



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2016

Thèse N°184/15

**ETUDE COMPARATIVE DU CANCER DU SEIN LOCALEMENT AVANCÉ
INFLAMMATOIRE ET NON INFLAMMATOIRE**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/03/2016

PAR

Mlle. BERRADA AICHA

Née le 08 Avril 1990 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

**Cancer du Sein Inflammatoire – Cancer du Sein Localement Avancé –
Facteurs Pronostiques**

JURY

Mme. EL FATEMI HINDE..... PRESIDENT

Professeur agrégé d'Anatomie pathologique

Mme. ARIFI SAMIA RAPPORTEUR

Professeur agrégé de Biologie Cellulaire

Mme. BOUCHIKHI CHAHRAZED }

Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique

Mme. FDILI ALAOUI FATIMA ZOHRA..... } JUGES

Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique

PLAN

PLAN.....	1
ABRÉVIATIONS	5
I. INTRODUCTION.....	8
II. MATERIELS ET METHODES.....	15
A. Type de l'étude	16
B. Critères d'inclusion :	16
C. Critères d'exclusion	16
D. Recueil des données	17
1. Les données démographiques et cliniques	17
2. Les caractéristiques anatomopathologiques et moléculaires	17
3. Les paramètres biologiques	18
4. Les traitements reçus	18
5. La réponse au traitement	18
6. Le suivi	18
E. Analyse statistique	18
III. RESULTATS.....	20
A. Données épidémiologiques	21
1. La fréquence des CSLA	21
2. L'âge	21
B. Caractéristiques cliniques	22
1. Délai du diagnostic et bilatéralité	22
2. Stade	22
3. Performance statut	23
4. Index de Masse Corporelle(IMC)	23
C. Caractéristiques anatomo-pathologiques et moléculaires	23

1. Sous type histologique	23
2. Grade histologique SBR	23
3. Emboles vasculaires	24
4. Récepteurs Hormonaux (RH)	24
5. L'expression de la protéine HER 2 par IHC et/ou FISH	25
6. Le marqueur de prolifération Ki67	25
7. Classification moléculaire basée sur IHC	26
D. Traitement et réponse thérapeutique	26
1. Traitements reçus	26
2. Réponse histologique	28
3. Evolution et survie	28
4. Facteurs pronostiques	29
IV. DISCUSSION	32
A. Epidémiologie des CSLA	33
1. L'incidence	33
2. L'âge	34
3. Statut ménopausique	36
B. Caractéristiques cliniques	36
C. Bilan d'extension	39
1. Examen clinique	39
2. Examens d'imagerie	39
D. Le statut pondéral.....	41
E. Caractéristiques histologiques et moléculaires	42
1. L'histologie des CSLA	42
2. Les marqueurs moléculaires	43

a. Les récepteurs hormonaux (RH)	43
b. Les récepteurs aux facteurs de croissance épidermique HER2	44
c. Ki67	45
d. Classification moléculaire	45
e. Autres marqueurs moléculaires : données de littérature et perspectives	48
F. Traitement des CSLA	50
1. Chimiothérapie conventionnelle néo-adjuvante	51
a. Les anthracyclines	51
b. Taxanes	53
c. Autres protocoles de chimiothérapie	54
d. Thérapies ciblées : les anti-HER2	55
2. La chirurgie	58
3. Radiothérapie	60
a. Radiothérapie adjuvante	60
b. Radio-chimiothérapie concomitante	61
G. Réponse thérapeutique et facteurs pronostiques	63
1. La Réponse thérapeutique	63
2. Les facteurs pronostiques	64
V. CONCLUSION :	67
VI. Annexes	69
VII. RESUMES	85
VIII. REFERENCES	94

Abréviations :

AC	: doxorubicine–cyclophosphamide
AD	: Doxorubicin/Docetaxel
ADN	: Acide Désoxyribo–Nucléique
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ARN	: Acide Ribo–Nucléique
ARNm	: Acide Ribo–Nucléique messenger
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
BRCA1	: BReast CAncer <i>genes 1</i>
CAM	: Cyclophosphamide/Doxorubicin/5– Methotrexate
CCI	: Carcinome Canalaire Infiltrant
CCR7	: C–C Chemokine Receptor type 7
cDNA	: complementary Deoxyribo–Nucléic Acid
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CK	: Cytokeratin
CLI	: Carcinome Lobulaire Infiltrant
CMF	: cyclophosphamide–méthotrexate et 5–fluoro–uracile
CS	: Cancer du Sein
CSI	: Cancer du Sein Inflammatoire
CSLA	: Cancer du Sein Localement Avancé
CLSA NI	: Cancer du Sein Localement Avancé Non Inflammatoire
CXCR 4	: C–X–C Chemokine Receptor type 4
EC	: Epirubicin/Cyclophosphamide
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
EGR1	: Early Growth Response 1

EV	: Emboles Vasculaires
FAC / CAF	: 5-fluoro-uracile, doxorubicine-cyclophosphamide
FDA	: Food and Drogues Administration
FDG	: Fluoro-Deoxy-Glucose
FEC	: Fluorouracil/Epirubicin/Cyclophosphamide;
FISH	: Hybridation In Situ Fluorescente
FU	: 5-Fluoro-Uracil
GATA3+	: Globin Transcription Factor 3
G-CSF	: Granulocyte- Colony Stimulating Factor
HER2	: Human Epidermal Receptor 2
IC	: Intervalle de Confiance à 95%
IHC	: Immuno-Histo-Chimie
IMC	: Index de Masse Corporelle
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
MDACC	: MD Anderson Cancer Center
MUC 1	: Mucin 1
Nb	: Nombre
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
ND	: Non Disponible
OR	: Réponse Objective
PARP	: Poly ADP-Ribose Polymerase
pCR	: Réponse Histologique Complète
Pev	: Poussée Evolutive
PS	: Performance Statut
RCRC	: Registre des Cancers de la Région du grand Casablanca

RE	: Récepteurs Oestrogéniques
RH	: Récepteurs Hormonaux
RP	: Récepteurs Progestéroniques
SBR	: Scarf Bloom Richardson
SG	: Survie Globale
SSE	: Survie Sans Evènement
SSM	: Survie Sans Maladie
SSP	: Survie Sans Progression
STAT1	: Signal transducer and activator of transcription 1
T	: Paclitaxel
Tam	: Tamoxifen
TEPFDG	: Tomographie par Emission de Positons au 18-Fluoro-Deoxy-Glucose
TEP-TDM	: Tomographie par Emission de Positons – Tomo-Densito-Métrie
TN	: Triple Négative (Tumeur)
UICC	: L'Union Internationale de Lutte Contre le Cancer
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor

I. INTRODUCTION

Le cancer du sein représente un problème majeur de santé public. Il constitue le deuxième cancer le plus fréquent au monde et le premier cancer de la femme ; avec 1,67 millions nouveaux cas diagnostiqués en 2012, ce qui représente 25% de tous les cancers(1). Il s'agit de la cinquième cause de décès par cancer(522.000 de décès) dans le monde, deuxième après le cancer bronchique dans les pays développés (198000 décès) et la première cause de décès par cancer chez la femme dans les pays sous développés (324000 décès) (1).

L'incidence du cancer du sein ne cesse d'augmenter. Elle est très variable en fonction des régions. Au Maroc, l'incidence est d'environ 39,9 et 54,7 nouveaux cas pour 100000 femmes en 2007, selon le registre de Casablanca et de Rabat respectivement (Figure1) (2)(3).L'incidence est plus élevée dans les tranches d'âge[45–54 ans] (144 pour 100000) et [55–63 ans] (131 pour 100000), et reste relativement faible chez la femme jeune entre 25 à 34 ans (15 pour 100000)(3).Comparée aux autres pays, l'incidence du cancer du sein au Maroc reste nettement inférieure aux incidences observées en Europe et en Amérique du nord ; elle est de 89.9 pour 100000 aux Etats Unis et de 102,5 pour 100000 en France (figue 2) (4)(5). Cependant les incidences retrouvées au niveau des trois pays du Maghreb sont comparables ; 29,6 pour 100000 en Tunisie (Nord) et 55,8 pour 100000 à Alger (Figure2) (6)(7).

La distribution par stade montre que 58% des cas sont diagnostiqués à un stade I–II. Les stades III représentent 24,4% (figure3) (3). La fréquence des cancers du sein stade III au Maroc est nettement supérieure à celle rapportée dans la littérature (6%), et ceux malgré les avancés importantes en matière de diagnostic précoce(8). Au centre hospitalier universitaire (CHU) Hassan II de Fès, le stade III représente 35% des cas (9).

Ainsi, le cancer du sein localement avancé (CSLA) qui correspond aux cancers du sein stade III selon la classification de 2010 du Comité Américain Mixte du Cancer (American Joint Committee on Cancer AJCC 2010) (voir Annexe 1) constitue un problème majeur dans la pratique oncologique quotidienne au Maroc(10).

Noter que le CSLA recouvre une grande hétérogénéité tumorale. Il regroupe le cancer du sein inflammatoire (CSI) (T4d soit stade IIIB/C selon TNM et AJCC 2010 (Annexe1-2)), et les CSLA non inflammatoires (CSLA NI). Le CSI est reconnu comme une entité à part qui se distingue aussi bien par ses caractéristiques cliniques que par son profil biologique. Il est défini par l'Union Internationale de Lutte Contre le Cancer (UICC) comme une entité pathologique clinique caractérisée par un érythème diffus et un œdème (peau d'orange) prenant le tiers ou plus de la peau du sein(11). Ces modifications inflammatoires de la peau ne sont pas dues à une infiltration par des cellules inflammatoires mais plutôt au lymphoedème dû aux embolies tumorales dans les lymphatiques cutanés. Toutefois, le diagnostic est basé sur la présentation clinique, et la mise en évidence des embolies lymphatiques cutanés, bien qu'elle conforte le diagnostic n'est ni nécessaire ni suffisante en l'absence de constatations cliniques classiques (12). En effet, un consensus pour le diagnostic du CSI établi par un groupe d'experts internationaux propose des critères diagnostiques incluant, l'apparition rapide, d'un érythème mammaire, d'un œdème, ou d'un aspect de peau d'orange, qui occupe au minimum le tiers du sein, avec ou sans masse palpable sous jacente, évoluant sur une durée inférieure à 6 mois, avec une confirmation anatomo-pathologique du carcinome invasif(13).

On distingue le CSI primaire faisant référence à un cancer du sein inflammatoire de novo et le CSI secondaire correspondant à la récurrence locale inflammatoire d'un carcinome mammaire primaire non inflammatoire(14).

Le CSLA « non inflammatoire » englobe, les cancers du sein négligés, mais aussi les cancers rapidement progressifs à agressivité locorégionale (11).

Le pronostic des CSLA non inflammatoire est très mauvais, la survie à 10 ans est de 30% versus 60% pour les stades II (15). Le CSI a un pronostic beaucoup plus péjoratif avec une médiane de survie inférieure à 3 ans (16).

La prise en charge thérapeutique de CSLA est multidisciplinaire faisant appel à un traitement multimodal associant une chimiothérapie néo-adjuvante associée ou non à une thérapie ciblée, une chirurgie, une radiothérapie, et/ou une hormonothérapie.

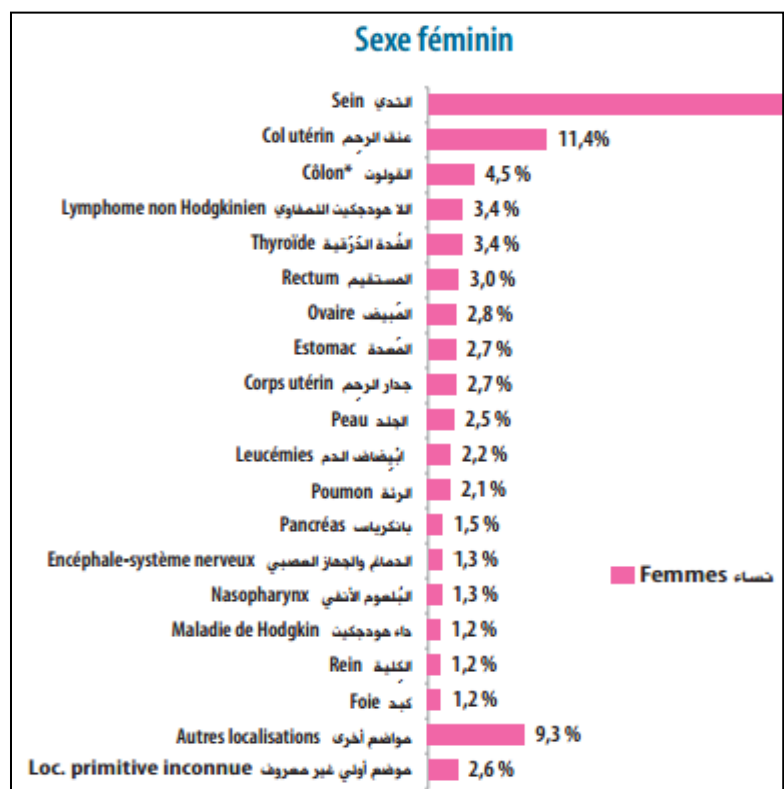
La chimiothérapie d'induction est un standard thérapeutique dans la prise en charge des CSLA, elle permet de réduire le volume tumoral, de tester la chimio-sensibilité tumorale in vivo et d'éradiquer la maladie micro-métastatique.

Les protocoles thérapeutiques utilisés chez ces patientes sont identiques, cependant d'importantes différences de réponse thérapeutique et de survie sont observées traduisant une hétérogénéité tumorale qui mérite d'être étudiée. Ainsi, des sous groupes plus au moins homogènes au sein des CSLA pourraient être définis. Des marqueurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante, considérés de façon isolée ou combinée, pourraient être identifiés, et permettraient aux cliniciens de prédire l'évolution d'une tumeur sous traitement et d'orienter une décision thérapeutique.

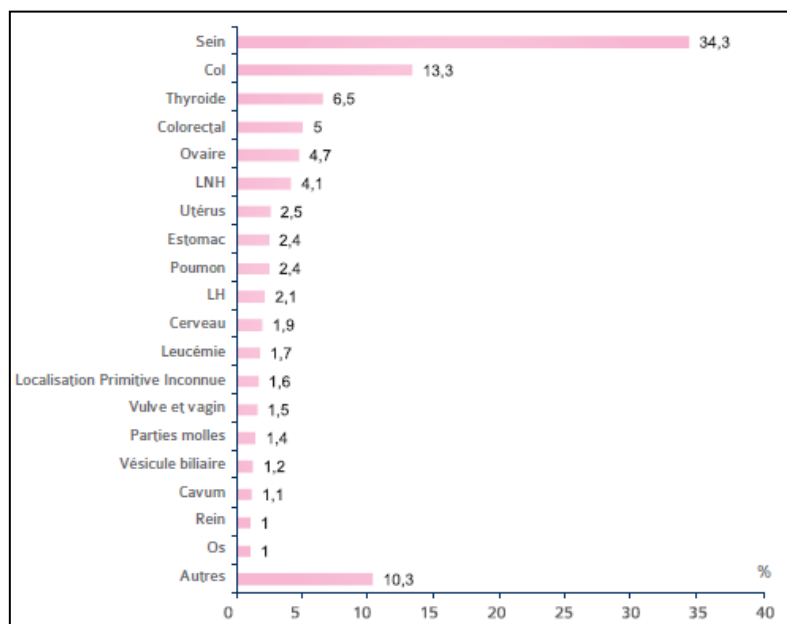
Les CSLA restent peu explorés, avec une littérature très pauvre et des essais cliniques souvent critiquables pour leur méthodologie.

La fréquence élevée des CSLA dans notre département offre une base de données très intéressante à l'étude qui permet d'étudier les différentes caractéristiques des CSLA.

La présente étude a pour objectifs de comparer les CSLA non inflammatoires et les CSI. Nous allons étudier des facteurs liés aux patientes, et à la tumeur. Nous allons comparer les aspects épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques et moléculaires de ces deux groupes. Comparer la survie globale et la survie sans récurrence des CSLA NI et des CSI. Identifier des facteurs pronostiques et des facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie d'induction.



A



B

Figure 1 : Distribution (%) des cancers selon la localisation et le sexe (A : Registre de Rabat, 2006–2008 ; B : Registre de la grande région de Casablanca 2005–2007).

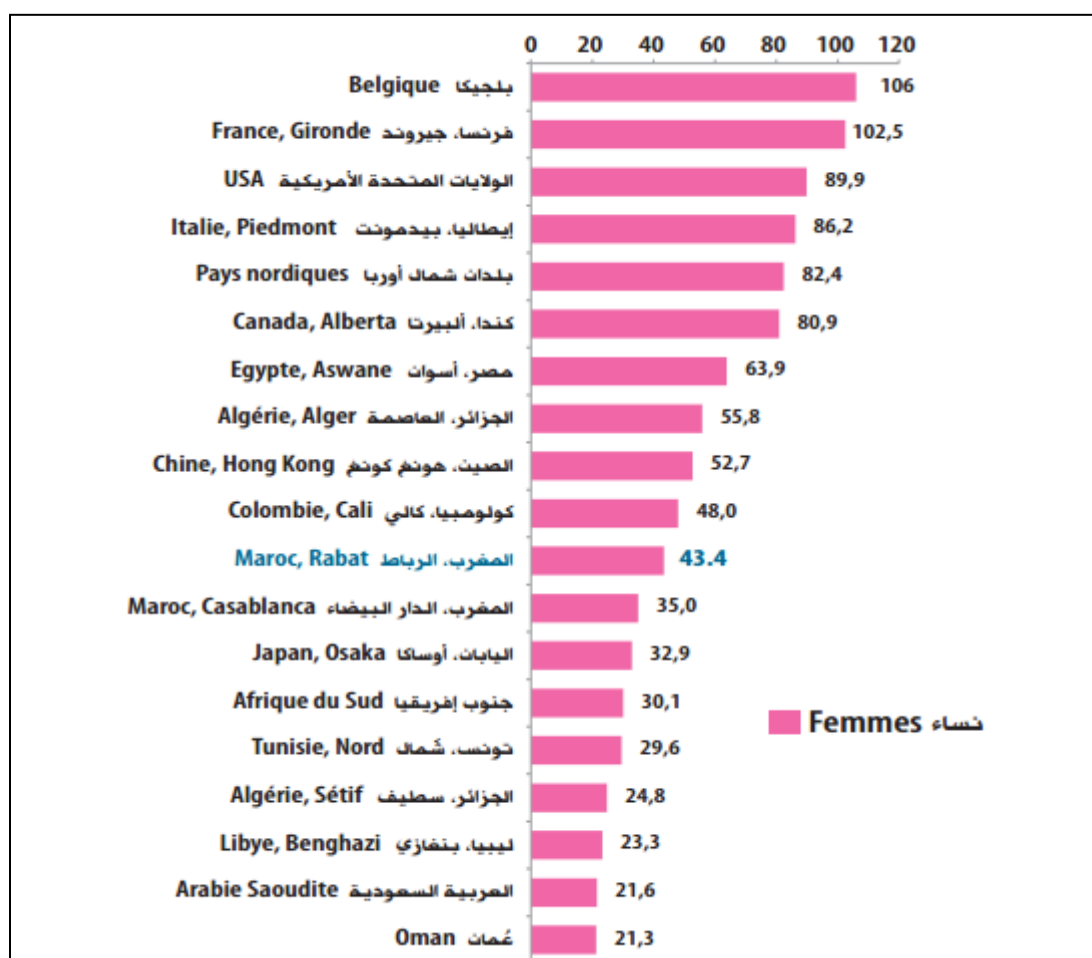


Figure 2 : Comparaison de l'incidence du cancer du sein chez la femme entre registres(17)(18)(19)(20)(21)(6)(7)(22)(23)(24)(25)

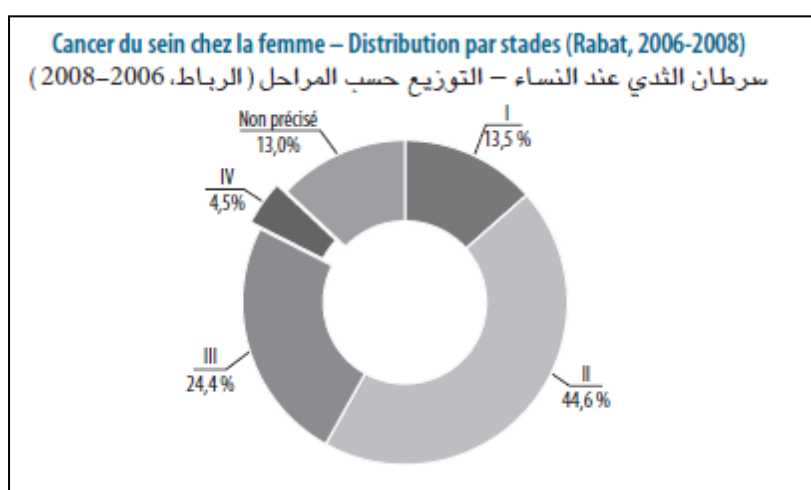


Figure 3 : Cancer du sein chez la femme – Distribution par stades (Rabat, 2006–
2008)(3)

II. MATERIELS ET METHODES

A. Type de l'étude :

Il s'agit d'une analyse rétrospective d'une série de cas de CSLA colligés au service d'oncologie médicale du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès durant la période Janvier 2009 à Janvier 2013. Nous avons distingué deux groupes de patientes ; le groupe A= CSI et le groupe B= CSLA non inflammatoire. Il s'agit d'une étude descriptive et analytique ayant porté sur les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques, moléculaires et évolutives des CSLA. Une étude comparative de ces deux entités portant sur les différentes caractéristiques clinico-pathologiques, pronostiques et thérapeutiques a été réalisée.

B. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus toute patiente ayant :

- Un âge >18ans ;
- Un Cancer invasif du sein confirmé histologiquement ;
- Un Stade III selon la classification de l'AJCC 2010 (Annexe 1) ;
- Traitée au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

C. Critères d'exclusion :

- Sexe masculin ;
- Un traitement préalable pour un cancer du sein ou tout autre cancer ;
- La présence de métastases à distance ;
- Une rechute locorégionale.

D. Recueil des données :

Les différents paramètres à l'étude sont issus des dossiers sources des patientes ; soit à partir des dossiers papiers classés aux archives du service soit à partir des dossiers électroniques du système Hosix.net.

Une base de données Excel a été constituée (Annexe 3) comportant :

1. Les données démographiques et cliniques:

L'âge, le statut ménopausique, les antécédents personnels et familiaux de cancers du sein et/ou de l'ovaire, la localisation, la durée de l'évolution, la bilatéralité, le stade selon la classification TNM, et AJCC 2010 (Annexe 1-2) et la classification Pev (Annexe 4), statut de performance (PS) (Annexe 5), et l'indice de masse corporelle (IMC).

2. Les caractéristiques anatomopathologiques et moléculaires :

Le type histologique (le carcinome canalaire infiltrant (CCI), le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) ou autres), le grade de Scarf Bloom Richardson (SBR) (Annexe 6), la présence d'emboles vasculaires, l'expression des récepteurs hormonaux (RH) ; oestrogéniques (RE) et progestéroniques (RP), ainsi, les tumeurs sont considérées RH positif si marquage $> 1\%$ pour l'un des deux récepteurs (RE ou RP), L'expression de l'HER2 évaluée par IHC ou par hybridation in situ fluorescente (FISH), l'expression du Ki 67, avec la définition de trois catégories ; Ki 67 $> 20\%$ considéré comme étant élevé, un Ki 67 inférieur à 10% est considéré très bas, et un Ki67 intermédiaire compris entre 10 et 20%.

Les différents cas ont été classés selon la classification moléculaire du cancer du sein selon le consensus de la conférence de Saint Gallen 2015 ; en Luminal A, Luminal B Her2 -, Luminal B Her2+, Her2+ non Luminal, et les cancers triples négatifs (Annexe 7).

3. Les paramètres biologiques :

Le taux de leucocytes (neutrophiles et lymphocytes) avant le début de la chimiothérapie a été noté.

4. Les traitements reçus :

Nous avons relevé les différents types de traitement reçus ainsi que la séquence thérapeutique selon laquelle ils étaient administrés. Ainsi nous avons identifié le type de protocole de la chimiothérapie, le nombre de cycles reçus, le timing de la chimiothérapie par rapport à chirurgie (néo-adjuvante, adjuvante ou péri-opératoire), les thérapeutiques anti-Her2 (en néo-adjuvant et/ou en adjuvant), le type d'hormonothérapie, le type de chirurgie réalisé, la radiothérapie adjuvante, ou la radio-chimiothérapie concomitante exclusive.

5. La réponse au traitement :

La réponse histologique à la chimiothérapie d'induction a été évaluée sur la pièce opératoire selon la classification de chevalier (Annexe 8).

6. Le suivi :

La médiane de suivi est calculée depuis la date des dernières nouvelles (soit la dernière consultation pour les sujets vivants, soit la date du décès pour les sujets morts) par rapport à la date du diagnostic.

Survie sans maladie (SSM) est définie par la période entre la date du diagnostic et la date de la rechute ou de la progression.

La survie globale (SG) correspond à la période entre la date du diagnostic et la date du décès quelque soit sa cause.

E. Analyse statistique :

L'analyse statistique est faite par le logiciel épi-info version 3.5.2011

Analyse descriptive: mesure des fréquences, calcul de médiane, de moyenne, écart type et des intervalles de confiance à 95% (IC 95%).

Etude Analytique: Tests statistiques de comparaison de fréquences ou de moyennes ont été utilisés à savoir le test de Chi 2 et le test de Fisher. La survie globale et la survie sans maladie ont été calculées selon la méthode de Kaplan-Meier. Le test du log-rank a été utilisé pour examiner la signification des différences de survie entre les distributions des groupes. L'analyse des différents facteurs pronostiques indépendants a été réalisée de façon uni puis multi-variée selon le modèle de Cox.

En règle générale, une valeur de p était 0.05 considérée comme statistiquement significative pour toutes les analyses.

III. RESULTATS

A. Données épidémiologiques :

1. La fréquence des CSLA :

150 cas de CSLA ont été colligés au département d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès durant 4ans, soit 10,4% de l'ensemble des cancers du sein traités dans notre institution durant la même période. Le CSI représente (n= 42) 28,7 % des CSLA.

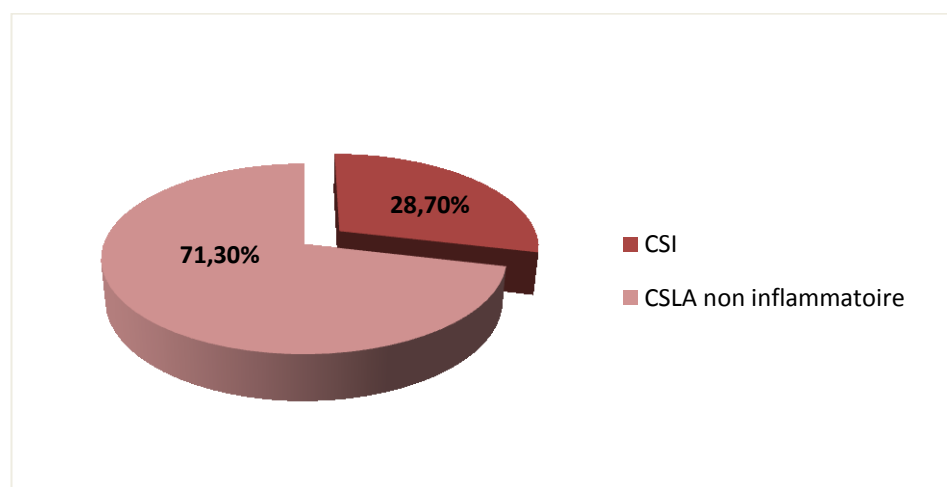


Figure 4 : Répartition des cancers CSLA NI et CSI dans notre série

2. L'âge :

L'âge médian de la population étudiée est de 47 ans [24-82 ans] sans différence statistiquement significative entre les deux groupes. En effet, la médiane d'âge dans le groupe CSI était de 46 ans [24-74 ans] versus 50 ans [26-82 ans] dans le groupe CSLA non inflammatoires ; (p=0,53).

Les patientes en pré-ménopause représentent 54% des cas avec une fréquence plus élevée dans le groupe CSI avec 69% de patientes en pré-ménopause versus 48,1% dans le groupe CSLA non inflammatoire ; p=0,016.

Les patientes jeunes d'un âge inférieur ou égal à 35 ans représentent seulement 8,7% de l'ensemble des cas inclus ; le CSI compte 9,5 % de femmes jeunes versus 8,3% des cas de CSLA non inflammatoire (p= 0,52).

**Tableau 1 : comparaison des données épidémiologiques des 2groupes CSI et CSLA
non inflammatoire**

	CSI	CSLANI	P
Age médian	46 ans [24–74 ans]	50 ans [26–82 ans]	0,53
Femmes jeunes < 35 ans	9,5%	8,3%	0,52
Pré-ménopause	69%	48,1%	0,016

B. Caractéristiques cliniques :

1. Délai du diagnostic et bilatéralité :

La durée médiane d'évolution des symptômes est de 6 mois [1–72 mois]. Elle est de 9,64 mois [1–72 mois] dans le CSLA non inflammatoire et de 2,97 mois [1–6 mois] dans le CSI.

Une seule patiente présentait un cancer du sein bilatéral non inflammatoire.

2. Stade :

La taille tumorale médiane est de 6cm [1–20 cm]. Elle est plus importante dans les CSLA non inflammatoires comparée aux CSI (9,5 cm [0,6–20cm] versus 6cm [5–20cm]; $p=0,002$). L'évaluation de l'extension pariétale, telle que définie par la classification TNM 2010 (annexe 1), retrouve 22,7% de tumeurs T4a, 32% de tumeurs T4b, 16,7% de tumeurs classées T4c, et 28,7% de tumeurs T4d.

Le statut ganglionnaire selon la classification c TNM était précisé dans 152 cas, 48% des cas sont N0, 35,5% sont classés N1, 12,5% N2, et 3,9% sont N3. 100 % des cas sont classé stade IIIB selon AJCC 2010. A noter que l'envahissement ganglionnaire était plus fréquent dans le CSI que dans les CSLA non inflammatoires; 49,7% versus 45,9% respectivement ($p=0,01$).

Tableau 2 : Comparaison de la taille tumorale et le statut ganglionnaire dans les deux groupes.

	CSI	CSLANI	P
Taille tumorale	6 cm [5–20 cm]	9,5 cm [0,6–20 cm]	0,002
N+	49,7%	45,9 %	0,01

3. Performance statut :

Toutes les patientes de l'étude avait un PS < ou égal 2.

4. Index de Masse Corporelle(IMC) :

Un IMC élevé n'est pas associé à un groupe particulier. Ainsi 28,6% des patientes du groupe CSI ont un IMC (≥ 30) versus 28,7% dans le groupe CSLANI ($p=0.57$).

C. Caractéristiques anatomo–pathologiques et moléculaires :

1. Sous type histologique :

Le carcinome canalaire infiltrant (CCI) est le sous type histologique prédominant, il compte ainsi 92,7% des cas, alors le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) représente seulement 7,3% des cas dont 72,7% sont des CSI ($p=0,011$).

Tableau 3 : la comparaison des sous types histologiques entre les 2 groupes de l'étude.

Sous types histologiques	CSI	CSLANI	p
CLI	19,04%	2,7%	0,011

2. Grade histologique SBR :

La majorité des tumeurs de cette série était de grade élevé ; dont 59,5% étaient de grade SBR 2 et 30,9% de grade SBR 3. Les carcinomes de bas grade (SBR 1) représentent seulement 9,4%.

A noter le grade SBR 3 était associé aux CSI avec 46,3% de tumeur SBR 3 versus 25% dans le groupe CSLA non inflammatoire ($p=0,011$).

Tableau 4 : la comparaison des différents stades de différenciation.

	CSI	CSLA NI	<i>P</i>
SBR 1	2,4 %	12 %	0,061
SBR 2	51,2 %	63%	0,157
SBR 3	46,3 %	25 %	0,011

3. Emboles vasculaires :

Des emboles vasculaires ont été mis en évidence dans 24,5 % de tumeurs analysées. La présence d'emboles vasculaires (EV) n'est pas associée à un groupe spécifique. Ainsi, parmi les CSI, 32,4% sont EV positives contre 21,6% dans le groupe CSLA non inflammatoire ($p=0,138$).

4. Récepteurs Hormonaux (RH) :

Les cancers luminaux étaient majoritaires, puisque 80% des cas exprimaient les RH. Les récepteurs aux œstrogènes (RE) sont exprimés dans 66,2% des cas et les récepteurs à la progestérone sont positifs dans 64,8% des cas. Une co-expression des RE et RP était retrouvée dans 31% des cas. Alors que 34,5% exprimaient seulement les RE et 14,5% étaient positifs pour les RP seulement.

La comparaison de l'expression des RH dans le groupe CSLA non inflammatoire par rapport au groupe CSI ne retrouve pas de différence statistiquement significative.

Tableau 5 : comparaison de l'expression des récepteurs hormonaux entre les différents groupes

	CSI	CSLA NI	P
RH positif	75,6%	72,1%	0,42

5. L'expression de la protéine HER 2 par IHC et/ou FISH:

L'analyse a porté sur 137 cas. Parmi les cas étudiés pour l'expression de l'onco-protéine HER2, on retrouve une surexpression dans 23,4% des cas. Avec une répartition identique entre les deux groupes.

Tableau 6 : la comparaison de la surexpression HER2 dans les 2groupes

	CSI	CSLA NI	P
HER2 +	23,7%	23,2%	0,56

6. Le marqueur de prolifération Ki67 :

Dans notre série, l'expression du marqueur de prolifération Ki67 a été effectuée dans 76 cas seulement. Plus de 80% des tumeurs avaient un index de prolifération élevé. La proportion de tumeurs à index de prolifération faible (Ki 67 <10%), intermédiaire (Ki67 10 - 20%), et élevé (Ki 67>20%) était statistiquement équilibrée entre les deux groupes.

Tableau 7 : Comparaison des taux d'expression du facteur de prolifération Ki67.

	CSI	CSLANI	P
Ki67 faible	5,3%	12%	0,94
Ki67 intermédiaire	0 %	22,1%	0,13
Ki67 élevé	94,7 %	65,9%	0,70

7. Classification moléculaire basée sur IHC :

Le cancer Luminal B est la classe moléculaire la plus fréquente avec 66,38% des cas, suivi des cancers triples négatifs 17,4% des cas. Les tumeurs classées Luminal A constituent 10,92% et le cancer Her2+ représente 5,04% de l'ensemble des cas étudiés. Le type Luminal A était plus fréquent dans le groupe CSLA non inflammatoire ($p=0,001$), alors que le type Luminal B prédominait dans le groupe CSI ($p=0,011$). Cependant, le cancer de classe HER2 et les tumeurs triples négatives n'étaient pas associés à un groupe particulier.

Tableau 8 : Répartition des classes moléculaires dans les deux groupes

	CSI	CSLANI	P
Luminal A	2,38 %	45,28 %	0,001
Luminal B	69,04%	26,41 %	0,011
Her2 +	2,38%	20,75 %	0,28
Triple Négatif	16,66%	7,5 %	0,3

D. Traitement et réponse thérapeutique :

1. Traitements reçus :

Toutes les patientes de notre série ont reçu une chimiothérapie néo-adjuvante. La médiane de cures reçues est de 6 cures [3 – 12cures]. Le schéma séquentiel est le plus fréquemment utilisé (91,3% des cas), alors que 8,7% ont eu une chimiothérapie péri-opératoire. Après évaluation post-chimiothérapie, les patientes ont été proposées pour une mastectomie totale + curage ganglionnaire si réponse clinique (76,7% des cas) ou une radio-chimio concomitante en l'absence de réponse (3,33% des malades).

Une radiothérapie externe adjuvante à la dose de 42,5Gray en 16 fractions (2,8 Gray par fraction) sur trois semaines a été délivrée chez 83,5% des cas traités.

Un traitement par Trastuzumab a été administré pendant 1 an pour tous les cas exprimant Her2.

Le traitement hormonal a été réservé pour les phénotypes luminaux.

Tableau 9 : les protocoles de chimiothérapie administrés chez les patientes de notre série.

	Drogue	Protocole	Doses	Modalités d'administration
Anthracyclines	Adriamycine	AC60	Adriamycine: 60mg/m ² Cyclophosphamide: 600mg/m ²	Toutes les 3 semaines En Intraveineux
	Epirubicine	FEC100	5FU 500mg/m ² Epirubicine 100mg/m ² Cyclophosphamide 500mg/m ²	Toutes les 3 semaines En Intraveineux
Taxanes	Docétaxel	Docétaxel	100mg/m ²	Toutes les 3 semaines En Intraveineux
	Paclitaxel	Paclitaxel	80mg/m ²	Toutes les semaines En Intraveineux
		Paclitaxel	175mg/m ²	Toutes les 3 semaines En Intraveineux
Thérapie ciblée	Trastuzumab	Trastuzumab	8mg/kg en dose de charge puis 6mg/Kg	Toutes les 3 semaines En Intraveineux

2. Réponse histologique :

Une réponse histologique complète (pCR) a été rapportée dans 17,39 % des cas opérés, dont 75% sont des tumeurs non inflammatoires. Ainsi, le groupe CSLA non inflammatoire compte 13,8% de cas ayant achevé une pCR versus 11,9% dans le groupe CSI ($p=0,5$).

Tableau 10 : La réponse histologique dans les 2groupes de cancers étudiés

	CSI	CSLANI	P
p CR	11.9%	13,8%	0,5

3. Evolution et survie :

Après un suivi médian de 22,5 mois [2 – 60 mois], la médiane de survie globale est de 23,5 mois [5–60 mois]. Une différence statistiquement significative est retrouvée entre les deux groupes en faveur des patientes ayant un CSLA non inflammatoire ($p=0,03$) (Figure 4).

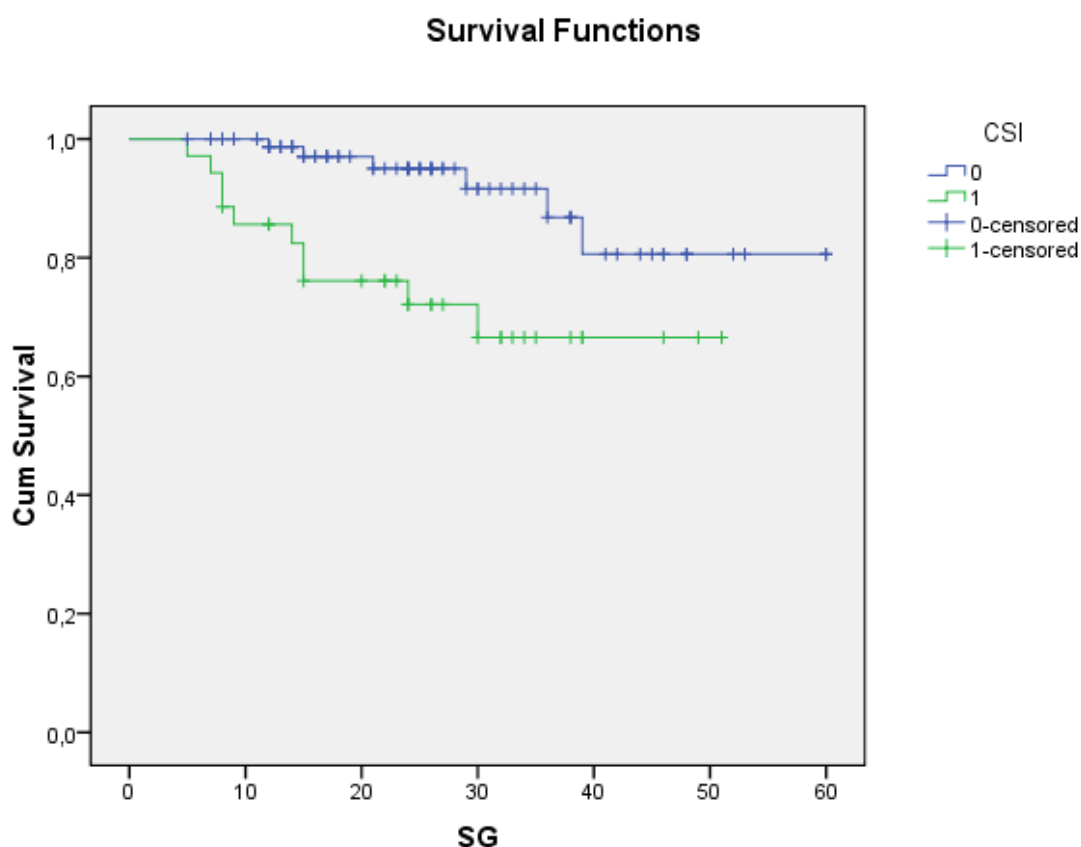


Figure 5 : Courbe de survie globale des deux groupes CSI et CSLA non inflammatoire

La médiane de survie sans maladie était de 18 mois [1–57 mois] avec une différence significative entre les deux groupes, avec 17 mois [1 – 48 mois] dans le groupe CSI et 18 mois [4 – 57 mois] dans le groupe CSLA non inflammatoire ($p=0,025$).

4. Facteurs pronostiques :

Les facteurs pronostiques étudiés étaient : l'âge, le statut ménopausique, le type histologique, le caractère inflammatoire ou non, la chirurgie de la tumeur primitive, l'envahissement ganglionnaire, le grade SBR, les embolies vasculaires (EV), l'expression des RH, le statut HER2, le type moléculaire, et la pCR.

En étude uni-variée, les facteurs pronostiques statistiquement significatifs pour une mauvaise survie (tableau 11) étaient : T4d ($p=0,03$), l'envahissement

ganglionnaire ($p= 0,01$), la pCR ($p= 0,025$), le grade SBR ($p=0,043$), les RH ($p=0,03$), et type moléculaire ($p=0,023$). En étude multi-variée, seul le caractère inflammatoire était retrouvé comme facteur indépendant ($p <0,05$).

Tableau 11 : Survie en fonction des principaux facteurs pronostiques étudiés

Paramètres	Médiane de SG mois	P
Age		
<35 ans	22,5	0,71
>35 ans	24	
Ménopause		
Oui	23	0,9
Non	23,5	
T		0,03
T4a,b,c	22,5	
T4d	24	
N		
N-	24	0,01
N+	21	
Type histologique		
CCI	24	0,4
CLI	22,5	
SBR		
SBR1	24	0,043
SBR 2 ou 3	21,3	
EV		
EV+	24	0,52

EV-	21	
RH		
RH+	24	0,03
RH-	20	
HER2		
HER2+	23	0,57
HER2-	24	
Classe moléculaire		
Luminal A	27	
Luminal B	23	
Her2	21,25	
TN	18,5	0,023
pCR		
Oui	27	0,025
Non	15	

CCI : Carcinome Canalaire Infiltrant ; CLI : Carcinome Lobulaire Infiltrant ; SBR :

Grade de Scarf Bloom Richardson ; EV : Emboles Vasculaires ; RH : Récepteurs

Hormonaux ; HER2: Human Epidermal Receptor 2 ; TN : Triple Négatif ; pCR :

Réponse Histologique Complète

IV. DISCUSSION

A. Epidémiologie des CSLA:

1. L'incidence :

Les CSLA représentent environ 20% de l'ensemble des cas de cancer du sein diagnostiqués dans le monde(26). Cette fréquence est variable d'une région à l'autre, elle est moindre dans les pays qui disposent d'un programme de dépistage de masse et beaucoup plus élevée dans les pays en voie de développement avec des fréquences qui peuvent atteindre 60%(26) .

La fréquence de CSLA retrouvée dans notre série est nettement inférieure aux chiffres rapportés dans d'autres séries nationales publiées. En effet, un taux de 35% est rapporté par Bennis et *al.*(27), et de 24% selon le registre de Rabat (3) versus seulement 10,6% dans notre série.

De même, nous avons noté une fréquence de CSI de 3,5% seulement versus 5%, à Rabat, selon la série d'Ismaili et *al.*(28).

Toutefois l'incidence enregistrée dans les trois séries marocaines dont la notre reste supérieure à celles rapportées dans les pays occidentaux.

En effet, Selon la base de données du SEER (Surveillance, Epidemiology and End results), l'incidence du CSLA entre les années 1992–1999 aux États-Unis est de 4,6%. Le CSI quant à lui ne représentait que 1,3% (29). L'Europe compte des incidences similaires à celle enregistrée aux US(30).

Comparativement aux autres pays du Maghreb, Boussen et *al.* ont montré, après réévaluation des registres tunisiens, une diminution de l'incidence du CSI en Tunisie à environ 7%(31).

En Turquie, une incidence de 5,1% est enregistrée entre 1988 et 2000 (32).

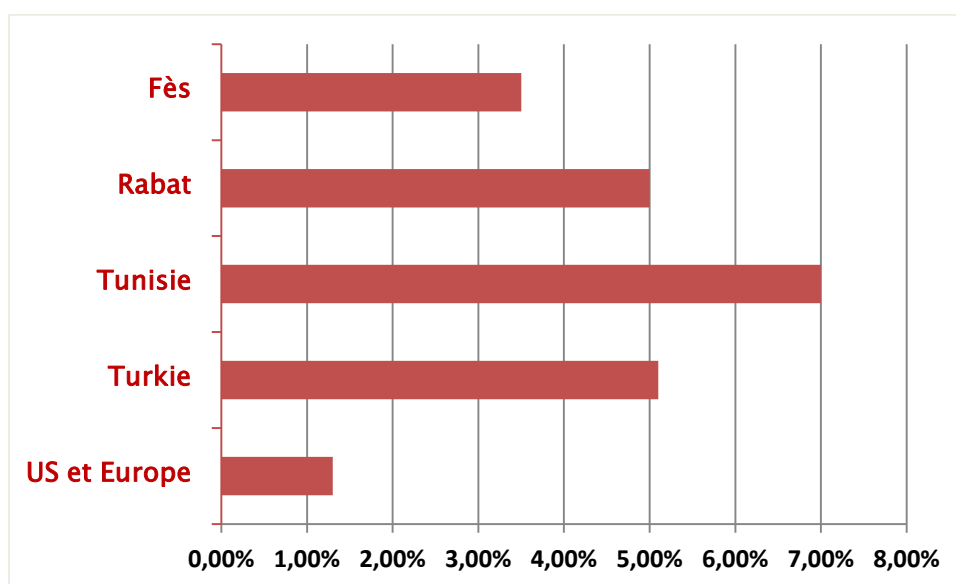


Figure 6 : Comparaison de l'incidence du CSI selon les pays

2. L'âge :

L'âge moyen du cancer du sein se situe autour de 50 ans. Un quart des cas survient avant l'âge de 50 ans et moins de 5% avant 35 ans(26).

Au Maroc, d'après les données du registre du grand Casablanca, la moyenne d'âge est 49,5 ans, et la tranche d'âge la plus touchée est celle de 40–49 ans (2).

Ce qui rejoint parfaitement la médiane d'âge de la population étudiée dans notre série.

En ce qui concerne le CSI, Il a été suggéré par plusieurs séries que le CSI, contrairement aux autres cancers du sein, survient chez des femmes plus jeunes ou plus âgées. En effet, une étude tunisienne prospective menée en 2004 par Maalej et *a/*. rapportent une répartition bimodale des patientes atteintes d'un CSI, avec un pic initial à 35 – 38 ans et un second pic à 70 – 74 ans, tandis que pour l'ensemble de la population, un seul pic à 44– 47 ans a été noté(33).

Les études de SEER aux Etats Unis ont rapporté un âge moyen pour le CSI autour de 57 ans versus 66,2 ans pour les CSLA non inflammatoires (34)(35).

Des différences en fonction de la race sont rapportées, ainsi le CSI chez les femmes hispaniques survient à un âge plus jeune (50 ans), comparativement aux femmes afro-américaines (55,2 ans) ou aux femmes caucasiennes (58,1 ans) (36).

D'autres séries, notamment européennes, rapportent un âge moyen comparable aux cancers du sein non inflammatoires compris entre 50 et 60 ans (35)(32) ; 50,5 ans dans une étude belge ; 53,8 ans selon une série suédoise ; et 54, 2 ans pour les femmes anglaises(37).

Dans notre série, l'âge médian des patientes ayant un CSI est comparable à celui rapporté par Ismaili et *al.*(28). Comparativement aux patientes ayant un CSLA non inflammatoire, les patientes ayant un CSI avaient un âge médian plus jeune. Toutefois, cette différence n'était pas statistiquement significative(28).

De plus, on n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative concernant la proportion de femmes jeunes ayant un âge < 35 ans entre les deux groupes. Ce sous groupe était minoritaire dans les deux catégories (CSI et CSLA non inflammatoire).

Les chiffres des séries marocaines, dont la notre, sont en concordance avec ceux des séries égyptiennes, à savoir, le rapport de l'Institut nationale du cancer de l'Université du Caire (NCI-Caire) ainsi que les données du registre du cancer de Gharbiah de Tanta, qui rapportent un âge moyen de survenue de CSI autour de 47 ans (38).

De façon générale, l'âge moyen des femmes atteintes de cancer du sein dans la région nord-africaine est inférieur à celui des pays occidentaux indépendamment du type de cancer. Cette constatation est probablement expliquée par la pyramide d'âge dans ces régions plutôt qu'à une différence étio-pathogénique (génétique ou

environnementale). De plus, l'association épidémiologique du CSI à un âge jeune n'est reproductible dans toutes les études.

3. Statut ménopausique :

Nous avons mis en évidence dans cette étude qu'il existe une association épidémiologique entre le statut pré-ménopausique et le CSI. En effet, il a été suggéré par plusieurs études que le milieu hormonal avant la ménopause est l'un des facteurs importants dans l'initiation et la progression du CSI(35). Chang et *al.*(39) ont rapporté que les patientes ayant un CSI étaient plus jeunes à la ménarche et au moment de leur première grossesse, et qu'une proportion plus élevée de ces patientes étaient en pré-ménopause que leurs homologues suivis pour CSLA non inflammatoire(39). Cette même équipe a montré dans une étude ultérieure(40) que les patientes pré-ménopausées ayant un CSI ont une survie plus médiocre que les patientes ménopausées du même groupe.

B. Caractéristiques cliniques :

Le CSI est défini cliniquement (figure 7) par la présence d'un érythème occupant au moins un tiers du sein et/ou œdème et/ou « peau d'orange » et/ou sein chaud, avec ou sans masse palpable sous-jacente, d'apparition rapide (≤ 6 mois), avec confirmation histologique d'un carcinome infiltrant (41).



Figure 7: aspect clinique d'un CSI (42)

Il est à distinguer des manifestations cutanées d'un Cancer du sein localement avancé (CSLA) « négligé » (T4a-c)(Figure 8) et d'une récurrence locale d'un Cancer du sein initialement non inflammatoire (CSI dits secondaires).



Figure 8: aspect clinique d'un CSLA NI(patiente suivie au service d'oncologie
médicale du CHU HASSAN II de Fès)

Les embolus tumoraux situés dans les lymphatiques du derme superficiel, caractéristique histologique du CSI, sont présents dans moins de 75 % des cas (43) et ne sont ni nécessaires, ni suffisants pour le diagnostic.

Cette étude étant rétrospective, les seuls paramètres qui ont pu être vérifiés pour l'inclusion des vrais CSI sont le délai d'évolution, le caractère de novo, et la présence d'embolus tumoraux dermiques sur le compte rendu anatomopathologique.

De ce fait, toutes les rechutes ont été exclues, et 41,6% des cas ont été reclassés en CSLA non inflammatoires du fait d'un délai d'évolution des symptômes > 6 mois.

Il est donc important de souligner que parmi les biais à prendre en considération lors de l'analyse des séries rétrospectives étudiant les CSI, est la probabilité d'inclusion de faux cas de CSI.

Par ailleurs, nous avons noté que le groupe des CSLA non inflammatoires est un groupe hétérogène comportant des cas de cancers négligés, très lentement évolutifs avec des délais d'évolution allant jusqu'à 72 mois, et d'autres plus agressifs avec une évolution rapide de moins de 3 mois, la médiane étant de 9,6 mois [1-7 mois].

Dans cette série, tous les cas de CSI présentaient une masse sous jacente, comme dans les CSLA non inflammatoires. Cependant la taille tumorale était significativement inférieure dans les CSI. Ceci est peut être dû à une durée d'évolution plus longue avant la première consultation dans le cas de CSLA non inflammatoire.

Dans cette étude nous ne nous sommes pas intéressés aux caractéristiques radiologiques (échographie mammaire, mammographie, ou IRM mammaire) des CSI versus CSLA non inflammatoires. Ce volet intéressant mérite d'être étudié de façon prospective pour évaluer l'expression radiologique de ces entités, identifier des facteurs pronostiques radiologiques et surtout d'évaluer l'apport de l'imagerie en terme d'évaluation de la réponse aux thérapeutiques néo-adjuvantes.

C. Bilan d'extension :

1. Examen clinique :

Le bilan d'extension est avant tout clinique. Il permet d'établir une stadification selon la classification c TNM (Annexe 2) (1). L'examen clinique inclut un examen détaillé des deux seins. Il permet d'apprécier les caractéristiques de la tumeur (caractère palpable ou non, taille, topographie, mobilité et examen du revêtement cutané, du mamelon et de l'aréole) et de préciser l'extension pariétale de celle-ci pour distinguer ainsi les tumeurs T4a, T4b, T4c, des T4d. L'examen clinique inclut aussi l'examen des aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires, ainsi que la recherche de signes d'appel pouvant évoquer une évolution métastatique(26).

Nous avons observé, dans cette étude, que la présence d'adénopathies axillaires était significativement plus fréquente dans les CSI que dans les CSLA non inflammatoires, ce qui témoigne de l'agressivité tumorale de cette entité pathologique.

2. Examens d'imagerie :

La mammographie bilatérale est l'examen de référence des lésions du sein. Celle-ci est associée à une échographie mammaire bilatérale comprenant l'examen des aires axillaires et sus-claviculaires.

Compte tenu de la forte prévalence des métastases asymptomatiques au diagnostic chez les patientes atteintes de CSLA, il est recommandé de réaliser un bilan d'extension systématique même en l'absence de point d'appel clinique. En effet, ESO-ESMO international consensus guidelines (ABC2) recommande la réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien et une scintigraphie osseuse (niveau de preuve IB)(26).

Il n'y a pas de données suffisantes pour l'utilisation de la TEPFDG dans le cadre du bilan initial. Les études tendent à montrer des meilleures performances de la TEP-TDM au 18FDG pour la détection de métastases à distance en comparaison à la scintigraphie osseuse, la radiographie thoracique, l'échographie hépatique et le scanner, mais des limitations méthodologiques réduisent la portée de ces conclusions (niveau IIB) (26)(44)(45).

Le scanner cérébral n'est pas systématique et doit être réservé aux patientes présentant des points d'appel cliniques.

Il a été rapporté, certes, une fréquence plus élevée de métastases cérébrales chez les patientes sur-exprimant HER2, variant de 7,8 % à 36,5 %(46). Cependant, ces estimations, faites à distance du diagnostic, ne présument pas de ce risque au moment du bilan initial. Aucune donnée de la littérature ne permet d'estimer l'incidence des métastases cérébrales asymptomatiques au diagnostic chez les patientes atteintes de tumeur sur-exprimant HER2 ni de mesurer l'impact qu'aurait un diagnostic précoce sur l'évolution de la maladie, ne justifiant pas la réalisation d'une IRM systématique. Par ailleurs, l'âge jeune, la taille de la tumeur et l'absence de récepteurs aux œstrogènes augmentent également le risque de développer des métastases cérébrales(47). Ces facteurs sont indépendants du statut HER2 et ne permettent donc pas d'isoler de sous population encore plus à risque(47)(48)(49).

L'ensemble des cas inclus dans cette étude ont bénéficié d'un bilan d'extension complet conformément aux recommandations internationales.

D. Le statut pondéral:

De façon générale, il a été rapporté dans différentes études que le statut pondéral est fortement associé à un risque accru de cancer du sein (50)(51).

Il est aussi démontré dans certaines études, que l'indice de masse corporelle est un facteur pronostique. Ainsi, les patientes obèses ou en surpoids ont un pronostique plus sombre(52)(53)et présentent un risque de récurrence plus élevé (54)(55) comparativement aux patientes avec un IMC normal.

Contrairement à notre étude, où le statut pondéral est superposable dans les deux groupes, plusieurs études ont mis en évidence une prédominance de cas de surpoids chez les patientes atteintes de CSI.

Schairer et *al.* ont observé une association entre l'obésité et le CSI, avec 32,6% versus 26,1% de femmes obèses dans le groupe CSI et CSLA non inflammatoires respectivement(56). Une autre cohorte rapportée par Dawood et *al* stipule qu'un IMC>30est associé au CSI ($p=0,01$)(57). Cette dernière étude suggère aussi une valeur pronostique de l'IMC. En effet, Les patientes obèses ou en surpoids qui présentent des tumeurs avec des facteurs pronostiques défavorables ; stade T élevé, envahissement ganglionnaire, et un grade élevé, ont un risque accru de récurrence et de surmortalité(57). Cette différence a été observée dans les deux sous-groupes ; CSLA non inflammatoires et CSI, bien que les différences ne soient pas aussi frappantes dans le sous-groupe CSI. Ceci peut être expliqué par le petit effectif dans le groupe CSI (la plupart avec un IMC élevé), mais aussi par l'agressivité intrinsèque des CSI. Ces deux paramètres ont peut-être, quelque peu, compensé l'effet

pronostique de l'IMC(57). Toutefois, le test d'interaction statistique indique un effet pronostique de l'IMC similaire dans les deux sous-groupes (57).

Le rôle de l'IMC dans l'augmentation du risque de récurrence chez les femmes ménopausées était expliqué par la production excessive d'œstrogènes par aromatisation périphérique de corticostéroïdes dans le tissu adipeux(58). Cependant, il y a un nombre croissant de preuves indiquant que l'IMC est un facteur pronostique indépendant du statut ménopausique(54)(55).

Chez les femmes pré-ménopausées, le mécanisme est moins clair, l'hyper-insulinémie et hyper-androgénie, ainsi que la production de leptine sont évoquées comme médiateurs potentiels de l'effet pronostique défavorable de l'IMC dans cette catégorie de patientes par stimulation de la croissance tumorale et les phénomènes d'angio-génèse tumorale (59)(60)(61)(62).

E. Caractéristiques histologiques et moléculaires :

1. L'histologie des CSLA :

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 ou autres.

Toutefois, nous avons trouvé dans cette série une association entre le CSI et le type lobulaire. Mais, vu que ce dernier ne représente que 7,3% de l'ensemble de la population étudiée, un manque en puissance statistique ne permet de conclure que le type lobulaire est une spécificité histologique du CSI.

Par ailleurs, nous avons mis en évidence une prédominance des tumeurs de bas grade dans le groupe CSLA non inflammatoire et inversement une prédominance des tumeurs de haut grade dans les CSI. En effet, il a été rapporté que le CSI est

associé à des tumeurs de haut grade (26). Ce paramètre, unanimement reconnu comme facteur pronostique, expliquerait en partie l'évolutivité plus rapide de cette entité clinico-pathologique. Cependant, peut-être du fait du très mauvais pronostic à court terme, il n'a pas été identifié comme étant un facteur pronostique spécifique des CSI (63).

La présence d'embolies vasculaire est fréquemment retrouvée dans les CSLA mais elle n'est pas spécifique d'un groupe donné. Des résultats variables sont retrouvés dans la littérature(64).

2. Les marqueurs moléculaires :

Les études moléculaires des CSLA se sont souvent focalisées sur des marqueurs avec une valeur pronostique prouvée ou potentielle et se sont ainsi intéressées, aux récepteurs hormonaux, à l'expression de l'HER notamment EGR1 et HER2, au gène suppresseur de tumeur p53, aux marqueurs angiogéniques, aux E-cadhérines et aux récepteurs des chemokines (12)(65)(66).

Les marqueurs moléculaires demandés en routine dans notre institution sont les récepteurs hormonaux, HER2 et le Ki 67. Ces trois paramètres permettent d'établir la classification moléculaire intrinsèque du cancer du sein. Celle-ci a une valeur pronostique et prédictive de réponse au traitement prouvée et validée (26).

Notre étude s'est focalisée sur ces trois marqueurs. Ainsi, nous avons comparé l'expression de ces différents bio-marqueurs dans les deux groupes de patientes.

a. Les récepteurs hormonaux (RH) :

Les résultats de notre étude sont discordants avec les données de la littérature quant à l'expression différentielle des RH entre les CSI et les CSLA non inflammatoires.

En effet, il est communément rapporté que le CSI est plus souvent RH négatifs (67)(68). Ainsi, Jusqu'à 83% des CSI manquent d'expression de RH par rapport aux CSLA non inflammatoires(69).

L'analyse de 2000 patientes présentant un CSI dans le Registre de Cancer de la Californie aux Etats Unis a montré que l'expression des récepteurs ER et PR était plus faible parmi les cas des CSI par rapport aux carcinomes à la fois non-T4 (56% ER, 45% PR contre 80% ER, 68% PR) et aux patientes atteintes de CSLA non inflammatoires (67% ER, 54% PR) (70).

Dans une étude Américaine, menée par Merajver et *al.*, les auteurs ont également constaté que le CSI est plus souvent ER négatif par rapport aux cancers du sein non inflammatoires; avec deux tiers de CSI RH négatifs(14). De même, Bastawisy et *al.* ont constaté que 42,1% des CSI étaient ER négatifs par rapport à seulement 19% des CSLA non inflammatoires (50).

b. Les récepteurs aux facteurs de croissance épidermique HER2 :

La surexpression d'HER2 est associée à une agressivité tumorale et à un pronostic plus sombre. Ce pronostic est rattrapé par l'utilisation de nouvelles approches thérapeutiques incluant des thérapies ciblées anti-HER2 (71).

Dans notre série, nous avons noté une surexpression de l'onco-protéine Her2 dans seulement 23,7% des cas de CSI, contrairement aux données de la littérature qui rapportent des chiffres plus élevés de l'ordre de 47,4 % dans la série d'Ismaili et *al.* (28), et 38 % dans une série britannique et une autre série américaine (30)(72).

Nous n'avons pas objectivé de différence d'expression d'HER2 entre les deux groupes. Cependant la fréquence d'expression d'HER2 dans le groupe des CSLA non inflammatoire de notre série rejoint à peu près les données de la littérature avec un taux de surexpression de l'onco-protéine Her2 autour de 25 %(73).

c. Ki67 :

Le Ki67 détecte un antigène nucléaire présent pendant tout le cycle cellulaire sauf la phase quiescente G0. Une corrélation a été établie entre le taux de cellules Ki67 positives et l'index de prolifération cellulaire. Il est corrélé au grade, atteignant les valeurs les plus élevées dans les tumeurs peu différenciées. Par ailleurs, les tumeurs dépourvues de récepteurs hormonaux ont souvent des valeurs de Ki67 élevées. Une forte corrélation entre l'expression de Ki67 et la survie est également rapportée(74).

Dans cette étude, la majorité des cas analysés pour le Ki67 montre une forte expression du Ki67 soit des taux de Ki67 > 20% dans les deux catégories. Des taux élevés étaient attendus vu le stade des tumeurs à l'étude. Cependant de rares cas, notamment dans le groupe CSLA non inflammatoire (12%), ont un index de prolifération très bas reflétant une évolutivité très lente de ces tumeurs. Ce dernier groupe correspond essentiellement aux cancers du sein négligés RH positif.

La valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie du Ki 67 n'a pas été mesurée dans cette étude.

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

d. Classification moléculaire :

Classification intrinsèque à visée taxonomique établie par Perou et Sorlie est une classification issue de cDNA micro-arrays qui identifie des sous classe de tumeurs mammaires par l'expression différentielle de c DNA. Cette classification n'a pas apporté d'information pronostique plus importante que les facteurs anatomo-clinique et IHC validées, mais elle a clairement amélioré la compréhension de la

maladie en démontrant l'hétérogénéité moléculaire du cancer du sein. On distingue ainsi les tumeurs(75)(76) :

Basal-like (ER-, PR-, HER2-, CK5/6+, CK14+ ,CK17+, EGFR+ et/ou c-Kit). Elles sont de mauvais pronostic et se caractérisent par une instabilité génétique, une sensibilité à des drogues qui provoquent des cassures ADN : alkylant, sels de platine et aux médicaments qui empêchent la recombinaison homologe comme les inhibiteurs de PARP. Elles pourraient bénéficier potentiellement de thérapies ciblant EGFR. Cette catégorie comporte la majorité des tumeurs mutées pour BRCA1, les carcinomes métaplasiques, carcinomes médullaires, adénoïdes kystiques. A noter une importante hétérogénéité histologique de pronostic différent dans ce sous groupe. En effet, certains types histologiques même s'ils appartiennent au phénotype basal sont intrinsèquement de bon pronostic tels, les adénoïdes kystiques et les carcinomes médullaires, qui ont un excellent pronostic. Ce qui montre les limites de ces classifications moléculaires et souligne l'importance de la morphologie. Les carcino-sarcomes appartenant à cette sous classe moléculaire sont des tumeurs très agressives à l'exception des adéno-squameux de bas grade. Il est donc important de ne pas assimiler toute tumeur de phénotype basal à des tumeurs agressives.

HER2-like, sont des tumeurs HER2+, ER-. Représentent environ 20% des cancers du sein. Elles bénéficient d'un traitement ciblé à base de molécules anti-HER2.

Luminal A, sont des tumeurs ER+ (réceptivité hormonale très élevée et homogène), HER2-, CK 8+, CK18+, GATA3+, bas grade, peu prolifératives, souvent p53- et HER2-. Elles sont de meilleur pronostic, et bénéficient du traitement hormonal.

Luminal B, sont des tumeurs ER+, HER2-, CK 8+, CK18+, GATA3+, de haut grade, très prolifératives. Les tumeurs HER2+/ER+ sont classées luminal B. elles sont de moins bon pronostic et semblent bénéficier de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie.

Normal-like, est une classe qui a été initialement décrite, il s'avère en fait que cette catégorie identifiait des artefacts de dilutions des ADN tumoraux par les ADN du tissu mammaire normal.

Trois nouvelles catégories ont été identifiées au sein des tumeurs ER- dont la valeur pronostique et l'intérêt clinique reste à déterminer : Les tumeurs basses en claudin de phénotype proche des cellules souches (carcino-sarcomes) ; le groupe apocrine caractérisé par une activation des récepteurs aux androgènes ; et le groupe interféron-like exprimant STAT1.

Cette classification issue de cDNA micro-arrays peut être reproduite par des tests simples d'IHC : ce qui permet de classer 75% des tumeurs. Correctement classées par l'IHC : ER, PR, HER2, Ki67 (Annexe 7). De plus la morphologie, l'index mitotique et le grade restent très importants (26).

La classification moléculaire des cas étudiés dans cette série retrouve une prédominance des cancers Luminaux B. Noter, que les séries marocaines rapportent une prédominance des cancers Luminaux A tous stades confondus (27). Cependant ne nous disposons pas de chiffres quant à la prévalence des cancers Luminaux B dans les stades localement avancés. De façon intéressante, nous avons identifié que les CSLA non inflammatoires regroupent des cancers Luminaux A ce qui suggère la présence d'un sous groupe de patientes avec des cancers peu prolifératifs mais négligés et qui malheureusement était potentiellement curable par la chirurgie seule +/- hormonothérapie +/- radiothérapie sans avoir recours à une

chimiothérapie, si elles étaient pris en charge précocement. Il est donc important de multiplier les efforts de sensibilisation à l'intérêt du diagnostic précoce.

Les CSI étaient plutôt des Luminaux B, ce explique le caractère rapidement évolutif et le pronostic plus sombre.

Nous n'avons pas trouvé une différence statistiquement significative entre les deux groupes quant aux sous type HER2 ni aux sous type TN.

e. Autres marqueurs moléculaires : données de littérature et perspectives

Les données actuelles concernent essentiellement le gène suppresseur de tumeur p53, l'EGFR1, l'angiogénèse, E-cadherine et les chemokines.

- La mutation du gène suppresseur de tumeur p53 :

C'est la mutation la plus fréquente des cancers du sein(77). Plus 90% des cancers du sein ont un allèle p53 muté. Dans l'étude de Faille, la mutation p53 a été trouvée chez 16 des 39 patientes avec CSLA incluant majoritairement des CSI et la surexpression par IHC a été trouvée chez 11 des 14 cas étudiés (78).

Dans une autre étude, une analyse multi-variée de 27 CSI a conclu à une relation entre un taux élevé de p53 détecté dans le noyau et un pronostic défavorable(79). Pour corrélér 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(80). 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(78).

- 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 CSLA non inflammatoires (81).

Cette intense vascularisation peut être due à une hypoxie tumorale car une corrélation a été observée entre les marqueurs de l'hypoxie et la prolifération endothéliale dans un échantillon de 35 CSI comparé à 104 CSLA non inflammatoires (82).

- 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 (83).

Des études immuno-histochimiques ont confirmé la grande expression des E-cadherines dans le CSI comparativement au CSLA non (83).

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(84).

- **Les chemokines et récepteurs aux chemokines :**

Dans une publication récente du MDACC, des analyses en IHC de récepteurs des chemokines des protéines CXCR4 et CCR7 a révélé une expression de 41% et 23% des 44 échantillons de CSI testés(85). Une corrélation négative a été trouvée entre l'expression de récepteurs aux chemokines et les résultats cliniques (86).

Ces récepteurs peuvent être la cible spécifique de thérapies ciblées et les résultats des inhibiteurs de CXCR4 utilisant des ARN ont donné des résultats prometteurs sur la formation tumorale et les métastases chez la souris (87).

- **Récepteur épidermique de facteur de croissance1 (EGFR1) :**

La surexpression de l'EGFR1 a été observée plus fréquemment chez les CSI que les CSLA non inflammatoires. Une série récente de 225 patientes portant sur des CSI et des CSLA non inflammatoires a révélé que l'expression d'EGFR1 est l'un des facteurs de mauvais pronostic indépendants, particulièrement lorsqu'il est co-exprimé avec HER2 (88).

F. Traitement des CSLA:

Le traitement des CSLA est multimodal. Il comporte la chimiothérapie néo-adjuvante, la chirurgie, la radiothérapie, l'hormonothérapie et plus récemment, les thérapeutiques ciblées (26).

La combinaison de l'ensemble de ces moyens thérapeutiques a permis une amélioration significative de la survie avec un taux de survie à cinq ans entre 30 et 50 %(89).

Les recommandations de prises en charge sont identiques pour les CSI et les CSLA non inflammatoires. Toutefois, les patientes atteintes de CSI gardent un pronostic plus sombre que celles atteintes d'autres formes de CSLA non inflammatoires (89).

Devant la rareté et l'agressivité des CSI, peu d'essais cliniques dédiés, notamment de phase III, sont disponibles, à l'exception de l'essai français PEGASE 07. L'ensemble des traitements systémiques ont essentiellement été extrapolés à partir de ceux utilisés dans les CS non inflammatoires.

Les principales données cliniques qui fondent les pratiques actuelles, ainsi que les nouvelles approches en cours d'évaluation seront détaillées dans ce chapitre.

1. Chimiothérapie conventionnelle néo-adjuvante :

Il constitue la référence dans la prise en charge des CSI ou CSLA non inflammatoires pour lesquels le traitement locorégional exclusif est insuffisant.

C'est un standard pour les formes inopérables d'emblée ou opérables mais nécessitant une mastectomie.

Cette chimiothérapie a un triple intérêt. Elle permet l'éradication précoce de la maladie micro-métastatique afin d'éviter la rechute locale et à distance et d'allonger la survie globale. Elle favorise le «down staging» tumoral. Elle permet ainsi de diminuer l'étendue de la résection chirurgicale et enfin permet de tester in vivo la chimio-sensibilité de la tumeur afin de prédire le pronostic et éventuellement, dans l'avenir, adapter précocement le protocole thérapeutique à la réponse tumorale pour un traitement «à la carte».

a. Les anthracyclines :

Démontrée largement dans le contexte des cancers du sein localisés par la méta-analyse du groupe d'Oxford(90).

Leur place dans la prise en charge des CSI a été d'abord suggérée par l'étude rétrospective de Bauer et al, ayant porté sur 38 patientes traitées par cyclophosphamide-méthotrexate et 5-fluoro-uracile (CMF) ou 5-fluoro-uracile, doxorubicine-cyclophosphamide (FAC) administrés en néo-adjuvant. Le taux de

réponse clinique était de 100 % dans le groupe recevant les anthracyclines versus 57% dans le groupe sans anthracyclines(91). Une analyse poolée de quatre études prospectives réalisées au MD Anderson Cancer Center sur une période de 20 ans et regroupant 178 patientes atteintes de CSI et traitées par chimiothérapie néo-adjuvante à base d'anthracyclines, puis traitement local (radiothérapie avec ou sans mastectomie)(92). Cette étude a montré un taux de réponse clinique de 71 % et une SG à cinq et dix ans de 40 et 33 %, respectivement(92).

Tableau 12 : Les études récentes de chimiothérapie néo-adjuvante pour les CSI et CSLA

Etude	Effectif	protocole	Taux de réponse	Médiane de survie	Survie à 5ans
De Boer et al. (2000)(93)	54 CSI**	Bolus EC+ FU perfusion	RO : 79%	23mois	SSM : 11%
Cristofanilli et al. (2001)(94)	44CSI	28 FEC, 16 avec T	RO : 81%	46mois	ND
Harris et al (2003)(95)	54CSI	CAM/CAF	pCR: 30%	62mois	SG : 56% SSR : 49%
Baldini et al. (2004)(96)	68CSI	Néoadjuvant/ adjuvant à base d'anthracyclines	ND	SG : 4ans SSM : 2.2ans	SG : 54% SSM : 29%
Cristofanilli et al. (2004)(97)	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 ans SG : 3.8 ans	SSE10ans: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)(100)	363 CSLA (53 CSI)	AC vs AD	RO :61% vs71% (p=0.06)	ND	ND
Notre série	108 CSLA 42 CSI	Anthracyclines+ taxanes	pCR : 11,9% pCR : 13,8 %	SG :23,5 mois	ND

D'après Yang et al. [(101)]

*Nb=Nombre

**CSI= cancer du sein inflammatoire

***CSLA= cancer du sein localement avancé

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. Taxanes :

L'incorporation des taxanes dans le traitement des CSLA dont les CSI a suivi leur introduction dans l'arsenal thérapeutique des CS précoces à la fin des années 1990.

Cristofanilli et *al.* ont ainsi rapporté une série de 44 patientes recevant une chimiothérapie néoadjuvante à base de quatre cycles de FAC, avec possibilité de switch vers du paclitaxel en cas de réponse clinique infra-optimale(102). Chez les 16 patientes qui avaient reçu le paclitaxel en préopératoire, sept avaient obtenu une réponse partielle et ont pu bénéficier d'une chirurgie de résection(102).

Dans une large série rétrospective de 240 patientes traitées dans six essais prospectifs(103), parmi 62 patientes traitées par FAC suivi de paclitaxel, le taux de réponse complète histologique était de 25 %, alors qu'il n'était que de 10 % chez les patientes recevant seulement du FAC ($p = 0,012$). La SG et la SSP étaient également supérieures dans le groupe paclitaxel, avec une significativité statistique seulement obtenue pour les tumeurs n'exprimant pas les récepteurs aux oestrogènes (RE) (SSP de 27 mois versus 18 mois, $p = 0,04$) (SG de 54 mois versus 32 mois, $p = 0,03$)(103).

Il faut noter cependant que le seul essai de phase III spécifiquement dédié aux CSI, l'essai PEGASE 07, qui évaluait l'apport du docétaxel administré en postopératoire après chimiothérapie haute-dose à base d'anthracyclines, n'a pas révélé de différence significative en terme de survie sans maladie ou de SG(104).

c. Autres protocoles de chimiothérapie :

Dans une étude incluant 372 patientes présentant un CSLA($n = 256$) ou un CSI ($n = 116$), un schéma doxorubicine-cyclophosphamide (AC) administré tous les 21 jours pour cinq cycles, était comparé à une administration continue associant doxorubicine hebdomadaire et cyclophosphamide oral quotidien pendant 15 semaines, sous couvert de G-CSF. Il n'existait pas de différence significative d'efficacité entre les deux régimes. Cependant, pour les CSI, le taux de pCR semblait supérieur dans le groupe continu (27,3 % versus 12,5 %, $p = 0,06$)(105).

D'autres schémas cytotoxiques, incluant des sels de platine, de la gemcitabine, de la capécitabine ou de la vinorelbine ont été évalués dans les CSLA, incluant des CSI sans qu'il n'ait été démontré clairement d'intérêt évident par rapport aux associations à base d'anthracyclines et taxanes(106)(107).

d. Thérapies ciblées : les anti-HER2

- Trastuzumab :

Le trastuzumab, anticorps monoclonal anti-HER2, administré en association à la chimiothérapie, est à l'origine d'un net avantage en survie dans les cancers du sein sur-exprimant HER2, en phase métastatique ou à un stade précoce.

Plusieurs études de phase II ont évalué le trastuzumab en association à la chimiothérapie néo-adjuvante dans des CSLA HER2-positifs, incluant des CSI avec des résultats prometteurs en terme de pCR (jusqu'à 55 %)(108)(109). L'essai randomisé de phase III de NOHA comparait, dans des CSLA, une chimiothérapie séquentielle par doxorubicine-paclitaxel×3 puis paclitaxel×3 puis CMF×3 avec trastuzumab(n = 115) ou sans trastuzumab (n = 113) ; une populationHER2-négative (n = 99) servait de contrôle. La pCR, mais également la survie sans événement étaient nettement en faveur du bras trastuzumab(110). Dans le sous-groupe de 76 CSI inclus, dont 62 HER2-positifs, le taux de pCR était de 55 % dans le bras chimiothérapie plus trastuzumab versus 19 % dans le bras chimiothérapie sans trastuzumab, avec également un bénéfice en SSP.

- Lapatinib :

Le lapatinib est un inhibiteur oral de la tyrosine kinased'HER2, mais également d'EGFR, dont l'expression semble être associée à un plus mauvais pronostic dans les CSI(111). Son efficacité a été démontrée dans les CS métastatiques HER2-positifs, après échec du trastuzumab, en association à la capécitabine(112). En

monothérapie, chez des patientes présentant un CSI déjà prétraitées, le lapatinib induisait un taux de réponse objective de 50 % chez les 30 patientes présentant une surexpression d'HER2, mais de seulement 7 % chez les patientes HER2-négatives et EGFR-positives(113). L'association docétaxel-lapatinib a été évaluée dans une population de CSLA, incluant des CSI. Le taux de pCR dans la population globale était de 25 %(114).

- Double blocage :

En situation néo-adjuvante, l'étude NEO-ALTTO a testé l'association lapatinib-trastuzumab en combinaison à la chimiothérapie par paclitaxel hebdomadaire dans des cancers du sein localisés HER2-positifs et a montré un bénéfice en terme de pCR par rapport à la combinaison lapatinib-paclitaxel ou trastuzumab-paclitaxel(115). Cependant, les CSI n'étaient pas éligibles dans cet essai.

Plus récemment, un second anticorps anti-HER2, le pertuzumab, qui s'oppose aux phénomènes de dimérisation entre HER2 et les autres membres de la famille EGFR et notamment HER3, en association avec le trastuzumab a été testé dans l'étude NEOSPHERE, qui concernait des cancers du sein HER2-positifs traités par chimiothérapie préopératoire et incluait des CSI (n = 29), la combinaison trastuzumab-pertuzumab associée à une chimiothérapie par docétaxel a démontré une augmentation de la pCR, par rapport aux associations docétaxel-trastuzumab et docétaxel-pertuzumab(116). Les données de survie ne sont pas disponibles, mais compte-tenu du lien fort entre pCR et survie dans le sous-type HER2, l'association docétaxel-trastuzumab-pertuzumab a été approuvée par la FDA en 2013 pour le traitement néo-adjuvant des CSHER2-positifs(116).

- Les anti-angiogéniques :

Le bévacizumab, un anticorps monoclonal anti-VEGF, a été évalué en néo-adjuvant chez 21 CSLA, dont 20 CSI, permettant d'obtenir 67 % de réponse clinique partielle(117).

Plus récemment, deux études randomisées comparatives ont examiné l'impact du bévacizumab en néo-adjuvant en association à une chimiothérapie à base d'anthracyclines et de taxanes dans des cancers du sein non métastatiques HER2-négatifs (118)(119), une seule incluant des CSI (119). Dans les deux cas, le bévacizumab était associé à une augmentation significative de la pCR de 28 à 34 %.

Deux études de phase II, spécifiquement dédiées aux CSI, évaluent l'association du bévacizumab à une chimiothérapie néo-adjuvante standard pour les CSI HER2-négatifs (Beverly 1) ou à une chimiothérapie néo-adjuvante à base de trastuzumab pour les CSI HER2-positifs (Beverly 2), non métastatiques. Dans les deux essais, le critère de jugement principal était le taux de pCR(118)(119).

Dans l'étude Beverly 2 (CSI HER2-positifs), 52 patientes ont été incluses. Le taux de pCR était de 63,5 %, et le taux de réponse clinique de 98 %. Les complications postopératoires notables incluaient lymphocèles (29 %) et troubles de cicatrisation (10%). En ce qui concerne la survie à trois ans, la SSP atteint 67,8% et la SG 89,8 %(120).

Dans l'étude Beverly 1 (CSI HER2-négatifs), 101 patientes ont été incluses. Le taux de pCR observé est de 27 %. Les données de survie ne sont pas encore disponibles(121).

2. La chirurgie :

Avec l'introduction de la chimiothérapie néo-adjuvante, la majorité des patientes avaient des réponses et pouvaient ainsi bénéficier avec succès d'une mastectomie. Dans une série de 256 patientes traitées au MDACC pour un cancer du sein inflammatoire sans extension métastatique au bilan initial, 75% des patientes ont pu être opérées après chimiothérapie première et ont pu compléter le traitement par radiothérapie post-opératoire(122). Sans surprise, les 75% de patientes répondant à la chimiothérapie 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 néo-adjuvante (122).

Pour les patientes qui répondent à la chimiothérapie néo-adjuvante, 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 patientes présentant un CSI, en raison du taux élevé d'invasion lymphatique du derme (122).

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 acceptée 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 caractéristiques du CSI peut faire obstacle à la progression du radio-isotope ou du colorant utilisé pour repérer le ganglion sentinelle faussant ainsi la technique (122).

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(123).

L'importance des marges négatives dans la maladie carcinologique a été démontrée dans différentes localisations grâce à de nombreuses études(124)(125). 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(126).

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 néo-adjuvante où chez celles où le chirurgien a des doutes sur la qualité de ses marges. Le MDACC rapporte les résultats de 42 patientes traitées pour des CSI et qui ont eu une irradiation préopératoire(127), 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 (127). Il faut cependant noter que cette radiothérapie préopératoire n'est pas dénuée de toxicité, Pisansky et *coll.*(128) 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 (128).

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 (129).

3. Radiothérapie :

a. Radiothérapie adjuvante :

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'hyper-fractionnement 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, hyper-fractionnée et/ou chimiothérapie concomitante, et ceci doit se faire en intégrant les principes premiers du niveau de dose appliqué dans la radiothérapie standard du CSNI(122).

Le MDACC a rapporté récemment son expérience, où est noté les changements réalisés les trois dernières décennies dans la radiothérapie du cancer du sein inflammatoire(122), initialement le schéma était de passer d'une fraction par jour à un mode hyper-fractionnée 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 et dans un second temps une escalade de la dose totale de radiothérapie passant de 60 Gy à 66 Gy (122).

Liao et *coll.* [(130)] ont publié l'actualisation récente de cette expérience d'escalade de dose chez 115 patientes avec CSI traitées soit à la 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, donnés 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%, $p=0,03$) (130).

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 ganglionnaire massif ($\geq 4N+$) malgré une chimiothérapie néo-adjuvante 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(127)(122). Une classification des patientes selon ces critères est nécessaire 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, $p=0,08$)(127).

b. Radio–chimiothérapie concomitante :

Malgré les bénéfices clairement démontrés de l'association Radio–chimiothérapie dans d'autres sites de maladies cancéreuses, cette stratégie n'a pas été amplement explorée dans le cancer du sein(131)(132).

Une équipe marseillaise a publié les résultats de Radio-chimiothérapie concomitante chez une série de 66 patientes traitées pour des CSI non métastatiques [(133)], 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 Radio-chimiothérapie et qui n'ont pas été opérées (133).

Une autre expérience est celle du MDACC, avec capécitabine 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 pCR étaient de 20%(134). Dans cette série, la tolérance de l'association Radio-chimiothérapie été satisfaisante avec des taux légèrement plus élevés de toxicité précoce. 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 (134).

Les différentes études exploitées mettent en évidence la nécessité d'une approche multidisciplinaire dans la prise en charge efficace du CSI, 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 5ans de plus de 30% (133)(134).

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.

G. Réponse thérapeutique et facteurs pronostiques :

1. La Réponse thérapeutique :

L'analyse histologique de la pièce opératoire est l'élément le plus précis dans l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante. De nombreuses classifications histologiques ont été créées, sans qu'un standard soit établi. Les plus couramment utilisées sont les classifications de Chevallier et de Sataloff (Annexe 8)(135).

La classification de Chevallier ne tient compte que de la réponse histologique au niveau de la glande mammaire, sans évaluation des adénopathies axillaires tandis que la classification de Sataloffa l'avantage de tenir compte à la fois de la réponse au niveau de la glande mammaire et au niveau ganglionnaire axillaire(135).

Dans notre étude, la classification de Chevallier été choisie comme critère de jugement principal de réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante, vu son utilisation majoritaire dans l'évaluation de la réponse histologique des patientes incluses.

Le critère principal de réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante est la réponse histologique complète (pCR), définie par l'absence de cancer invasif résiduel après chimiothérapie néo-adjuvante tant au niveau du sein qu'au niveau ganglionnaire.

Dans notre série, nous n'avons pas objectivé de différence en taux de pCR entre les CSI et CSLANI (11,9 versus 13,8% ; $p=0,5$). Ces résultats étaient inattendus en raison de la fréquence plus élevée des tumeurs proliférantes (Luminal B et TN) dans le bras CSI. Néanmoins, ces données rejoignent d'autres résultats Nord Africains, notamment l'étude Egyptienne de Bastawisy et *al.* qui ont conclu à un taux de réponse histologique similaire entre les deux entités(50).

Le rôle pronostique de la pCR a été étudié et démontré essentiellement dans les tumeurs du sein opérables(136). Son rôle pronostique dans les tumeurs localement avancées a été évoqué dans quelques études notamment celle de Kuerer et *al.* qui a rapporté une série de 372 patientes atteintes de cancer du sein localement avancé. Un total de 12% des patientes ont atteint une pCR avec un taux de survie à 5 ans significativement meilleure (89% versus 64% ; $p < 0,01$)(137).

Les résultats thérapeutiques de notre étude ont révélé également une survie sans maladie ainsi qu'une survie globale inférieures dans le bras CSI par rapport au CSLANI. Ceci concorde avec les données rapportées dans la littérature. Noter qu'en raison de la rareté relative du CSI, aucun essai de phase III ne s'est intéressé spécialement à cette entité, de sorte que toutes les connaissances disponibles sont dérivées d'essais de faible effectif ou d'études rétrospectives. Low et *al.*(138)ont rapporté rétrospectivement les résultats du suivi à long terme de 106 patientes ayant eu une chimiothérapie néo-adjuvante suivie de chirurgie pour cancers du sein localement avancés. Les taux de survie globale à 10 ans pour les CSI et CSLANI étaient respectivement 26,7% et 44,8% ($p = 0,031$)(138).

De même, l'expérience du centre anti-cancéreux du MD Anderson ayant traité 635 patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé (214 CSI et 421 CSLANI)avec un suivi médian de 90 mois a objectivé des médianes de survie sans maladie et de survie globale inférieures dans le groupe CSI (24 versus 35 mois et 42 versus 60 mois respectivement)(50).

2. Les facteurs pronostiques :

L'âge, la taille tumorale, le type histologique, le grade SBR, la présence d'embolies vasculaires, l'envahissement ganglionnaire, l'indice de prolifération, le statut des récepteurs hormonaux et de l'HER2 ou encore la classification moléculaire

et les signatures génomiques ont tous un lien avec le pronostic du cancer du sein précoce. Cependant, ces facteurs clinico-pathologiques ne permettent pas tous de répondre à l'évolution du cancer du sein localement avancé particulièrement en présence du caractère inflammatoire.

Concernant les facteurs pronostiques du CSI, seuls le caractère triple négatif, l'envahissement de plus de 4 ganglions et la réponse histologique complète (pCR) sont retrouvés dans la littérature (139). En effet, l'étude britannique de Sutherland S. (30), a conclu que le statut des récepteurs oestrogéniques comme facteur pronostique indépendant dans les CSI (4,5 ans de survie globale médiane si RE positifs versus 2,9 ans pour les RE négatifs ($p=0.002$)) (30). De même, l'étude marocaine de Rabat (28), a objectivé que l'envahissement ganglionnaire et le statut RE négatif étaient des facteurs pronostiques indépendants (28).

Le statut ménopausique et le poids semblent avoir un impact sur le pronostic mais ceci reste à confirmer. Les données concernant le rôle pronostique de l'âge, la race, la taille tumorale, l'indice de prolifération ainsi que les emboles dermiques dans le CSI sont controversées (140).

Les facteurs pronostiques du CSLANI sont très peu rapportés dans la littérature.

Dans ce travail, nous n'avons pas pu déterminer les facteurs pronostiques des deux groupes séparément par manque de puissance statistique (42 cas de CSI). Ainsi, CSI et CSLANI étant confondus, les facteurs pronostiques objectivés en analyse uni-variée étaient : le caractère inflammatoire ($p=0,03$), l'envahissement ganglionnaire ($p=0,01$), la pCR ($p=0,025$), le grade SBR ($p=0,043$), les RH ($p=0,03$) et le type moléculaire ($p=0,023$). Cependant, seul le caractère inflammatoire était retrouvé comme facteur pronostique indépendant après analyse multi-variée

($p < 0,05$).

Les résultats de notre analyse uni-variée concordent avec l'étude internationale la plus large ayant regroupé et comparé les CSI et CSLANI. Dans cette étude, Cristofanilli et *al.* ont analysé, rétrospectivement, les facteurs pronostiques de 1071 cancers du sein localement avancé dont 240 CSI et 831 CSLANI. Les auteurs ont conclu après ajustement pour l'âge, le statut des RH, l'envahissement ganglionnaire, l'utilisation de chimiothérapie d'induction et la pCR, que les patientes ayant un CSI avaient 1,60 fois le risque de récurrence ($p=0.001$) et 1,40 fois le risque de décès ($p=0.02$) comparées avec les patientes ayant un CSLANI (141).

V. CONCLUSION

Les CSLA représentent 10,4% de l'ensemble des cancers du sein colligés dans cette étude. Les CSI en représentent 28,7%. Plusieurs caractéristiques sont de distribution inéquivoque entre les deux groupes, faisant du CSI et du CSLANI deux entités distinctes que ça soit par la fréquence des cas pré-ménopausés ($p=0,016$), la fréquence relativement élevée du type histologique lobulaire ($p=0,01$), la faible taille tumorale ($p=0,0014$), la fréquence de l'envahissement ganglionnaire ($p=0,01$) et du grade SBR 3 ($p=0,011$) dans le CSI.

Contrairement aux données de la littérature, les taux de réponses histologiques complètes à la chimiothérapie ne diffèrent pas d'un groupe à l'autre ($p=0,5$), tandis que les survies sans maladie et la survie globale sont nettement inférieures dans le CSI comparativement au CSLANI.

Notre étude a conclu également que le caractère inflammatoire est en lui-même un facteur pronostique indépendant associé à une survie réduite. Ce résultat est conforté par d'autres données de la littérature, est ceci confirme l'hypothèse que le cancer du sein inflammatoire est une entité clinique et biologique totalement différente des autres cancers du sein.

Ceci incite à une meilleure exploration moléculaire des CSI pour développer de nouvelles thérapies plus ciblées aboutissant à un traitement « à la carte » des CSLA.

Il est à noter que les résultats de notre étude doivent être interprétés avec prudence vu les éventuels biais méthodologiques liés aux études rétrospectives et notamment une classification non adéquates de CSLA (CSI versus non inflammatoire). Des études prospectives à large effectif, associant une analyse clinique et translationnelle, sont indispensables pour une meilleure caractérisation de ces tumeurs.

Une sensibilisation des femmes à l'importance du diagnostic précoce est nécessaire.

VI. Annexes

**Annexe 1 : La classification des cancers du sein du Comité Américain Mixte du
Cancer de 2010 (American Joint Committee on Cancer AJCC 2010) (142)**

stades	Taille tumorale	Adénopathies régionales	Métastases à distance
Stade 0	T0	N0	M0
Stade I	Tis	N0	M0
Stade IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stade IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1–N2	M0
Stade IIIB	T4	Tous N	M0
	Tous T	N3	M0
Stade IV	Tous T	Tous N	M1

Annexe2: Classification TNM du cancer du sein, 7e édition 2010(142)

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique post-chirurgical noté "pTNM"

Tumeur Primaire T

- Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée
- T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable
 - Tis : carcinome in situ
 - Tis (DCIS) : carcinome canalaire in situ
 - Tis (CLIS) : carcinome lobulaire in situ
 - Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
 - NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur
- T1 : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
- T1mic : micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension
 - T1a : $1 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ mm}$ dans sa plus grande dimension
 - T1b : $5 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 1 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
 - T1c : $1 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 2 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
- T2 : $2 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
- T3 : tumeur $> 5 \text{ cm}$ 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)
 - 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 pN :

- Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)
- N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées
 - N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immuno-histochimique négative (IHC)
 - N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires $\leq 0,2$ mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
 - N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)
 - N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)
- N1mi : micrométastases $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm
- N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
 - N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
 - N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)
- N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
 - N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
 - N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
- N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
 - N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
 - N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
 - N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Métastases à distance (M)

- Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
- M0 : absence de métastases à distance
- M1 : présence de métastase(s) à distance

Annexe 3 : Base de données Excel et fiche d'exploitation :

- Base de données Excel:

base de donnée - Microsoft Excel utilisation non commerciale

AccueilInsertionMise en pageFormulesDonnéesRévisionAffichage

Copier

Calibri11A

Police

Alignement

Renvoyer à la ligne automatiquement

Fusionner et centrer

Standard

Nombre

Mise en forme conditionnelle

Mettre sous forme de tableau

Styles de cellules

InsérerSupprimerFormat

Thèmes et Bandes d'outils

F9

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG
1	N Dossier IP	NOM TEl	Durée évolution	EVOLUTION2	7mois	Âge 5.35 ans	Age ménopause	PS 0	PS 1	Sein Dt	Sein Gche	Taille	ct N+	cN	CCI	CU	SBR 1	SBR 2	SBR 3	RE + RP + RE-/RP-	RE+/RP+	RP ou RE+	Her2 + Ki67	Luminal B	Luminal A	TN	HER2 +						
2																																	
3																																	
4																																	
5																																	
6																																	
7																																	

base de donnée - Microsoft Excel utilisation non commerciale

AccueilInsertionMise en pageFormulesDonnéesRévisionAffichage

Calibre11

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer le contenu

Remplacer

	BI	BK	BL	BM	BN	BO	BP	BQ	BR	BS	BT	BU	BV
1	Grade chevalier	Radiothérapie	PROGRESSION	SSP	DECES	SG	Suivi	N ANAPATH	DATE DE FIN DETUDE LE 07/03/14				
2													
3													
4													
5													
6													
7													

- Fiche d'exploitation :

- Identité :

- o N° Dossier :
- o IP :
- o Nom :
- o Tel :

- Aspects cliniques :

- o Durée d'évolution :
- o Ménopause : ☐ Oui ☐ Non
- o Performance statut : ☐ PS 0 ☐ PS 1 ☐ PS 2
- o IMC : ☐ <18 ,5 ☐ 18,5 – 25 ☐ 25 – 30 ☐ > 30
- o Sein atteint : ☐ Droit ☐ Gauche
- o Taille tumorale :
- o cT : ☐ T4a ☐ T4b
☐ T4c ☐ T4d
- o cN : ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
- o Sein inflammatoire ☐ Sein localement avancé ☐
- o Pev 1 ☐ Pev 2 ☐ Pev 3 ☐

- Histologie : N° d'Anapath :

- o Carcinome Canalaire Infiltrant ☐
- o Carcinome Lobulaire Infiltrant ☐
- o Grade : ☐ SBR 1 ☐ SBR 2 ☐ SBR 3
- o Emboles cutanés ☐ Oui ☐ Non
- o Récepteurs Hormonaux :
 - RE : ☐ positif ☐ négatif

-
- RP : ☐ positif ☐ négatif
 - HER 2 : ☐ positif ☐ négatif
 - Marqueurs de prolifération :
 - Ki 67 : ☐ faible (<15%) ☐ modéré (15 – 30%)
☐ élevé (>30%)
 - Classification moléculaire :
 - Luminale A ☐
 - Luminale B ☐
 - HER 2 + ☐
 - TN (Triple Négatif) ☐
 - Biologie :
 - Polynucléose : ☐ Oui ☐ Non
 - Lymphopénie : ☐ Oui ☐ Non
 - Aspects thérapeutiques :
 - Chimiothérapie néo-adjuvante :
 - Protocole :
 - A base d'Anthracycline : ☐ FEC 100 ☐
AC 60

⇒ Nombre de cures :
 - A base de Taxane : ☐ Docitaxel 3W
☐ Palitaxel 3W
☐ Paclitaxel W

⇒ Nombre de cures :
 - Tolérance :

-
- Toxicité Gr $\frac{3}{4}$: ☐ Oui ☐ Non
 ⇒ A type de :
 - Décès toxique : ☐ Oui ☐ Non
 - Réponse clinique :
 - ☐ CPD ☐ CSD ☐ CPR ☐ CCR
 - Traitement chirurgical :
 - Patey : ☐ Oui ☐ Non
 - Réponse histologique
 - CR : ☐ Oui ☐ Non
 - Grade chevalier : ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
 - N° d'Anapath :
 - Radiothérapie adjuvante : ☐ Oui ☐ Non
 - Suivi et pronostic :
 - Durée du suivi :mois
 - Rechute :
 - ☐ Oui ☐ Non
 - ⇒ Délai de rechute :
 - Décès :
 - ☐ Oui ☐ Non
 - ⇒ Délai du décès :

Annexe 4 : Classification du cancer inflammatoire en poussée évolutive Pev(143)

PEV 0	absence de poussée évolutive manifeste. La tumeur a un temps de doublement habituel (supérieur à 110 jours). Cette durée correspond au temps de doublement d'une tumeur de croissance "normale".
PEV 1	tumeur à temps de doublement rapide (inférieur à 110 jours). Cette notion est difficile à retrouver. Parfois, le médecin se fonde sur les affirmations de la patiente. L'information reste subjective. Il est cependant préférable de disposer d'une description clinique ou d'examens para-cliniques antérieurs (mammographie ou échographie).
PEV 2	inflammation limitée à une partie du sein .
PEV 3	inflammation diffuse à l'ensemble de la glande, réalisant l'aspect classique de "mastite carcinomateuse"

Annexe 5 :Performance Statu de l'OMS(144)

0	• activité normale sans restriction.
1	• restreint pour des activités physiques importantes, mais patient ambulant et capable de fournir un travail léger.
2	• ambulant et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail et alité pendant moins de 50 % de son temps.
3	• capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50 % de son temps au lit ou dans une chaise.
4	• complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement confiné au lit ou dans une chaise.

Annexe 6 : Grade de Scarf Bloom Richardson (SBR)(144)

Le grade SBR comprend trois grades I, II, III, obtenu par l'addition de trois critères architecture, atypies cytonucléaires et nombre de mitoses. Les trois critères sont cotés en 1,2 et 3 :

• Architecture :	1. la tumeur comprend que des tubes
	2. partiellement tubulaires
	3. la tumeur ne comprend aucun tube
• Atypies cytonucléaires :	1. noyaux réguliers monomorphes
	2. atypies modérées
	3. noyaux pléomorphes avec atypies marquées
• Nombre de mitoses :	le nombre de mitoses est recherché sur 20 champs au fort grossissement en périphérie de la tumeur. Le nombre de mitose le plus important par grand champ est retenu.

Si le nombre est de 1 ou 0 : le critère est coté en 1

Si le nombre est de 2 : le critère est coté en 2

Si le nombre est de 3 ou plus : le critère est coté en 3

L'addition des trois critères permet de réaliser le grade :

- **Grade I** :3,4,5
- **Grade II** :6,7
- **Grade III** :8,9

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

Annexe 7 : Classification moléculaire : profiling ou signature moléculaire (145):

Luminal A	« Luminal A-like » ER positif HER-2 négatif Ki67 faible* PR élevé** Faible risque de signature moléculaire si disponible
Luminal B	- « Luminal B-like » (HER-2 négatif) • ER positif • HER-2 négatif • Et soit : ✓ Ki67 élevé or ✓ PR faible Risque élevé de signature moléculaire si disponible - « Luminal B-like » (HER-2 positif) • ER positif • HER-2 positif • Et n'importe quel Ki 67 • Et n'importe quel PR
surexpression HER-2	« HER2 positif (non Luminal) » HER2 positif ER et PR absents
“Basal – like”	« Triple négatif (canalaire) » ER et PR absents HER2 négatif

*Scores de Ki67 doivent être interprétés à la lumière des valeurs de laboratoire locaux: par exemple, si un laboratoire a un score médian Ki 67 dans la maladie à récepteurs positifs de 20%, des valeurs de 30% ou au-dessus pourraient être considérées comme clairement élevées, ceux de 10 % ou moins clairement faible.

** valeur seuil suggérée est de 20%, des programmes d'assurance qualité sont essentiels pour les laboratoires ayant déclaré ces résultats.

Annexe 8 : Classification de Chevalier et Classification de Sataloff (146)

- **Classification de Chevalier :**

Grade : 1	Réponse complète, pas de tumeur résiduelle
Grade : 2	Pas de carcinome infiltrant résiduel mais carcinome in situ
Grade : 3	carcinome infiltrant résiduel remanié par le traitement
Grade : 4	carcinome infiltrant résiduel non ou peu remanié

- **Classification de Sataloff :**

Classification de Sataloff	
<i>Tumeur primitive mammaire</i>	
TA	Effet thérapeutique total ou presque total
TB	Effet thérapeutique de plus de 50% mais pas total
TC	Moins de 50% d'effet thérapeutique
TD	Pas d'effet thérapeutique
<i>Ganglions axillaires</i>	
NA	Evidence d'un effet thérapeutique, pas de maladie résiduelle
NB	Pas de métastase ou d'effet thérapeutique
NC	Evidence d'un effet thérapeutique mais métastase axillaire toujours présente
ND	Métastase axillaire toujours présente et viable et pas d'effet thérapeutique

VII. RESUMES

Résumé

Etude comparative du cancer du sein localement avancé inflammatoire et non inflammatoire.

Introduction :

Le cancer du sein localement avancé (CSLA) recouvre une grande hétérogénéité tumorale. Il regroupe les CSLA non inflammatoires et le cancer du sein inflammatoire (CSI). La stratégie thérapeutique est identique. Cependant d'importantes différences sont observées en matière de réponse thérapeutique et de survie. Cette étude a pour objectif de comparer les caractères épidémiologiques, cliniques, biologiques, anatomo-pathologiques, ainsi que le pronostic des CSI versus les CSLA non inflammatoires, et de déterminer parmi ces paramètres les facteurs pronostiques de survie dans les deux groupes.

Matériels et Méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur une série de cas de CSLA colligés au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès durant une période de 4 ans [Janvier 2009 – Janvier 2013]. Deux groupes de patientes ont été distingués ; CSI versus CSLA non inflammatoires. Les données épidémiologiques, cliniques, pathologiques ainsi que les résultats thérapeutiques ont été comparés entre ces deux groupes par le test du Chi-2 ou le test de Fisher. La survie globale et la survie sans maladie ont été calculés selon la méthode de Kaplan-Meier. L'analyse des différents facteurs pronostiques a été réalisée de façon uni puis multi-variée selon le modèle de Cox.

Résultats :

CSLA représente 10,4% de l'ensemble des cancers du sein colligés au service d'oncologie médicale. Parmi les 150 cas, 28,7% sont des CSI. L'âge médian de la

population étudiée est de 47 ans [24–82 ans]. L'âge jeune < 35 ans représente 8,7% sans différence statistiquement significative entre les CSLA non inflammatoires et les CSI ($p=0,52$). 69% des cas de CSI sont pré-ménopausées contre 48,1% dans le groupe CSLA non inflammatoires ($p=0,016$). Le type histologique lobulaire est statistiquement associé au CSI ($p=0,01$). La taille tumorale médiane est plus grande dans CSLA non inflammatoires comparée aux CSI (9,5 cm versus 6cm ; $p=0,0014$). L'envahissement ganglionnaire est plus fréquent dans le CSI 49,7% versus 45,9% des CSLA non inflammatoires ($p=0,01$). Un grade SBR 3 est plus fréquemment noté dans les CSI ($p=0,011$). Les deux groupes étaient bien équilibrés quant au statut RH, HER2, la présence d'emboles vasculaires et le taux du Ki67. Le taux de réponse histologique complète à la chimiothérapie ne diffère pas d'un groupe à l'autre, il est de 11,9% et de 13,8% dans les CSI et CSLA non inflammatoires respectivement ($p=0,5$). Après un suivi médian de 22 mois [2–60 mois], la médiane de SG est de 23,5 mois [5–60 mois] dans l'ensemble des CSLA avec un meilleur pronostic pour les cancers non inflammatoires comparés aux CSI ($p=0,03$). La SSM est de 18 mois [1–57 mois] avec une différence statistiquement significative entre les deux groupes en faveur des CSLA non inflammatoires (18 mois [4–57 mois] versus 17 mois [1–48 mois] ; $p=0,025$).

Conclusion:

Les CSLA sont de très mauvais pronostic. Les rechutes sont quasi constantes, et sont très fréquentes dans les deux premières années malgré un traitement bien suivi. La médiane de survie globale calculée pour cette série est très péjorative, elle est inférieure à 2 ans. Le CSI a un pronostic plus mauvais comparé au CSLA non inflammatoire.

Ces résultats doivent être interprétés avec prudence vu les éventuels biais méthodologiques liés aux études rétrospectives et notamment une classification non adéquates de CSLA (CSI versus non inflammatoire). Des études prospectives à large effectif, associant une analyse clinique et translationnelle, sont indispensables pour une meilleure caractérisation de ces tumeurs.

Une sensibilisation des femmes à l'importance du diagnostic précoce est nécessaire. Toutefois, de nouvelles approches thérapeutiques sont à mettre en place pour améliorer le pronostic des patientes avec un CSI ou un CSLA non inflammatoire rapidement évolutive.

Summary:

Comparative study of inflammatory and non inflammatory locally advanced breast cancer.

Introduction:

The locally advanced breast cancer (LABC) covers a large tumor heterogeneity. It consists of non inflammatory LABC and inflammatory breast cancer (IBC). The therapeutic strategy is identical. However, significant differences are observed in terms of therapeutic response and survival. This study aimed to compare the epidemiological characteristics, clinical, biological, pathological and prognosis of IBC versus non inflammatory LABC, and determine prognostic factors among these parameters of survival in the two groups.

Materials and methods:

This is a retrospective study of a series of cases of LABC collected in medical oncology department of the CHU Hassan II of Fez for a period of 4 years [January 2009 – January 2013]. Two groups of patients were distinguished; IBC versus non inflammatory LABC. The epidemiological, clinical, pathological and therapeutic results were compared between the two groups by Chi-2 test or Fisher test. Overall survival and disease-free survival were calculated using the Kaplan-Meier method. Analysis of the various prognostic factors was performed in united and multivariate manner according to the Cox model.

Results:

LABC represents 10.4% of all breast cancers collected in medical oncology service. Among the 150 cases, 28.7% are IBC. The median age of the study population was 47 years [24–82 years]. The young age <35 years is 8.7% without statistically significant difference between non-inflammatory LABC and IBC ($p =$

0.52). 69 % of cases of IBC are premenopausal versus 48.1 % in the non-inflammatory LABC group ($p = 0.016$). The Lobular histological type is statistically associated with IBC ($p = 0.01$). The median tumor size is greater in non-inflammatory LABC compared with IBC (9.5 cm versus 6cm; $p = 0.0014$). Lymph node invasion is more common in the IBC 49.7% versus 45.9% of non-inflammatory LABC ($p = 0, 01$). An SBR grade 3 is more frequently noted in the IBC ($p = 0.011$). The two groups were well balanced with regard to HR status, HER2, the presence of vascular emboli and rate of Ki67. Pathologic complete response rate to chemotherapy did not differ from one group to another, it is 11.9% and 13.8% in the IBC and non-inflammatory LABC respectively ($p = 0.5$). After a median follow up of 22 months [2–60 months], median Overall Survival was 23.5 months [5–60 months] in all LABC with a better prognosis for non-inflammatory cancers compared to CSI ($p = 0.03$). The Survival Without Disease is 18 months [1–57 months] with a statistically significant difference between the groups in favor of non-inflammatory LABC (18 months [4–57 months] versus 17 months [1–48 months]; $p = 0.025$).

Conclusion:

The LABC are very poor prognosis. Relapses are almost constant, and are very common in the first two years despite ongoing treatment. The calculated median overall survival for this series is very pejorative; it is less than 2 years. IBC has a worse prognosis compared to non-inflammatory LABC.

These results should be interpreted with caution given the potential methodological biases associated with retrospective studies including a non adequate classification of LABC (IBC versus non-inflammatory).

Wide workforce prospective studies, combining clinical and translational analysis, are essential for a better characterization of these tumors.

A women's awareness of the importance of early diagnosis prognosis is required. New therapeutic approaches are put in place to improve the prognosis of patients with rapidly progressive IBC.

ملخص:

دراسة مقارنة لسرطان الثدي المتقدم محليا التهابي والغير التهابي.

مقدمة:

يمثل سرطان الثدي المتقدم محليا مجموعة ورمية كبيرة غير متجانسة. يضم سرطان الثدي الالتهابي و سرطان الثدي المتقدم محليا. وإن كانت الاستراتيجية العلاجية بينهما متطابقة. إلا أنه قد تم ملاحظة اختلافات كثيرة من حيث الاستجابة العلاجية والبقاء على قيد الحياة. هدفت هذه الدراسة إلى مقارنة الخصائص الوبائية والسريرية والبيولوجية و التشريحية و كذلك التنبؤية لسرطان الثدي الالتهابي مقابل سرطان الثدي المتقدم محليا، مع تحديد، من بين هذه المعايير، العوامل التنبؤية للبقاء على قيد الحياة في المجموعتين.

آليات وطرق العمل:

لقد اعتمدنا على المنهج الاستقرائي في هاته الدراسة لسلسلة من حالات سرطان الثدي المتقدم محليا التي تم تجميعها في مصلحة طب الأنكولوجيا بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس على مدى 4 سنوات (يناير 2009 - يناير 2013). وقد ميزت الدراسة مجموعتين متباينتين، هما كالتالي:

• مجموعة سرطان الثدي الالتهابي

• ومجموعة سرطان الثدي المتقدم محليا.

لقد تمت مقارنة المعطيات الإحصائية و السريرية و التشريحية و كذا النتائج العلاجية بين المجموعتين باختباري

Chi-2 و Fisher. و قد تم حساب مدة العيش الإجمالية و مدة العيش بدون مرض بطريقة Kaplan-Meier.

تم إجراء تحليل مختلف العوامل التنبؤية بطريقة موحدة و متعددة المتغيرات وفقا لنموذج Cox.

النتائج:

يمثل سرطان الثدي المتقدم محليا 10,4% من جميع سرطانات الثدي التي تم جمعها في مصلحة طب

الأنكولوجيا. ومن بين 150 حالة ، يمثل سرطان الثدي الالتهابي 28,7% .

متوسط العمر للفئة المدروسة هو 47 عاما [24 - 82 عاما]. مثل السن المبكر > 35 سنة نسبة 8,7% في

غياب فروق ذات دلالة إحصائية بين سرطان الثدي المتقدم محليا الغير التهابي و سرطان الثدي الالتهابي (, 0 = p

52). 69% من المريضات المعالجات من سرطان الثدي الالتهابي كن لم يبلغن بعد سن اليأس مقابل 48,1% حالة

في مجموعة سرطان الثدي المتقدم محليا الغير التهابي (p=0,016). ويرتبط إحصائيا النوع النسيجي المفصص

بسرطان الثدي الالتهابي ($p=0,01$). متوسط حجم الورم لمجموعة سرطان الثدي المتقدم محليا الغير الالتهابي أكبر مقارنة بمجموعة سرطان الثدي الالتهابي (9,5 cm مقابل 6cm ; $p=0,0014$). الغزو اللمفاوي هو أكثر شيوعا في سرطان الثدي الالتهابي بنسبة 49.7 % مقابل 45.9 % في سرطان الثدي المتقدم محليا الغير الالتهابي ($p=0,01$). كثيرا ما تسجل الدرجة 3 SBR في حالات سرطان الثدي الالتهابي ($p=0,011$). وكانت المجموعتين متوازنتين بشكل جيد في ما يتعلق بالهيئة RH و HER2 و وجود الصمات في الأوعية الدموية ومعدل Ki 67. لم تختلف نسبة التجاوب المرضي النسيجي الكلي للعلاج الكيميائي pCR من مجموعة إلى أخرى، فهي على التوالي 11,9 % و 13,8 % في مجموعة سرطان الثدي الالتهابي و سرطان الثدي المتقدم محليا الغير الالتهابي ($p=0,5$). بعد متوسط متابعة دام 22 شهرا [2-60 شهرا]، كان متوسط البقاء على قيد الحياة هو 23.5 شهرا [5-60 شهرا] في كل حالات سرطان الثدي المتقدم محليا مع تكهن أفضل لحالات السرطان الغير الالتهابي مقارنة بسرطان الثدي الالتهابي ($p=0,03$). متوسط البقاء على قيد الحياة بدون مرض (SSM) هو 18 شهرا [1-57 شهرا] مع وجود فرق ذي دلالة إحصائية بين المجموعتين لصالح سرطان الثدي المتقدم محليا الغير الالتهابي (18 شهرا [4-57 شهرا] مقابل 17 شهرا [1-48 شهرا] ؛ $p=0,025$).

الخاتمة:

تتميز سرطانات الثدي المتقدمة محليا بتكهن سيئ . الانتكاسات ثابتة تقريبا، وشائعة جدا في السنتين الأوليتين على الرغم من تتبع العلاج. متوسط البقاء الإجمالي المحسوب في هذه السلسلة حقير للغاية، وهو أقل من سنتين. يتميز سرطان الثدي الالتهابي بتكهن أسوأ مقارنة بسرطان الثدي المتقدم محليا الغير الالتهابي. ينبغي أن تفسر هذه النتائج بحذر نظرا للحيز المنهجي المحتمل المرتبط بالمنهج الاستقرائي للدراسة وكذلك التصنيف الغير المناسب لسرطان الثدي المتقدم محليا (سرطان الثدي الالتهابي مقابل الغير الالتهابي). ويجب أن تنتهج الدراسات المستقبلية النهج الاستباقي، وتضم مجموعات عمل واسعة ، مع القيام بتحليل سريرية و متعددة، فهي ضرورية ولا غنى عنها لتمييز أفضل لهذه الأورام. في حين يجب توعية النساء بالأهمية المصيرية للتشخيص المبكر. كمل يتم وضع مناهج علاجية جديدة لتحسين أحوال التكهن لدى المريضات اللواتي يعانين من سرطان الثدي الالتهابي.

VIII. REFERENCES

1. **organistaion, world health. international agency for research for cancer.**
GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality aned prevalence
worldwide in 2012. [En ligne] 2012. [Citation : 9 OCTOBRE 2015.]
http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
2. **cancer, Association lalla Salma de la lutte contre le.** registre des cancers de la
région du grand casablanca 2005–2006–2007. [En ligne] 2012. [Citation : 9
octobre 2015.]
[http://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/RCRC_-
_28_mai_2012.pdf](http://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/RCRC_-_28_mai_2012.pdf).
3. **Ministère de la Santé, Direction de l'Épidémiologie et de Lutte contre les Maladies
(DELM), Association Scientifique de l'Institut National d'Oncologie (ASINO).**
Registre des cancers de Rabat. [En ligne] 2009. [Citation : 9 octobre 2015.]
http://biblio.medramo.ac.ma/bib/RECRAB_2005.pdf.
4. **Cancer Incidence in Five Continents. Curado M.P., Edwards B., Shin H.R., Storm H.,
Ferlay J., Heanue M., Boyle P.** Lyon : s.n., 2007, Vol. IX.
5. **TAZI, A., ER–RAKI et N., BENJAAFAR MA.** incidence des cancers a Rabat 2006–
2008. direction de l'épidemiologie et de lutte contre les maladies, Ministère de la
Santé– Royaume du MAROC. Rabat : s.n., 2012.
6. **M. BEN ABDALLAH, W. BEN AYOUB, M HSAIRI, N. ACHOUR.** Registre Des Cancers
Nord Tunisie 1999–2003. Tunis : s.n., 2009.
7. **Registre des Tumeurs d'Alger : rapport de 2004.** Alger : s.n., 2004.
8. **Inflammatory Breast Carcinoma and Noninflammatory Locally Advanced Breast
Carcinoma: Distinct Clinicopathologic Entities? Anderson WF., Chu KC., Chang S.**
12, USA : s.n., 15 June 2003, journal of clinical oncology, Vol. 21, pp. 2254 –
2259.

9. al, Bennis et. BMC Res Notes. Fès : s.n., 2012.
10. Edge, S., Byrd, D.R., Compton, C.C., Fritz, A.G., Greene, F.L., Trotti, A. AJCC Cancer Staging Manual. 7th. New York : Springer- Verlag, 2010.
<http://www.springer.com/gp/book/9780387884400>.
11. Chia, S. 2008, JCO.
12. Inflammatory breast cancer: Pathology and molecular pathogenesis. Sofia D Merajver, MD, PhD. [éd.] MD Daniel F Hayes. Mai 2013, Literature review current through.
13. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. Dawood S, Merajver SD, Viens P, et al. Department of Medical Oncology, Dubai Hospital, Dubai, United Arab Emirates : s.n., 2011, annals of oncology, Vol. 22, p. 515.
14. Molecular biology of breast cancer metastasis. Inflammatory breast cancer: clinical syndrome and molecular determinants. Kleer CG, van Golen KL, Merajver SD. Department of Pathology, University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, Michigan 48109-0948, USA. : s.n., 2000, Breast Cancer Research, Vol. 2, pp. 423- 429.
15. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer: a review of the literature and future directions. Mathew J, Asgeirsson KS, Cheung KL, Chan S, Dahda A, Robertson JF. 2, Professorial Unit of Surgery, Nottingham University Hospital, Nottingham, UK : s.n., fevrier 2009, European Journal of Surgicall Oncology, Vol. 35, pp. 113-22.

16. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. **Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, Young HA, Levine PH.** 13, Department of Epidemiology and Biostatistics, The George Washington University School of Public Health and Health Services, Washington, DC, USA. : s.n., 6 juillet 2005, journal of the national cancer institute, Vol. 97, pp. 966–75.
17. Cancer incidence in Canada 2003–2004. Second edition.
18. Jordan Cancer Registry. Cancer Incidence in Jordan. Jordan : s.n., 2008.
19. Registre du cancer d’Oran (Algérie). 13ème rapport Mars 2006 Résultats 1996 – 2004. . Oran : s.n., 2006.
20. National Cancer Registry Program of Egypt. Reports and Statistics, Aswan 2008.
[En ligne] 2008. <http://cancerregistry.gov.eg/reports.aspx>.
21. Benghazi Cancer Registry. Cancer Incidence and Mortality in Eastern Libya, 2004.
[En ligne] 2004. www.cancerlibya.com.
22. Registre du Cancer de Sétif. Incidence 2006–2008. <http://www.registre-cancer-setif.com>.
23. Registre des Cancers de la Région du grand Casablanca. Résultats de l’année 2004. http://www.emro.who.int/ncd/pdf/cancer_registry_mor.pdf.
24. National Cancer Registry, South Africa. Incidence of histologically diagnosed cancer, 2004.
25. New data tells us more about cancer incidence in North Africa. **Zanetti R, Tazi MA, Rosso S.** 3, février 2010, european journal of cancer, Vol. 46, pp. 462–466.

26. ESO–ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, Bergh J, Biganzoli L, Blackwell KL, Cardoso MJ, Cufer T, El Saghir N, Fallowfield L, Fenech D, Francis P, Gelmon K, Giordano SH, Gligorov J, Goldhirsch A,. Lisbon, Portugal : s.n., Oct 2014, Annals of Oncology, pp. 1871–88. Epub 2014 Sep 18.
27. Prevalence of molecular subtypes and prognosis of invasive breast cancer in north–east of Morocco: retrospective study. Bennis S, Abbass F, Akasbi Y, Znati K, Joutei KA, El Mesbahi O, Amarti A. 5, Department of Pathology, Laboratory Biology of cancers–Faculty of Medicine & Pharmacy, Hassan II University Hospital Fez, Km 2,200 Route de Sidi Harazem, Fez, Morocco. : s.n., 13 Aug 2012, BMC Res Notes, p. 436.
28. Demographic, clinical, pathological, molecular, treatment characteristics and outcomes of nonmetastatic inflammatory breast cancer in Morocco: 2007 and 2008. Ismaili N, Elyaakoubi H, Bensouda Y, Errihani H. 1, Department of Medical Oncology, National Institute of Oncology, Rabat, Morocco : s.n., 4 Janvier 2014, Experimental Hematology & Oncology, Vol. 3, p. 1.
<http://www.ehonline.org/content/3/1/1>. doi: 10.1186/2162–3619–3–1.
29. Inflammatory breast carcinoma and noninflammatory locally advanced breast carcinoma: distinct clinicopathologic entities? Anderson WF, Chu KC, Chang S. 12, National Cancer Institute, Division of Cancer Prevention, EPN, Room 2144, 6130 Executive Blvd, Bethesda, MD 20892–7317, USA : s.n., 15 Juin 2003 , Journal of Clinical Oncology, Vol. 21, pp. 2254–9.

-
30. Inflammatory breast cancer--The Royal Marsden Hospital experience: a review of 155 patients treated from 1990 to 2007. **Sutherland S, Ashley S, Walsh G, Smith IE, Johnston SR.** 11 suppl, royal Marsden National Health Service Foundation Trust, Sutton, Surrey, United Kingdom : s.n., 1 Juin 2010 , Cancer, Vol. 116, pp. 2815–20.
31. Inflammatory breast cancer in Tunisia: reassessment of incidence and clinicopathological features. **Boussen H, Bouzaïene H, Ben Hassouna J, Gamoudi A, Benna F, Rahal K.** 1, Institut Salah Azaiz, Boulevard du 9 avril, Tunis, Tunisia : s.n., FeVrier 2008, Seminars in Oncology, Vol. 35, pp. 17–24.
32. Inflammatory breast carcinoma: mammographic, ultrasonographic, clinical, and pathologic findings in 142 cases. **Günhan–Bilgen I, Ustün EE, Memiş A.** 3, Department of Radiology, Ege University Hospital, Bornova, 35100 Izmir, Turkey : s.n., Juin 2002, Radiology, Vol. 223, pp. 829–38.
33. Breast cancer in Tunisia in 2004: a comparative clinical and epidemiological study. **Maalej M, Hentati D, Messai T, Kochbati L, El May A, Mrad K, Romdhane KB, Ben Abdallah M, Zouari B.** 2, Radio–oncology department, Salah Azaiz Institute, Boulevard 9 avril, Bab Saadoun 1006, Tunis, Tunisia : s.n., Fevrier 2008 , Bulletin du Cancer, Vol. 95, pp. E5–9.
34. Inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program of the National Cancer Institute 1975–1992. **Chang S, Parker SL, Pham T, Buzdar AU, Hursting SD.** 1998, the cancer, Vol. 82, pp. 2366–2372.

35. Trends in Inflammatory Breast Carcinoma Incidence and Survival: The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program at the National Cancer Institute. **Kenneth W. Hance, William F. Anderson, Susan S. Devesa, Heather A. Young, and Paul H. Levine.** [éd.] Oxford University Press. 13, Washington. USA : s.n., 6 Juillet 2005 , Journal of National Cancer Institute, Vol. 97, pp. 966–975.
36. Population-based statistics for women diagnosed with inflammatory breast cancer (United States). **Wingo PA, Jamison PM, Young JL, Gargiullo P.**3, Division of Cancer Prevention and Control, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 30341–3717, USA: s.n., Avril 2004, Cancer Causes and Control, Vol. 15, pp. 321–8.
37. Pattern of care in locally advanced breast cancer: Focus on local therapy. **Sinacki, Marcin, et al.** 2011, The Breast, Vol. 20, pp. 145–150.
38. Molecular Epidemiologic Features of Inflammatory Breast Cancer: A Comparison between Egyptian and U.S. Patients. **An-Chi Lo, Celina G. Kleer, Mousumi Banerjee, Sherif Omar, Hussein Khaled, Saad Eissa, Ahmed Hablas, Julie A. Douglas, Sharon H. Alford, Sofia D. Merajver, Amr S. Soliman.** 1, Egypt : s.n., Novembre 2008, Breast Cancer research and Treatment, Vol. 112, pp. 141–147.
39. Inflammatory breast cancer and body mass index. **Chang S, Buzdar AU, Hursting SD.** 1998, J Clin Oncol, Vol. 16, pp. 3731–5.
40. Epidemiologic features of rapidly progressing breast cancer in Tunisia. **Mourali N, Muenz LR, Tabbane F, Belhassen S, Bahi J, Levine PH.** 1980, Cancer , Vol. 46, pp. 2741–6.

41. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. **Dawood S, Merajver SD, Viens P, Vermeulen PB, Swain SM, Buchholz TA, Dirix LY, Levine PH, Lucci A, Krishnamurthy S, Robertson FM, Woodward WA, Yang WT, Ueno NT, Cristofanilli M.** 3, Department of Medical Oncology, Dubai Hospital, Dubai, United Arab Emirates : s.n., Mars 2011, Ann Oncol. , Vol. 22, pp. 515–23.
42. Clinical aspects of inflammatory breast cancer. **Walshe JM, Swain SM.** Breast Cancer Section, Medical Oncology Branch, Centre for Cancer Research, National Cancer Institute, National Institute of Health, MD 20889, USA. : s.n., 2005–2006, Breast Dis. , Vol. 22, pp. 35–44.
43. Inflammatory carcinomas of the breast: a clinical, pathological, or a clinical and pathological definition? **Bonnier P, Charpin C, Lejeune C, Romain S, Tubiana N, Beedassy B, Martin PM, Serment H, Piana L.** 4, Department of Gynaecology and Obstetrics, Marseille Public Hospital System, Marseille, France : s.n., 9 August 1995, Int J Cancer, Vol. 62, pp. 382–5.
44. Preoperative staging of large primary breast cancer with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography compared with conventional imaging procedures. **Fuster D, Duch J, Paredes P, Velasco M, Muñoz M, Santamaría G, Fontanillas M, Pons F.** 29, Nuclear Medicine Department, Hospital Clínic de Barcelona, Villarroel, 170, 08036 Barcelona, Spain : s.n., 10 Oct 2008, J Clin Oncol., Vol. 26, pp. 4746–51. Epub 2008 Aug 11..

45. Evaluation of the evidence on staging imaging for detection of asymptomatic distant metastases in newly diagnosed breast cancer. **Brennan ME, Houssami N.** 2, Screening and Test Evaluation Program (STEP), School of Public Health, Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, Australia. : s.n., Apr 2012, Breast., Vol. 21, pp. 112–23. Epub 2011 Nov 16..
46. Triple–negative and HER2–overexpressing breast cancers exhibit an elevated risk and an earlier occurrence of cerebral metastases. **Heitz F, Harter P, Lueck HJ, Fissler–Eckhoff A, Lorenz–Salehi F, Scheil–Bertram S, Traut A, du Bois A.** 16, Department of Gynaecology and Gynaecological Oncology, EUSOMA–Breast Unit, HSK, Dr. Horst–Schmidt Klinik, Ludwig–Erhard Str.100, Wiesbaden D–65199, Germany : s.n., Nov 2009, Eur J Cancer., Vol. 45, pp. 2792–8. Epub 2009 Jul 28..
47. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. **Gabos Z, Sinha R, Hanson J, Chauhan N, Hugh J, Mackey JR, Abdulkarim B.** 36, Department of Oncology, Cross Cancer Institute and University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada. : s.n., 20 Dec 2006, J Clin Oncol., Vol. 24, pp. 5658–63. Epub 2006 Nov 13..
48. Central nervous system relapse in patients with breast cancer is associated with advanced stages, with the presence of circulating occult tumor cells and with the HER2/neu status. **Souglakos J, Vamvakas L, Apostolaki S, Perraki M, Saridaki Z, Kazakou I, Pallis A, Kouroussis C, Androulakis N, Kalbakis K, Millaki G, Mavroudis D, Georgoulis V.** 4, Department of Medical Oncology, University General Hospital of Heraklion, Crete, Greece. : s.n., 2006, Breast Cancer Res, Vol. 8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1779464/>.

49. Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases. **Tham YL, Sexton K, Kramer R, Hilsenbeck S, Elledge R.** 4, Breast Care Center, Baylor College of Medicine and Methodist Hospital, Houston, Texas 77030, USA. : s.n., 15 Aug 2006, Cancer., Vol. 107, pp. 696–704.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16826579>.
50. Inflammatory breast cancer: is it really a separate entity? **Bastawisy A, Gaafar R, Eisa S, Amira G, Helal M.** Medical Oncology, National Cancer Institute, Cairo University, Cairo, Egypt : s.n., 2012, Ecancermedicalscience, Vol. 6, p. 250.
51. Risk factors for inflammatory breast cancer and other invasive breast cancers. **Schairer C, Li Y, Frawley P, Graubard BI, Wellman RD, Buist DS, Kerlikowske K, Onega TL, Anderson WF, Miglioretti DL.** 18, USA : s.n., 18 Septembre 2013, J Natl Cancer Inst, Vol. 105, pp. 1373–84.
52. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. **Cianfrocca M, Goldstein LJ.** 6, D.O., Fox Chase Cancer Center, 333 Cottman Ave, Philadelphia, Pennsylvania 19111, USA : s.n., 2004, Oncologist, Vol. 9, pp. 606–16.
53. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/ neu oncogene. **SlamonDJ, ClarkGM, Wong SG, LevinWJ, UllrichA, McGuire WL.** 4785, 9 Janvier 1987, Science, Vol. 235, pp. 177–82.
54. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. **van den Brandt P, Spiegelman D, Yaun SS, et al.** 6, Department of Epidemiology, Maastricht University, The Netherlands : s.n., 15 Septembre 2000, AmJ Epidemiol, Vol. 152, pp. 514–27.

55. Obesity, body size and risk of post-menopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). **Morimoto LM, White E, Chen Z, et al.** 8, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA, USA : s.n., Octobre 2002, Cancer Causes Control, Vol. 13, pp. 741–51.
56. Locoregional outcomes of inflammatory breast cancer patients treated with standard fractionation radiation and daily skin bolus in the taxane era. **Damast S, Ho AY, Montgomery L, Fornier MN, Ishill N, Elkin E, Beal K, McCormick B.** 4, Department of Radiation Oncology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY 10065, USA : s.n., 15 Juillet 2010, Int J Radiat Oncol Biol Phys, Vol. 77, pp. 1105–12.
57. Oral contraceptives and prognosis in breast cancer: effects of duration, latency, recency, age at first use and relation to parity and body mass index in young women with breast cancer. **Holmberg L, Lund E, Bergstrom R, Adami HO, Meirik O.** 3, Cancer Epidemiology Unit, University Hospital, Uppsala, Sweden : s.n., 1994, Eur J Cancer, Vol. 30A, pp. 351–4.
58. Survival of women with node negative breast cancer in the Auckland region. **Lethaby AE, Mason BH, Harvey VJ, Holdaway IM.** 1029, Auckland Breast Cancer Study Group, University of Auckland School of Medicine : s.n., 13 Septembre 1996, N Z Med J, Vol. 109, pp. 330–3.
59. Prognostic value of body mass index in locally advanced breast cancer. **Dawood S, Broglio K, Gonzalez-Angulo AM, Kau SW, Islam R, Hortobagyi GN, Cristofanilli M.** 6, Department of Breast Medical Oncology, Division of Quantitative Sciences, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas 77030, USA : s.n., 15 Mars 2008, Clin Cancer Res. , Vol. 14, pp. 1718–25.

60. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. **Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al.** 16, Cancer Research U.K. Epidemiology Unit, University of Oxford, Gibson Bldg., Radcliffe Infirmary, Oxford OX2 6HE, UK : s.n., 20 Aout 2003 , J Natl Cancer Inst, Vol. 95, pp. 1218–26.
61. Hyperinsulinemia and sex hormones in healthy premenopausal women: relative contribution of obesity, obesity type, and duration of obesity. **Ivandic A, Prpic-Krizevac I, Sucic M, Juric M.** 1, Department of Internal Disease, Clinical Hospital Osijek, Huttlerova, Croatia : s.n., Janvier 1998, Metabolism, Vol. 47, pp. 13–9.
62. Insulinlike growth factor binding proteins 1 and 3 and breast cancer outcomes. **Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al.** 2002, Breast Cancer Res Treat, Vol. 47, pp. 65–76.
63. Pattern of failure in patients with inflammatory breast cancer treated by alternating radiotherapy and chemotherapy. **Thomas F, Arriagada R, Spielmann M, Mouriesse H, Le Chevalier T, Fontaine F, Tursz T.** 11, Department of Medicine, Institut Gustave–Roussy, Villejuif, France. : s.n., 1 Dec 1995, Cancer., Vol. 76, pp. 2286–90.
64. Regarding: Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN. "Locally Advanced Breast Cancer," The Oncologist 1996;1:8–17. **RT, Oliver.** 4, St. Bartholomew's Hospital, London EC1A 7BE, United Kingdom : s.n., 1996, Oncologist., Vol. 1, pp. 8–17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10388003>.
65. Strong association between c–myb and oestrogen–receptor expression in human breast cancer. **Guérin M, Sheng ZM, Andrieu N, Riou G.** 1, Laboratoire de Pharmacologie Clinique et Moléculaire, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France. : s.n., janvier 1990, Oncogene, Vol. 5, pp. 131–135.

66. Two distinct mechanisms alter p53 in breast cancer: mutation and nuclear exclusion. **Moll UM, Riou G, Levine AJ.** Department of Molecular Biology, Lewis Thomas Laboratory, Princeton University, USA : s.n., 1992, Proceedings of the National Academy of Sciences of The United States of America, Vol. 89, p. 7262.
67. Prognostic impact of human epidermal growth factor–like receptor 2 and hormone receptor status in inflammatory breast cancer (IBC): analysis of 2,014 IBC patient cases from the California Cancer Registry. **Zell JA, Tsang WY, Taylor TH, Mehta RS, Anton–Culver H.** 1, Department of Epidemiology, Genetic Epidemiology Research Institute, School of Medicine, University of California–Irvine, Irvine, CA 92697, USA : s.n., 2009, Breast Cancer Res, Vol. 11. Epub 2009 Feb 19.. doi: 10.1186/bcr2225..
68. Expression of growth factor and chemokine receptors: new insights in the biology of inflammatory breast cancer. **Cabioglu N, Gong Y, Islam R, Broglio KR, Sneige N, Sahin A, Gonzalez–Angulo AM, Morandi P, Bucana C, Hortobagyi GN, Cristofanilli M.** 6, Department of Pathology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX 77230, USA : s.n., Juin 2007, Ann Oncol, Vol. 18, pp. 1021–9. Epub 2007 Mar 9.
69. Inflammatory breast cancer. **Woodward WA, Cristofanilli M.** 4, Department of Radiation Oncology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA : s.n., Octobre 2009 , Semin Radiat Oncol, Vol. 19, pp. 256–65. doi: 10.1016/j.semradonc.2009.05.008.

70. Inflammatory breast cancer: an overview. **van Uden DJ, van Laarhoven HW, Westenberg AH, de Wilt JH, Blanken-Peeters CF.** 2, Department of Surgery, Canisius Wilhelmina Hospital, Postbus 9015, 6500 GS Nijmegen, The Netherlands : s.n., Février 2015, Crit Rev Oncol Hematol , Vol. 93, pp. 116–26. Epub 2014 Oct 16. doi: 10.1016/j.critrevonc.2014.09.003.
71. HER-2/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer. **Borg A, Tandon AK, Sigurdsson H, Clark GM, Fernö M, Fuqua SA, Killander D, McGuire WL.** 14, Southern Swedish Breast Cancer Study Group, Department of Oncology, University Hospital, Lund : s.n., 15 Juillet 1990, Cancer Res. , Vol. 50, pp. 4332–7. PMID: 1973070.
72. Prognostic significance of HER-2 status in women with inflammatory breast cancer. **Dawood S, Broglio K, Gong Y, Yang WT, Cristofanilli M, Kau SW, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Gonzalez-Angulo AM et Group, Inflammatory Breast Cancer Research.** 9, Department of Breast Medical Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030–4009, USA : s.n., 1 Mai 2008 , Cancer. , Vol. 112, pp. 1905–11. doi: 10.1002/cncr.23350.
73. An Elevated Peripheral Blood Lymphocyte-to-Monocyte Ratio Predicts Favorable Response and Prognosis in Locally Advanced Breast Cancer following Neoadjuvant Chemotherapy. **Ni XJ¹, Zhang XL², Ou-Yang QW³, Qian GW, Wang L, Chen S, Jiang YZ, Zuo WJ, Wu J, Hu X, Shao ZM.** 11, Department of Breast Surgery, Key Laboratory of Breast Cancer in Shanghai, Fudan University Shanghai Cancer Center, Fudan University, Shanghai, China; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai, China : s.n., 5 Novembre 2014, PLoS One, Vol. 9. e111886. doi: 10.1371/journal.pone.0111886. eCollection 2014.

74. Correlation among MiB-1 paraffin section proliferation index and recurrence in low stage breast cancer . **Arber J.M., Riggs M.W., Arber D.A.** 1998, Appl Immunohistochem, Vol. 5, pp. 117–124.
75. Molecular portraits of human breast tumours. **Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen–Dale AL, Brown PO, Botstein D.** 6797, Department of Genetics, Stanford University School of Medicine, California 94305, USA. : s.n., 17 Aug 2000, Nature., Vol. 406, pp. 747–52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10963602>.
76. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. **Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, Deng S, Johnsen H, Pesich R, Geisler S, Demeter J, Perou CM, Lønning PE, Brown PO, Børresen–Dale AL, Botstein D.** 14, Department of Genetics, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA 94305, USA. : s.n., 8 Jul 2003, Proc Natl Acad Sci U S A. , Vol. 100, pp. 8418–23. Epub 2003 Jun 26..
77. Mutations in the P53 Gene Occur in Diverse Human–Tumor Types . **NIGRO, J M, BAKER, S J, PREISINGER, A C, JESSUP, J M, HOSTETTER, R, CLEARY, K, et al.** 1989, Nature, Vol. 342, pp. 705–708.
78. P53 Mutations and Overexpression in Locally Advanced Breast Cancers. **FAILLE, A, DECREMOUX, P, EXTRA, J M, LINARES, G, ESPIE, M, BOURSTYN, E, et al.** 1994, British Journal of Cancer., Vol. 69, pp. 1145–1150.
79. Two Distinct Mechanisms Alter P53 in Breast Cancer – Mutation and Nuclear Exclusion. **MOLL, U M, RIOU, G, LEVINE, A J.** 15, 1 Aug 1992, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. , Vol. 89, pp. 7262–7266.

80. Poor-Prognosis of P53 Gene Mutation and Nuclear Overexpression of P53 Protein in Inflammatory Breast-Carcinoma. **RIOU, G, LE, M G, TRAVAGLI, J P, LEVINE, A J, MOLL, U M.** 1993, Journal of the National Cancer Institute. , Vol. 85, pp. 1765–1767.
81. Microvessel Density, Expression of Estrogen Receptor Alpha, Mib-1, P53, and C-ErbB-2 in Inflammatory Breast Cancer. **MCCARTHY, N J, YANG, X W, LINNOILA, I R, MERINO, M J, HEWITT, S M, PARR, A L, et al.** 8, 2002, Clinical Cancer Research., pp. 3857–3862.
82. 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. **COLPAERT, C G, VERMEULEN, P B, FOX, S B, HARRIS, A L, DIRIX, L Y, VAN MARCK, E A.** 81, 2003, Breast Cancer Research and Treatment, pp. 137–147.
83. Persistent ECadherin Expression in Inflammatory Breast Cancer. **KLEER, C G, VAN GOLEN, K L, BRAUN, T, MERAJVER, S D.** 14, 2001, Modern Pathology. , pp. 458–464.
84. Defining the Molecular Biology of Inflammatory Breast Cancer. . **CHARAFE-JAUFFRET, E, TARPIN, C, VIENS, P, BERTUCCI, F.** 35, 2008, Semin Oncol. , pp. 41–50.
85. Chemokine Receptor CXCR4 Expression in Breast Cancer as a Potential Predictive Marker of Isolated Tumor Cells in Bone Marrow. **CABIOGLU, N, SAHIN, A, DOUCET, M, YAVUZ, E, IGCI, A, YILDIRIM, E O, et al.** 22, 2005, Clinical & Experimental Metastasis., pp. 39–46.

86. Expression of Growth Factor and Chemokine Receptors: New Insights in the Biology of Inflammatory Breast Cancer. . **CABIOGLU, N, GONG, Y, ISLAM, R, BROGLIO, K R, SNEIGE, N, SAHIN, A, et al.** 18, 2007, Ann Oncol. , pp. 1021–1029.
87. Cxcr4 Regulates Growth of Both Primary and Metastatic Breast Cancer. . **SMITH, M C P, LUKER, K E, GARBOW, J R, PRIOR, J L, JACKSON, E, PIWNICA–WORMS, D, et al.** 64, 2004, Cancer Research. , pp. 8604–8612.
88. Prognostic Significance of Overexpression and Phosphorylation of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and the Presence of Truncated EGFRvIII in Locoregionally Advanced Breast Cancer. **NIETO, Y, NAWAZ, F, JONES, R B, SHPALL, E J, NAWAZ, S.** 25, 2007, J Clin Oncol., pp. 4405–4413.
89. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. **Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, Young HA, Levine PH.** 97, 2005, J Natl Cancer Inst, pp. 966–75.
90. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15–year survival: an overview of the randomized trials. (**EBCTCG, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.** 365, 2005, Lancet, pp. 1687–717.
91. Therapy for inflammatory breast cancer: impact of doxorubicin–based therapy. **Bauer RL, Busch E, Levine E, Edge SB.** 2, 1995, Ann Surg Oncol, pp. 288–94.
92. Combined–modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at MD Anderson Cancer Center. **Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, et al.** 40, 1997, Cancer Chemother Pharmacol, pp. 321–9.

93. Continuous infusional combination chemotherapy in inflammatory breast cancer: a phase II study. **de Boer RH, Saini A, Johnston SR, O'Brien ME, Ellis PA, Verrill MW, Prendiville JA, Walsh G, Ashley S, Smith IE.** 3, Department of Medicine, Royal Marsden NHS Trust, London, UK : s.n., Juin 2000, Breast, Vol. 9, pp. 149–55. PMID: 14731839.
94. Paclitaxel in the multimodality treatment for inflammatory breast carcinoma. **Cristofanilli M, Buzdar AU, Sneige N, Smith T, Wasaff B, Ibrahim N, Booser D, Rivera E, Murray JL, Valero V, Ueno N, Singletary ES, Hunt K, Strom E, McNeese M, Stelling C, Hortobagyi GN.** 7, Department of Breast Medical Oncology, University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, USA : s.n., 1 Octobre 2001, Cancer. , Vol. 92, pp. 1775–82. PMID: 11745249.
95. Ten-year outcome after combined modality therapy for inflammatory breast cancer. **Harris EE, Schultz D, Bertsch H, Fox K, Glick J, Solin LJ.** 5, Department of Radiation Oncology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19104, USA : s.n., 1 Avril 2003, Int J Radiat Oncol Biol Phys., Vol. 55, pp. 1200–8. PMID: 12654428.
96. Long-term results of combined-modality therapy for inflammatory breast carcinoma. **Baldini E, Gardin G, Evagelista G, Prochilo T, Collecchi P, Lionetto R.** 5, Division of Medical Oncology, S. Chiara University Hospital, Pisa, Italy : s.n., Decembre 2004, Clin Breast Cancer. , Vol. 5, pp. 358–63. PMID: 15585073.
97. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. **Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU, Kau SW, Frye DK, Hortobagyi GN.** 6, Department of Breast Medical Oncology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, 77030, USA : s.n., Fevrier 2004, Clin Breast Cancer, Vol. 4, pp. 415–9. PMID: 15023242.

98. Long-term follow-up for locally advanced and inflammatory breast cancer patients treated with multimodality therapy. **Low JA, Berman AW, Steinberg SM, Danforth DN, Lippman ME, Swain SM.** 2, Cancer Therapeutics Branch, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Bldg 8, Rm 5101, 8901 Wisconsin Ave, Bethesda, MD 20889-5015, USA : s.n., 15 Octobre 2004, J Clin Oncol. , Vol. 22, pp. 4067-74. PMID: 15483018.
99. Weekly docetaxel/carboplatin as primary systemic therapy for HER2-negative locally advanced breast cancer. **Hurley J, Reis I, Silva O, Gomez C, DeZarraga F, Velez P, Welsh C, Powell J, Doliny P.** 6, Sylvester Cancer Center, University of Miami, 1475 NW 12th Ave, D8-4, FL 33136, USA : s.n., Fevrier 2005, Clin Breast Cancer, Vol. 5, pp. 447-54. PMID: 15748465.
100. Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an anglo-celtic cooperative oncology group study. **Evans TR, Yellowlees A, Foster E, Earl H, Cameron DA, Hutcheon AW, Coleman RE, Perren T, Gallagher CJ, Quigley M, Crown J, Jones AL, Highley M, Leonard RC, Mansi JL.** 13, Cancer Research United Kingdom Department of Medical Oncology, University of Glasgow, Beatson Laboratories, Gartnavel Estate, Switchback Rd, Glasgow G61 1BD, United Kingdom : s.n., 1 Mai 2005, J Clin Oncol, Vol. 23, pp. 2988-95. PMID: 15860854.
101. Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings. **Yang WT, Le-Petross HT, Macapinlac H, Carkaci S, Gonzalez-Angulo AM, Dawood S, Resetskova E, Hortobagyi GN, Cristofanilli M.** 3, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Blvd., Unit 1350, Houston, TX, 77030, USA : s.n., Juin 20008, Breast Cancer Res Treat, Vol. 109, pp. 417-26. Epub 2007 Jul 26.

102. Paclitaxel in the multimodality treatment for inflammatory breast carcinoma.
Cristofanilli M, Buzdar AU, Sneige N, et al. 92, 2001, Cancer, pp. 1775–82.
103. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: the MD Anderson Cancer Center experience. **Cristofanilli M, Gonzalez–Angulo AM, Buzdar AU, Kau SW, Frye DK, Hortobagyi GN.** 4, 2004, Clin Breast Cancer , pp. 415–9.
104. Post-operative 5FU–docetaxel after high-dose of pre-operative epirubicin–cyclophosphamide for treatment of inflammatory breast cancer: results of the FNCLCC Pegase07 Trial. . **Viens P, Palangie T, Ferrero J, et al.** 69, 2009, Cancer Res . (24_Meeting Abstracts).
105. Phase III comparison of standard doxorubicin and cyclophosphamide versus weekly doxorubicin and daily oral cyclophosphamide plus granulocyte colony–stimulating factor as neoadjuvant therapy for inflammatory and locally advanced breast cancer: SWOG 0012. **Ellis GK, Barlow WE, Gralow JR, et al.** 29, 2011, J Clin Oncol, pp. 1014–21.
106. Multidisciplinary therapy of locally far–advanced or inflammatory breast cancer with fixed perioperative sequence of epirubicin, vinorelbine, and Fluorouracil chemotherapy, surgery, and radiotherapy: long-term results.
Ardavanis A, Scorilas A, Tryfonopoulos D, et al. 11, 2006, Oncologist , pp. 563–73.
107. Paclitaxel and carboplatin as neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer: a phase II Trial of the Hellenic Cooperative Oncology Group. . **Gogas H, Pectasides D, Kostopoulos I, et al.** 10, 2010, Clin Breast Cancer , pp. 230–7.

108. Docetaxel, cisplatin, and trastuzumabas primary systemic therapy for human epidermal growthfactor receptor 2–positive locally advanced breast cancer. .
Hurley J, Doliny P, Reis I, et al. 24, 2006, J Clin Oncol, pp. 1831–8.
109. Preoperative therapy withtrastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study. **Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, et al.** 21, 2003 , J Clin Oncol , pp. 46–53.
110. 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 HER. **Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Vazquez F, Byakhov M, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos E, Ojeda B, Mansutti M, Bozhok A, Baronio R, Feyereislova A, Barton C, Valagussa P, Baselga J.** 9712, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milan, Italy : s.n., 30 Jan 2010, Lancet, Vol. 375, pp. 377–84.
111. Expression of growth factor and chemokine receptors: new insights in the biology of inflammatory breast cancer. **Cabioglu N, Gong Y, Islam R, et al.** 18, Department of Pathology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX 77230, USA. : s.n., 2007, Ann Oncol, pp. 1021–9. Epub 2007 Mar 9..
112. Lapatinib plus capecitabine for HER2–positive advanced breast cancer. **Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al.** 355, 2006, N Engl J Med, pp. 2733–43.

113. Phase II study of predictive biomarker profiles for response targeting human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) in advanced inflammatory breastcancer with lapatinib monotherapy. **Johnston S, Trudeau M, Kaufman B, et al.** 26, 2008, J Clin Oncol , p. 106.
114. An European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase I study of lapatinib and docetaxel as neoadjuvant treatment for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positive locally-advanced/inflammatory or large operable breast cancer. **Bonnefoi H, Zaman K, Debled M, et al.** 49, 2013, Eur J Cancer , pp. 281-9.
115. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. . **Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al.** 379, 2012, Lancet, pp. 633-40.
116. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. **Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al.** 13, 2012, Lancet Oncol, pp. 25-32.
117. Antiangiogenic and antitumor effects of bevacizumab in patients with inflammatory and locally advanced breast cancer. **Wedam SB, Low JA, Yang SX, et al.** 24, 2006, J Clin Oncol , pp. 769-77.
118. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. **Bear HD, Tang G, Rastogi P, et al.** 366, 2012, N Engl J Med, pp. 310-20.
119. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer. **Von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M, et al.** 366, 2012 , N Engl J Med , pp. 299-309.

120. Neoadjuvant bevacizumab, trastuzumab, and chemotherapy for primary inflammatory HER2-positive breast cancer (BEVERLY-2): an open-label, single-arm phase 2 study. **Pierga JY, Petit T, Delozier T, et al.** 13, 2012, *Lancet Oncol*, pp. 375–84.
121. P4-20-01: Multicentric Phase IIPACS 09/Beverly1 Trial: first efficacy and safety results of neoadjuvant chemotherapy combined with bevacizumab in HER2-negative patients with non-metastatic inflammatory breast cancer. **Viens P, Petit T, Dalenc F, et al.** 24 Supplement, 2012, *Cancer Research*, Vol. 71. P4-20-01.
122. The role of locoregional therapy in inflammatory breast cancer. **Woodward WA, Buchholz TA.** 1, Department of Radiation Oncology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Boulevard, Houston, TX 77030, USA : s.n., Février 2008, *Semin Oncol.*, Vol. 35, pp. 78–86. doi: 10.1053/j.
123. The correlation of axillary ultrasonography with histologic breast cancer downstaging after induction chemotherapy. **Vlastos G, Fornage BD, Mirza NQ, Bedi D, Lenert JT, Winchester DJ, Tolley SM, Ames FC, Ross MI, Feig BW, Hunt KK, Buzdar AU, Singletary SE.** 6, Department of Surgical Oncology, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA : s.n., Juin 2000, *Am J Surg.*, Vol. 179, pp. 446–52. PMID: 11004328.
124. Impact of positive surgical margins after radical prostatectomy. **Chang SS, Cookson MS.** 2, Department of Urologic Surgery, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee 37232–2765, USA : s.n., Aout 2006, *Urology*, Vol. 68, pp. 249–52. PMID: 16904428.

125. Predictors of local recurrence after breast-conservation therapy. **Horst KC, Smitt MC, Goffinet DR, Carlson RW.** 6, Department of Radiation Oncology, Stanford University, CA 94305, USA : s.n., Fevrier 2005, Clin Breast Cancer, Vol. 5, pp. 425–38. PMID: 15748463.
126. Beyond palliative mastectomy in inflammatory breast cancer—a reassessment of margin status. **Curcio LD, Rupp E, Williams WL, Chu DZ, Clarke K, Odom-Maryon T, Ellenhorn JD, Somlo G, Wagman LD.** 3, Department of General Surgery, Keesler Medical Center, Keesler AFB, Mississippi 39534, USA : s.n., Apr–May 1999, Ann Surg Oncol, Vol. 6, pp. 249–54. PMID: 10340883.
127. Inflammatory breast cancer: the disease, the biology, the treatment. **Robertson FM, Bondy M, Yang W, Yamauchi H, Wiggins S, Kamrudin S, Krishnamurthy S, Le-Petross H, Bidaut L, Player AN, Barsky SH, Woodward WA, Buchholz T, Lucci A, Ueno NT, Cristofanilli M.** 6, Department of Experimental Therapeutics, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA : s.n., Nov–Dec 2010, CA Cancer J Clin , Vol. 60, pp. 351–75. Epub 2010 Oct 19. doi: 10.3322/caac.20082.
128. Inflammatory breast cancer: integration of irradiation, surgery, and chemotherapy. **Pisansky TM, Schaid DJ, Loprinzi CL, Donohue JH, Schray MF, Schomberg PJ.** 5, Division of Radiation Oncology, Mayo Clinic, Rochester, MN 55905 : s.n., Oct 1992, Am J Clin Oncol, Vol. 15, pp. 376–87. PMID: 1524037.

129. The impact of immediate breast reconstruction on the technical delivery of postmastectomy radiotherapy. **Motwani SB, Strom EA, Schechter NR, Butler CE, Lee GK, Langstein HN, Kronowitz SJ, Meric-Bernstam F, Ibrahim NK, Buchholz TA.** 1, Department of Radiation Oncology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, USA : s.n., 1 Sept 2006, Int J Radiat Oncol Biol Phys , Vol. 66, pp. 76–82. Epub 2006 Jun 9.
130. Locoregional irradiation for inflammatory breast cancer: effectiveness of dose escalation in decreasing recurrence. **Liao Z, Strom EA, Buzdar AU, Singletary SE, Hunt K, Allen PK, McNeese MD.** 5, Department of Radiation Oncology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston 77030, USA : s.n., 15 Jul 2000, Int J Radiat Oncol Biol Phys, Vol. 47, pp. 1191–200. PMID: 10889372.
131. Chemoradiation for malignant epithelial tumors. **JD, Cox.** 1, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Department of Radioation Oncology, Houston 77030, USA : s.n., Jan–Feb 1998, Cancer Radiother, Vol. 2, pp. 7–11. PMID: 9749090.
132. Chemoradiotherapy in the treatment of cervical cancer. **PJ, Eifel.** 3, Department of Radiation Oncology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, USA : s.n., Jul 2006, Semin Radiat Oncol, Vol. 16, pp. 177–85. PMID: 16814159.
133. Concomitant intensive chemoradiotherapy induction in non–metastatic inflammatory breast cancer: long–term follow–up. **Genet D, Lejeune C, Bonnier P, Aubard Y, Venat–Bouvet L, Adjadj DJ, Martin J, Labourey JL, Benyoub A, Clavère P, Lebrun–Ly V, Juin P, Piana L, Tubiana–Mathieu N.** 7, 8 Oct 2007, Br J Cancer, Vol. 97, pp. 883–7. Epub 2007 Sep 18.

134. Abstracts of the 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Texas, USA : s.n., 13–16 Dec 2007, Breast Cancer Res Treat, Vol. 106 suppl 1, pp. S1–350. PMID: 17957466.
135. al, **Magali Lacroix-triki et.** Rapport des pathologistes – pathologie mammaire. france : s.n., 2011.
https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=7&ved=0ahUKEwjH4aTK_cfJAhWHPRQKHS3aBiIQFghEMAY&url=http%3A%2F%2Fwww.oncomip.org%2Ffr%2Fdldoc%2F%3Ft%3Drecommandations%26f%3Ddoc1%26d%3D225%26h%3D1b30edc98be663c9d582f68270a73691&usg=AFQjCNHQH84.
136. Meta-analysis results from the Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer (CTNeoBC). . **Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al.** 72, 2012, Cancer Res , p. 93s.
137. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymphnode response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. **KuererHM, NewmanLA, SmithTL, AmesFC, HuntKK, DhingraK, TheriaultRL, SinghG,BinkleySM,SneigeN, BuchholzTA, Ross MI, McNeese MD, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Singletary SE.** 17, 1999, J Clin Oncol , pp. 460–9. PMID: 10080586.
138. Long-term follow-up for inflammatory (IBC) and non-inflammatory (NIBC) stage III breast cancer patients treated with combination chemotherapy. **Low JA, Berman AW, Steinberg SM, et al.** 2002, Proc Am Soc Clin Oncol 21 63a.

139. Inflammatory breast cancer: Clinical features and treatment. **Alphonse Taghian, Moataz N El-Ghamry, Sofia D Merajver**. 2016. Uptodate 2016.
http://www.uptodate.com/contents/inflammatory-breast-cancer-clinical-features-and-treatment?source=search_result&search=inflammatory+breast+cancer+prognostic+factors&selectedTitle=12%7E150#H15.
140. Prognostic indicators and survival in patients with stage IIIB inflammatory breast carcinoma after dose intense chemotherapy. . **Somlo G. Frankel P, Chow W et al**. 22, 2004, J Clin Oncol , p. 1839-48.
141. Inflammatory Breast Cancer (IBC) and Patterns of Recurrence Understanding the Biology of a Unique Disease . **Massimo Cristofanilli, MD1 Vicente Valero, MD1 Aman U. Buzdar, MD1 Shu-Wan Kau, BSN1 Kristine R. Broglio, PhD2 Ana Maria Gonzalez-Angulo, MD1 NourSneige, MD3 Rabiul Islam, MD1 Naoto T. Ueno, MD4 Thomas A. Buchholz, MD5 Sonja E. Singletary, MD6 Gabriel N.H.** 2007, Wiley Inter Science.
142. **Ali, Tahri**. Manuel de Cancérologie connaissances fondamentales et pratiques. Rabat : s.n., 2013. pp. 492-493.
143. **J.M. Dilhuydy, B. de Lafontan**. Le cancer du sein inflammatoire Définition des termes et classifications utilisés à la phase clinique. La lettre du sénologue. décembre 1998 – Janvier 1999, 3, pp. 28-29.
144. **F. Baillet, C. Genestie, G. Auclerc, J. Blondon, A. Votadoro**. Cancer du sein. faculté de médecine Pierre et marie CURIE, Pitié-Salpêtrière : s.n.
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.11.html>.

145. Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. E. Senkus, S. Kyriakides, S. Ohno, F. Penault-Llorca, P. Poortmans, E. Rutgers, S. Zackrisson, and F. Cardoso. suppl 5, 2015, Ann Onco, Vol. 26, pp. 8 – 30. <http://www.esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer/Primary-Breast-Cancer>, consulté le 06/12/2015.
146. al, Magali Lacroix-triki et. Rapport des pathologistes – pathologie mammaire. france : s.n., 2011.
- https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=7&ved=0ahUKEwjH4aTK_cfJAhWHPRQKHS3aBiIQFghEMAY&url=http%3A%2F%2Fwww.oncomip.org%2Ffr%2Fdldoc%2F%3Ft%3Drecommandations%26f%3Ddoc1%26d%3D225%26h%3D1b30edc98be663c9d582f68270a73691&usg=AFQjCNHQB84.