94:895-901
102. M. Cristofanilli, A.U. Buzdar, N. Sneige et al., Paclitaxel in the multimodality treatment for inflammatory breast carcinoma, *Cancer* 92 (2001), 1775-1782.
103. M. Cristofanilli, A.M. Gonzalez-Angulo, A.U. Buzdar et al., Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience, *Clin Breast Cancer* 4 (2004), 415-419.
104. CRISTOFANILLI, M, SINGLETARY, E S, HORTOBAGYI, G N. Inflammatory Breast Carcinoma: The Sphinx of Breast Cancer Research. *J Clin Oncol.* 2004: 22: 381-383.

105. M. Panades, I.A. Olivotto, C.H. Speers et al., Evolving treatment strategies for inflammatory breast cancer: a populationbased survival analysis, *J Clin Oncol* 23 (2005), 1941–1950.
106. Tabbane F., Bahi J., Rahal K. et coll. Inflammatory breast cancer. Determination prognostic factors by univariate and multivariate analysis. *Cancer* 1987 ; 60 : 897-902.
107. Bezwoda W.R., Seymour L., Dansey R.D. High-dose chemotherapy with hematopoietic rescue as primary treatment for metastatic breast cancer. A randomized trial. *J Clin Oncol* 1995 ;13 : 2483-9.
108. Antman K., Vahdat L. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support for breast cancer. *Curr Opin Hematol* 1997 ; 4 : 381-9.
109. Viens P., Penaud-Lorca F., Jacquemier J. et coll. High-dose chemotherapy and haematopoietic stem cell transplantation for inflammatory breast cancer : pathologic response and outcome. *Bone Marrow Transplant* 1998 ; 21 : 249-54
110. Cagnoni P.J., Nieto Y., Shpall E.J. et coll. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic progenitor-cell support as part of combined modality therapy in patients with inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 1661-8.
111. Rodenhuis S., Richel D.J., Van der Wall E. et coll. A randomized trial of high-dose chemotherapy and hematopoietic progenitor cell support in operable breast cancer with extensive axillary lymph node involvement. *Proc ASCO* 1998 ; 17 : 123a (abstr. 470).
112. Hortobagyi G.N., Buzdar A.U., Champlin R., Gajewski J. et coll. Lack of efficacy of adjuvant high-dose (HD) tandem combination chemotherapy (CT) for high-risk primary breast cancer (HRPBC). A randomized trial. *Proc ASCO* 1998 ; 17 : 123a (abstr. 417)

113. Low JA, Berman AW, Steinberg SM, Danforth DN et al. (2004) Long-term follow-up for locally advanced and inflammatory breast cancer patients treated with multimodality therapy. *J Clin Oncol* 22: 4067-74
114. Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, et al. Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol* 2003; 21:2889.
115. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol* 2011; 29:3351.
116. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:3676.
117. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Anticancer Drugs* 2011; 22:128.
118. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375:377.

119. Untch M, Muscholl M, Tjulandin S, et al. First-line trastuzumab plus epirubicin and cyclophosphamide therapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: cardiac safety and efficacy data from the Herceptin, Cyclophosphamide, and Epirubicin (HERCULES) trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:1473.
120. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375:377.
121. Mittendorf EA, Wu Y, Scaltriti M, et al. Loss of HER2 amplification following trastuzumab-based neoadjuvant systemic therapy and survival outcomes. *Clin Cancer Res* 2009; 15:7381.
122. Untch M, Loibl S, Bischoff J, et al. Lapatinib vs Trastuzumab in Combination with Neoadjuvant Anthracycline-Taxane-Based Chemotherapy: Primary Efficacy Endpoint Analysis of the GEPARQUINTO STUDY (GBG 44). Presented at the 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, abstr S3-1. Available online at [http://www.abstracts2view.com/sabcs10/view.php?nu=SABCS10L\\_240&terms=](http://www.abstracts2view.com/sabcs10/view.php?nu=SABCS10L_240&terms=) (Accessed on February 07, 2011).
123. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. First Results of the NeoALTTO Trial (BIG 01-06 / EGF 106903): A Phase III, Randomized, Open Label, Neoadjuvant Study of Lapatinib, Trastuzumab, and Their Combination Plus Paclitaxel in Women with HER2 Positive Primary Breast Cancer. Presented at the 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8-12, 2010. Available online at [http://www.abstracts2view.com/sabcs10/view.php?nu=SABCS10L\\_291&terms=](http://www.abstracts2view.com/sabcs10/view.php?nu=SABCS10L_291&terms=) (Accessed on February 07, 2011).

124. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, et al. Neoadjuvant Pertuzumab (P) and Trastuzumab (H): Antitumor and Safety Analysis of a Randomized Phase II Study ('NeoSphere'). Presented at the 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, abstr S3-2. Available online at [http://www.abstracts2view.com/sabcs10/view.php?nu=SABCS10L\\_1000&terms](http://www.abstracts2view.com/sabcs10/view.php?nu=SABCS10L_1000&terms) = (Accessed on February 07, 2011).
125. Guarnieri V, Final results of a phase II randomized trial of neoadjuvant anthracycline-taxane chemotherapy plus lapatanib, trastuzumab, or both in HER2-positive breast cancer (CHER-LOB trial) (abstract 507). *J Clin Oncol* 2011; 29:46s. Abstract available online at [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=02&abstractID=78232](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=02&abstractID=78232) (Accessed on July 07, 2011).
126. VAN DER AUWERA, I, VAN DEN EYNDEN, G G, COLPAERT, C G, VAN LAERE, S J, VAN DAM, P, VAN MARCK, E A, et al. Tumor Lymphangiogenesis in Inflammatory Breast Carcinoma: A Histomorphometric Study. *Clinical Cancer Research*. 2005; 11: 7637-7642.
127. COBLEIGH, M A L, V.K. SLEDGE GW. A Phase I/II Dose-Escalation Trial of Bevacizumab in Previously Treated Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2003; 30: 117-1124.
128. MILLER, K D, CHAP, L I, HOLMES, F A, COBLEIGH, M A, MARCOM, P K, FEHRENBACHER, L, et al. Randomized Phase III Trial of Capecitabine Compared with Bevacizumab Plus Capecitabine in Patients with Previously Treated Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 792-799.

129. MILLER, K D, TRIGO, J M, WHEELER, C, BARGE, A, ROWBOTTOM, J, SLEDGE, G, *et al.* A Multicenter Phase II Trial of ZD6474, a Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 and Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients with Previously Treated Metastatic Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2005; 11: 3369-3376.
130. STOPECK, A, SHELDON, M, VAHEDIAN, M, CROPP, G, GOSALIA, R, HANNAH, A. Results of a Phase I Dose-Escalating Study of the Antiangiogenic Agent, Su5416, in Patients with Advanced Malignancies. *Clinical Cancer Research*. 2002; 8: 2798-2805.
131. MILLER, K D, WANG, J., GRALOW J. A Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Versus Paclitaxel Plus Bevacizumab as First Line Therapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: A Trial Conducted by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2100). *Breast Cancer Research treatment*. 2005; 94.
132. OVERMOYER, B, ROBERTSON, K, PERSONS, M, SHENK, R, LEWIN, J, JESBERGER, J, *et al.* A Phase I Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of Su5416 and Adriamycin in Inflammatory Breast Cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2001; 69: 432.
133. WEDAM, S B, LOW, J A, YANG, X, CHOW, C, BERMAN, A, EULATE, R, *et al.* A Pilot Study to Evaluate Response and Angiogenesis after Treatment with Bevacizumab in Patients with Inflammatory Breast Cancer. New Orleans, LA: Amer Soc Clinical Oncology; 2004. 578.
134. SONPAVDE G, H T. Pazopanib: A Novel Multitargeted Tyrosine Kinase Inhibitor. *Curr Oncol Rep*. 2007; 9: 115-119.
135. JONSTON SR, H T, ELIS P Phase II Study of the Efficacy and Tolerability of Two Dosing Regimens of the Farnesyl Transferase Inhibitor, R115777, in Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 2492-2499.

136. XIA, W L, MULLIN, R J, KEITH, B R, LIU, L H, MA, H, RUSNAK, D W, *et al.* Anti-Tumor Activity of Gw572016: A Dual Tyrosine Kinase Inhibitor Blocks Egf Activation of EGFR/ERBB2 and Downstream ERK1/2 and AKT Pathways. *Oncogene*. 2002; 21: 6255-6263.
137. Huber S, Wanger M, Zuna I, Medl M, Czembirek H, Delorme S. locally advanced breast carcinoma: evaluation of mammography in the prediction of residual disease after induction chemotherapy. *Anticancer Res* 2000; 20:553-8.
138. Balu maestro C, Marcy PY, Cazenave F, Tran C, Chauvel C, Ferrero JM, *et al.* Evaluation de la réponse tumorale à la chimiothérapie par IRM et échographie Doppler couleur. *Le sein* 1996 ;6 :168-202.
139. Fornage BD, Toubas O, Morel M. clinical, mammographic, and sonographic determination of preoperative breast cancer size. *Cancer* 1987;60:765-71.
140. Herrada J, Iyer RB, Atkinson EN, Sneige N, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Relative value of physical examination, mammography, and breast sonography in evaluating the size of the primary tumor and regional lymph node metastases in women receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 1997; 3:1565-9.
141. Davis PL, Mc Carty Jr KS. Technologic considerations for breast tumor size assessment. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1994;2:623-31
142. Weinreb JC, Newstead G. MR imaging of the breast. *Radiology* 1995; 196: 593-610.
143. Gilles R, Guinbretière JM, Toussaint C, Spielman M, Rietjens M, Petit JY, *et al.* Locally advanced breast cancer : contrast-enhanced subtraction MR imaging of response to preoperative chemotherapy. *Radiology* 1994; 191:633-8.
144. Ollivier L, Balu-maestro C, Chapellier C, Leclère J. Evaluation par l'imagerie des traitements néo-adjuvants des cancers du sein. *Oncologie* 2004 ;6 164-8.

145. Rieber A, Zeitler H, Rosenthal H, Gorich J, Kreienberg R, Brambs HJ, et al. MRI of breast cancer: influence of chemotherapy on sensitivity. *Br J Radiol* 1997; 70: 452-8.
146. WOODWARD, W A, BUCHHOLZ, T A. The Role of Locoregional Therapy in Inflammatory Breast Cancer. *Semin Oncol*. 2008; 35: 78-86.
147. HORTOBAGYI G, S S, STROM EA. *Treatment of Locally Advanced and Inflammatory Breast Cancer*. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams Sc Wis. 2000.
148. VLASTOS G, F B, MIRZA NW, et al. The Correlation of Axillary Ultrasonography with Histologic Breast Cancer Downstaging after Induction Chemotherapy. *Am J Surg* 2000; 179: 446-452.
149. CHANG SS, C M. Impact of Positive Surgical Margins after Radical Prostatectomy. *Urology*. 2006: 249-252.
150. DREYER, G. Operative Management of Cervical Cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005; 19: 563-576.
151. HORST KC, S M, GOFFINET DR, CARLSON RW. Predictors of Local Recurrence after Breast-Conservation Therapy. *Clin Breast Cancer*. 2005; 5: 425-438.
152. LASKAR SG, A J, SRINIVAS C, DINSHAW KA. Radiotherapeutic Management of Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006; 6.
153. CURCIO LD, R E, WILLIAMS WL, CHU DZ, CLARKE K, ODOM-MARYON T, et al. Beyond Palliative Mastectomy in Inflammatory Breast Cancer—a Reassessment of Margin Status. *Ann Surg Oncol*. 1999; 6: 249-254.
154. ROBERTSON, F B, L. YANG, W. YAMAUCHI, H. WIGGINS, S. KAMRUDIN, S. KRISHNAMURTY, et al. Inflammatory Breast Cancer: The Disease, the Biology, the Treatment. *Ca Cancer J clin*. 2010; 60: 351-375.

155. MOTWANI SB, S E, SCHECHTER NR, BUTLER CE, LEE GK, LANGSTEIN HN, *et al.*  
The Impact of Immediate Breast Reconstruction on the Technical Delivery of  
Postmastectomy Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 66: 76-82.
156. LIAO, Z X, STROM, E A, BUZDAR, A U, SINGLETARY, S E, HUNT, K, ALLEN, P K, *et al.*  
Locoregional Irradiation for Inflammatory Breast Cancer: Effectiveness of  
Dose Escalation in Decreasing Recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000:  
47: 1191-1200.
157. BRISTOL, I J, WOODWARD, W A, STROM, E A, CRISTOFANILLI, M, DOMAIN, D,  
SINGLETARY, S E, *et al.* Locoregional Treatment Outcomes after Multimodality  
Management of Inflammatory Breast Cancer. Philadelphia, PA: Elsevier Science  
Inc; 2006. 474-484.
158. COX, J. Chemoradiation for Malignant Epithelial Tumors. *Cancer Radiother.*  
1998; 2: 7-11.
159. EIFEL, P. Chemoradiotherapy in the Treatment of Cervical Cancer. *Semin Radiat  
Oncol.* 2006; 16: 177-185.
160. GENET, D, LEJEUNE, C, BONNIER, P, AUBARD, Y, VENAT-BOUVET, L, ADJADJ, D J,  
*et al.* Concomitant Intensive Chemoradiotherapy Induction in Non-Metastatic  
Inflammatory Breast Cancer: Long-Term Follow-Up. *British Journal of Cancer.*  
2007; 97: 883-887.
161. Cristofanilli NI, Buzdar AU, Hortobayagi GN (2003) Update on the  
management of inflammatory breast cancer. *Oncologist* 8: 141 -8
162. Mourali N, Muenz LR, Tabbane F *et al* (1980) Epidemiologic features of rapidly  
progressing breast cancer in Tunisia. *Cancer* 46: 2741-6
163. Fastenberg NA, Martin RG, Buzdar AU *et al.* ( 1985) Management of  
inflammatory carcinoma of the breast. A combined modality approach. *Am J  
Clin Oncol* 8: 134-41

164. Somlo G, Frankel P, Chow W et al. (2004) Prognostic indicators and survival in patients with stage IIIB inflammatory breast carcinoma after dose intense chemotherapy. *J Clin Oncol* 22: 1839-48
165. Liauw SL, Benda RK, Morris CG et al. (2004) inflammatory breast carcinoma: outcomes with trimodality therapy for nonmetastatic disease. *Cancer* 100: 920-8
166. Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE et al. (1997) Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at MD Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother Pharmacol* 40: 321-9
167. Cristofanilli M, Kau SW, Buzdar AU et al. (2002) Paclitaxel significantly improves the prognosis in ER—negative inflammatory breast cancer (IBC.): the MD Anderson Cancer Center experience (1974—2000]. *Breast Cancer Res Treat* T [suppl 1): S158a
168. Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU et al. (1986) Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res* 46: 2578-81
169. Maloisel F, Dufour P, Bergerat JP et al. (1990] Results of initial doxorubicin, 5 fluorouracil, and cyclophosphamide combination chemotherapy for inflammatory carcinoma of the breast. *Cancer* 65: 851-5
170. Buzdar AU, Singletary SE, Booser DJ et al. (1995) Combined modality treatment of stage III and inflammatory breast cancer. M.D. Anderson Cancer Center experience. *Surg Oncol Clin N Am* 4: 715-34
171. Cristofanilli M, Buzdar AU, Sneige N et al. (2001) Paclitaxel in the multimodality treatment for inflammatory breast carcinoma. *cancer* 92: 1775-82
172. Harris EE, Schultz D, Bertsch H et al. (2003) ten-year outcome after combined modality therapy for inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55: 1200-8

173. Viens P, Palangie T, janvier M et al. (1999) First-line high-dose sequential chemotherapy with rG-CSF and repeated blood stem cell transplantation in untreated inflammatory breast cancer: toxicity and response (PEGASE O2 trial). *Br J Cancer* 81: 449-56.
174. Slamon D., Leyland-Jones B., Shak S. et coll. Addition of herceptin™(humanized anti-HER2 antibody) to first line chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+/MBC) markedly increase anticancer activity : a randomized, multinational controlled phase III trial. *Proc ASCO* 1998 ; 17 : 98 a (abstr. 377).
175. *J.M. Walshe and S.M. Swain / Clinical Aspects of Inflammatory Breast Cancer*