



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+024401+ | +015115+ Λ +000X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N°106/21

LE TRAITEMENT NÉO-ADJUVANT DANS LE CANCER DU SEIN TRIPLE NÉGATIF :
Expérience du service d'oncologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès
(à propos de 10 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/03/2021

PAR

Mlle. OUFRID Abir

Née le 09 Novembre 1995 à Inchaden chtouka ait baha

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Cancer du sein – Triple négatif – Chimiothérapie néo-adjuvante – pCR.

JURY

- M. FETOHY MOHAMED**..... PRÉSIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale
- M. BAZINE AZIZ**
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale
- M. SINAA MOHAMED**.....
Professeur agrégé d'Anatomie pathologique
- M. AFRICHA TAOUFIK**
Professeur agrégé de Radiologie
- } JUGES

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS.....	5
LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX	9
INTRODUCTION	10
PARTIE THEORIQUE	12
GENERALITES.....	13
I. Rappel embryologique	14
II. Rappel anatomique	16
1. Situation du sein	16
2. Configuration interne et externe	16
3. Les rapports de la glande mammaire	18
4. La vascularisation, l'innervation, le drainage lymphatique	18
III. Rappel histologique	24
1. L'histologie du sein	24
2. Les variations histologiques durant la vie génitale	25
IV. Rappel physiologique	29
1. Les variations morphologiques du sein durant la vie génitale féminine	29
2. Les récepteurs hormonaux.....	32
CANCER DU SEIN.....	35
I. Epidémiologie et facteurs de risque	36
1. Epidémiologie : incidence et mortalité	36
2. Facteurs de risque	40
II. Etude anatomopathologique et classifications	48
1. Classification TNM	48
2. Etude anatomopathologique	54
3. Classification moléculaire du cancer du sein	60
III. Diagnostic	63
1. Dépistage	63

2. Diagnostic clinique.....	65
3. Diagnostic paraclinique	67
4. Bilan d’extension.....	74
IV. Prise en charge thérapeutique du cancer du sein triple négatif.....	77
1. Objectifs du traitement néo–adjuvant	77
2. Moyens thérapeutiques	77
3. Indications	96
PARTIE PRATIQUE.....	101
I. Objectifs de l’étude	102
II. Matériels et méthodes	102
1. Type, durée et lieu de l’étude	102
2. Sélection des patients	102
3. Recueil des données	103
III. RESULTATS.....	109
1. Données épidémiologiques	109
1.1. Fréquence du cancer du sein triple négatif	109
1.2. Age	109
1.3. Comorbidités	110
1.4. Age de la puberté	110
1.5. Statut hormonal	111
1.6. Parité	112
1.7. Contraception orale	112
1.8. Antécédents personnels de cancer gynécologique ou de pathologie mammaire bénigne.....	113
1.9. Antécédents familiaux de cancer du sein	113
2. Données cliniques.....	114
2.1. Circonstances de découverte/Motif de consultation	114
2.2. Examen clinique	115

3. Données paracliniques	117
3.1. Mammographie	117
3.2. IRM mammaire	117
3.3. Preuve histologique	117
3.4. Bilan d’extension	117
4. Données anatomopathologiques	118
4.1. Etude histologique	118
4.2. Etude Immunohistochimique	119
5. Prise en charge thérapeutique	120
5.1. Chimiothérapie néo–adjuvante	120
5.2. Chimiothérapie post néo–adjuvante	122
5.3. Chirurgie	122
5.4. Radiothérapie	123
6. Données de suivi	124
DISCUSSION.....	125
I. Epidémiologie des cancers du sein triple négatifs	126
1. Incidence	126
2. Age	127
II. Bilan d’extension	128
III. TRAITEMENT	130
1. Traitement néo–adjuvant	130
2. Traitement post néo–adjuvant.....	133
CONCLUSION.....	134
RESUME.....	136
ANNEXES	143
REFERENCES	149

LISTE DES ABREVIATIONS

AC	: Doxorubicine+Cyclophosphamide
ACR	: American College of Radiology.
AND	: Acide Désoxyribonucléique.
ARN	: Acide Ribo-Nucléique
BCIRG	: Breast Cancer International Research Group.
BIRADS	: Breast Imaging Reporting And Data System.
BRCA	: Breast Cancer gene.
CCI	: Carcinome canalaire Infiltrant
CLI	: Carcinome lobulaire infiltrant
CMT	: chimiothérapie
CO	: Contraception orale.
DDT	: Dichlorodiphényltrichloroéthane.
EC	: Epirubicine+Cyclophosphamide
ER	: Oestrogen Receptors ou récepteurs des œstrogènes.
ESMO	: European Society or Medical Oncology.
FEC	: 5Fluoro-uracile+Epirubicine+Cyclophosphamide.
IHC	: Immunohistochimie.
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique.
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network.
NST	: No Special Type.
OMS	: Organisation mondiale de la santé.
pCR	: pathological complete response.
PR	: Progestérone Receptors ou récepteurs des progestérones.
RECRAB	: Registre Des Cancers de Rabat.

RCRGC	: Registre des cancers de la région du grand Casablanca.
RH	: Récepteurs Hormonaux.
RR	: Risque Relatif.
SBR	: Scarff Bloom et Richardson.
SG	: survie globale.
SSR	: survie sans recidive.
TAP	: thoraco–abdomino–pelvienne.
TDM	: Tomodensitométrie.
TEP	: Tomographie par Émission de Positons.
THS	: Traitement Hormonal Substitutif.
TN	: Triple négatif
TNBC	: Cancer du sein triple négatif
TNM	: Tumor, Node, Metastasis.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Organogénèse de la glande mammaire.

Figure 2 : Coupe sagittale de la glande mammaire et de la paroi ventro– sagittale du thorax

Figure 3 : La vascularisation artérielle de la glande mammaire

Figure 4 : Représentation schématique du drainage lymphatique de la glande mammaire

Figure 5 : Structure schématique d'un canal galactophore

Figure 6 : Structure schématique d'une UTDL

Figure 7 : coupes schématiques d'une cellule acineuse en haut, d'un acinus en bas et d'une glande mammaire à gauche

Figure 8 : Présentation schématique des variations morphologiques _mammaires au cours de la vie génitale féminine

Figure 9 : Présentation schématique rappelant la physiologie hormonale du sein

Figure 10 : Estimation de l'incidence du cancer du sein dans le monde, 2012

Figure 11 : Estimation de la mortalité du cancer du sein dans le monde, 2012

Figure 12 : Principales localisations des cancers chez la femme selon le RECRAB, 2012

Figure 13 : Tumeur primaire (stade TNM)

Figure 14: Carcinome canalaire infiltrant (HES x 50).

Figure 15: Carcinome lobulaire infiltrant (HES x 40).

Figure 16: Mammographie : Incidence de face et incidence de profil

Figure 17: Mammographie bilatérale

Figure 18: La TEP–TDM (A) montre la tumeur du sein gauche et met en évidence des adénopathies hypermétaboliques sus– et sous–claviculaires homolatérales, ainsi qu'une masse pulmonaire droite.

Figure 19 : Les indications des chirurgies ganglionnaires

Figure 20 : Arbre décisionnel thérapeutique du cancer du sein invasif au stade précoce

Figure 21 : Répartition des patientes en fonction de la tranche d'âge.

Figure 22 : Répartition des patientes en fonction des comorbidités

Figure 23 : Répartition des patientes selon le statut hormonal

Figure 24 : Répartition de la parité dans la population étudiée.

Figure 25 : Circonstances de découverte/Motif de consultation chez les patientes de notre série.

Figure 26 : Les résultats de l'inspection chez les patientes de notre étude

Figure 27 : La taille tumorale cT chez nos patientes.

Figure 28 : Répartition des différents types histologiques.

Figure 29 : Répartition des patientes selon pCR

Figure 30 : Répartition selon le type de chirurgie.

Figure 31 : Evolution du CSTN dans notre série.

Figure 32 : L'impact de la réponse à la chimiothérapie néo–adjuvante sur la survie des sous types du cancer du sein.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principaux sites métastatiques

Tableau 2 : Protocoles de traitement du cancer du sein en néo–adjuvant

Tableau 3 : Le Grading de Chevalier

Tableau 4 : Le Grading de Sataloff

Tableau 5 : Répartition des patientes selon l'âge.

Tableau 6 : Répartition des patientes selon la prise de pilule contraceptive.

Tableau 7 : Fréquence et pourcentage des antécédents familiaux chez nos patientes

Tableau 8 : Résultats de la mammographie dans la population étudiée.

Tableau 9 : Répartition des patientes selon le grade SBR.

Tableau 10 : Expression du marqueur de prolifération tumorale dans notre série.

Tableau 11 : Protocoles de chimiothérapie en traitement de cancer du sein triple négatif en néo–adjuvant

Tableau 12 : L'incidence de cancer du sein triple négatif selon les différentes séries

Tableau 13 : L'âge médian du CSTN selon les différentes séries

INTRODUCTION

Le cancer du sein représente le cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde et la première cause de mortalité féminine par cancer. Au Maroc, il a la particularité d'affecter la femme jeune et représente par son incidence progressivement croissante un véritable problème de santé publique [1,2]. Il est caractérisé par l'hétérogénéité sur tous les plans : clinique, histologique et moléculaire expliquant la diversité des présentations, des réponses aux traitements et du pronostic [2].

Cependant, les techniques d'immunohistochimie ont permis au clinicien de distinguer trois principaux types de cancer du sein : ceux qui expriment les récepteurs aux œstrogènes (70 % des cas); ceux qui expriment le facteur de croissance HER-2 (20 % des cas); **et les cancers du sein «triple négatifs»** (12–17 % des cas) [3] car ils n'expriment ni les récepteurs aux œstrogènes (RO), ni les récepteurs à la progestérone (RP) avec absence de surexpression et d'amplification d'HER2.

Les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des cancers du sein triple négatifs comprennent notamment un âge plus jeune au diagnostic, un risque de rechute plus élevé malgré une plus grande chimiosensibilité et une plus grande fréquence des métastases pulmonaires et cérébrales.

La prise en charge néo–adjuvante dans le cancer du sein triple négatif est basée sur une chimiothérapie néo–adjuvante dont le traitement de référence est une association des anthracyclines et des taxanes.

Notre travail consistera en une étude rétrospective d'une durée de deux ans s'étalant du 1^{er} janvier 2018 jusqu'au 31 décembre 2019, au sein du service d'oncologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès. L'objectif de ce travail consiste à évaluer l'efficacité du traitement néo–adjuvant et à estimer le taux de pCR.

PARTIE THEORIQUE

GENERALITES

I. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE :

Le sein est une glande d'origine ectodermique. Son stroma et ses vaisseaux dérivent du mésenchyme [4]. Son ébauche apparaît au cours de la 4ème semaine de la vie intra utérine sous forme d'un épaissement linéaire de l'ectoderme. C'est la crête mammaire. Elle s'étend entre la racine des bourgeons des membres [5].

Entre la 5ème et la 10ème semaine, la crête change d'aspect, sa partie caudale disparaît et la partie crâniale se réduit à un amas épithélial épaissi. C'est le bourgeon mammaire primaire [4].

La croissance rapide de celui-ci le transforme en plusieurs formes ; au début la forme d'un disque, puis d'un globe et enfin d'un cône. Dès lors, le mamelon et l'aréole sont ébauchés [5].

A partir de la 13ème semaine, la face profonde du bourgeon mammaire bourgeonne vers le parenchyme sous jacent dans lequel, elle envoie des cordons cellulaires pleins ; ce sont les ébauches des canaux galactophores principaux [5].

Au cours de la 15ème semaine, apparaît la différenciation de la structure lobulaire à partir des canaux galactophores qui se creusent d'une lumière et acquièrent leur double assise cellulaire : les cellules cylindriques de revêtement et les cellules myoépithéliales. Ces canaux galactophores débouchent vers le mamelon [6]. (Figure 1)

Ainsi, le fœtus à terme possède une glande mammaire histologiquement complète et physiologiquement fonctionnelle [6].

Ce bref résumé d'embryologie met en évidence les origines embryologiques différentes des éléments constituant le sein ; la glande mammaire, la peau qui la recouvre, et la plaque aréolo-mamelonnaire où se conjuguent des ébauches cutanées et canalaire. Cette dualité embryologique explique en pratique clinique l'originalité du cancer du sein.

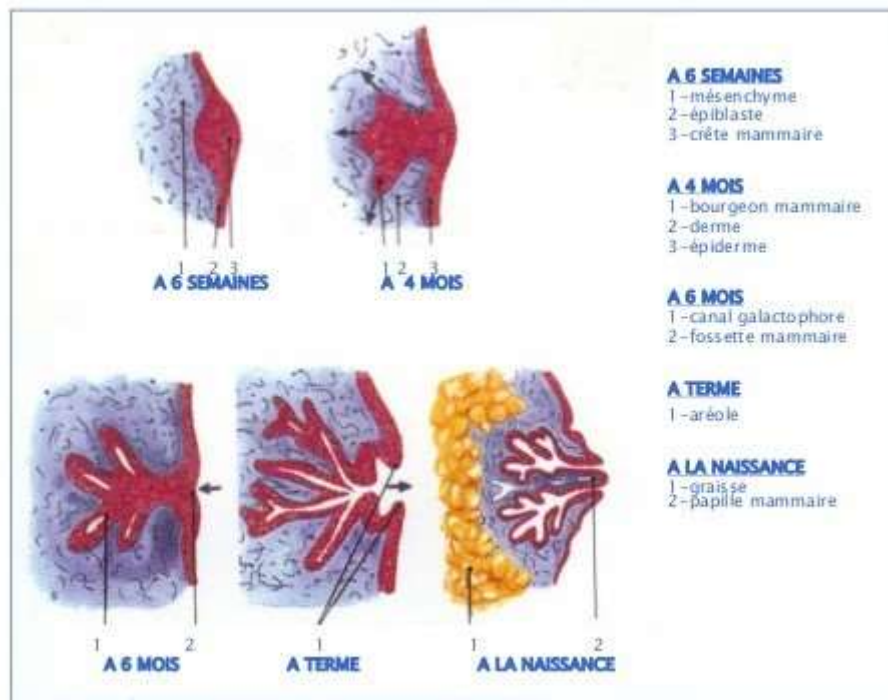


Figure 1 : Organogénèse de la glande mammaire [7]

II. RAPPEL ANATOMIQUE :

La description anatomique de la glande mammaire est en perpétuel développement permettant de décrire des structures anatomiques de plus en plus petites. La connaissance de ces dispositifs est de grande importance dans les applications cliniques de la pathologie mammaire.

1. Situation du sein :

Le sein a la forme d'un cône à base thoracique. Il est encapsulé dans un dédoublement du fascia superficiel thoracique. Il est situé en avant du muscle grand pectoral, du bord externe du sternum en dedans à la ligne axillaire antérieure en dehors et du deuxième au sixième espace intercostal, correspondant respectivement aux sillons supra et infra mammaires [8]. Les sillons mammaires délimitent la hauteur du sein et le sillon sous mammaire permet par stabilité de déterminer le degré de ptose de la glande [4].

2. Configuration interne et externe :

Une coupe sagittale passant par le mamelon permet de reconnaître de la superficie à la profondeur :

- Une enveloppe cutanée ;
- La glande mammaire ;
- Une enveloppe cellulo-adipeuse ;

❖ L'enveloppe cutanée :

Elle présente vers la partie centrale une saillie, c'est le mamelon entouré d'une zone pigmentée appelée l'aréole, le tout forme la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) [9].

Le mamelon est cylindrique pigmenté avec une longueur de 10 mm et une largeur de 15 mm environ. Sur son sommet s'ouvrent les orifices externes des canaux galactophores [4]. L'aréole est de surface irrégulière par l'existence de tubercules de Morgani. Il comporte également des glandes sudoripares ainsi que des fibres musculaires lisses selon une disposition caractéristique ; circulaires autour des terminaisons galactophoriques et longitudinales en dehors de celles-ci [6]. La PAM se continue par une peau lisse et souple recouvrant la totalité de la glande.

La forme du sein est déterminée par l'enveloppe cutanée et par les structures de soutien (le sillon sous-mammaire et le prolongement axillaire). Ainsi la préservation de ces structures dans les interventions chirurgicales du sein fournit un avantage esthétique majeur [4]. (Figure 2)

❖ La glande mammaire :

Elle est recouverte par une lame de tissu conjonctif appelée : capsule fibreuse de la glande. C'est une glande en grappe constituée de 10 à 20 lobes subdivisés eux-mêmes en lobules et acini. Chaque lobe possède un canal galactophore dans lequel se jettent les canaux secondaires des acini et lobules.

Les canaux galactophores se dirigent selon un trajet sinueux vers la base du mamelon où ils présentent une dilatation appelée sinus lactifère avant de s'aboucher au sommet du mamelon [10].

Les lobes sont délimités par des cloisons conjonctives denses alors que les lobules sont entourés par un tissu conjonctif lâche ou tissu palléal [4]. (Figure 2)

❖ L'enveloppe cellulo–adipeuse :

Elle est située en avant de la glande, et forme une couche grasseuse sous dermique dont l'épaisseur dépend de la morphologie féminine [10]. Cette enveloppe est divisée en pelotons cellulo–adipeux remplissant les fosses adipeuses qui sont limitées par le prolongement de la capsule fibreuse du sommet jusqu'à la face profonde glandulaire [8].

3. Les rapports de la glande mammaire :

Le pannicule adipeux de la glande mammaire est limité en profondeur par une membrane conjonctive ou fascia superficialis.

En haut le fascia adhère au bord antérieur de la clavicule, en bas il se subdivise en deux feuillets :

- Le premier se confond avec la capsule fibreuse du sein;
- Le second passe en arrière de la lame adipeuse qui double la face profonde du sein.

Le fascia superficialis est séparé de l'aponévrose de revêtement du muscle grand pectoral, grand dentelé et oblique externe sur lesquels repose la glande mammaire par une couche de tissu adipeux de 5 à 10 mm d'épaisseur appelée espace rétro–mammaire [4], décrite par certains auteurs comme la bourse séreuse sous mammaire [9].

4. La vascularisation, l'innervation, le drainage lymphatique :

❖ La vascularisation artérielle :

Elle est assurée par deux pédicules antérieurs et un contingent postérieur.

Les deux pédicules principaux abordent la glande par sa face antérieure et forment le réseau pré glandulaire. On distingue l'artère principale mammaire externe qui donne de nombreuses collatérales

perforantes glandulaires et se termine par deux branches qui viennent s'anastomoser avec leurs homologues du pédicule interne.

Ce dernier est constitué par les perforantes internes de l'artère mammaire interne.

Le contingent postérieur est constitué par des branches issues de la troisième, quatrième et cinquième artère intercostales abordant la glande par sa face postérieure [4, 11].

La bonne connaissance de la vascularisation mammaire permet en outre d'éviter les complications hémorragiques, la réussite de la reconstruction mammaire après traitement d'un cancer du sein [11].
(Figure3)

❖ Le drainage veineux :

Il est assuré par un réseau profond superposable à celui des artères et un réseau superficiel surtout visible pendant la grossesse et la lactation. Celui-ci forme un cercle péri-mamelonnaire (le cercle veineux de Haller) qui se draine vers les veines jugulaires externes, céphalique et sous cutané de l'abdomen [4].

❖ L'innervation:

L'innervation du sein est cutanéoglandulaire à partir de trois groupes de :

- Le groupe latéral provenant du troisième, quatrième et cinquième nerf intercostal;
- Le groupe antérieur provenant du deuxième, troisième et cinquième nerf intercostal ;
- Le groupe central provenant du troisième, quatrième et cinquième nerf intercostal ;

L'innervation végétative du sein est assurée par les nerfs provenant des parties cervicale et thoracique du tronc sympathique [4, 6]. (Figure 4)

❖ **Le drainage lymphatique:**

Il existe deux types de drainage lymphatique :

- Un drainage purement mammaire constitué de réseau lymphatique superficiel cutané et de réseau profond se drainant vers la région sous aréolaire;
- Un drainage à distance se faisant essentiellement vers les groupes ganglionnaires axillaires, vers la chaîne mammaire interne et le creux sus claviculaire [6].

Dans la pathologie cancéreuse mammaire, l'envahissement de chacun de ces groupes lymphatiques pose des indications chirurgicales variables. En effet le progrès dans l'exploration du drainage lymphatique du sein a permis la réduction des curages mammaires avec comme corollaire une diminution des séquelles. (Figure 4)

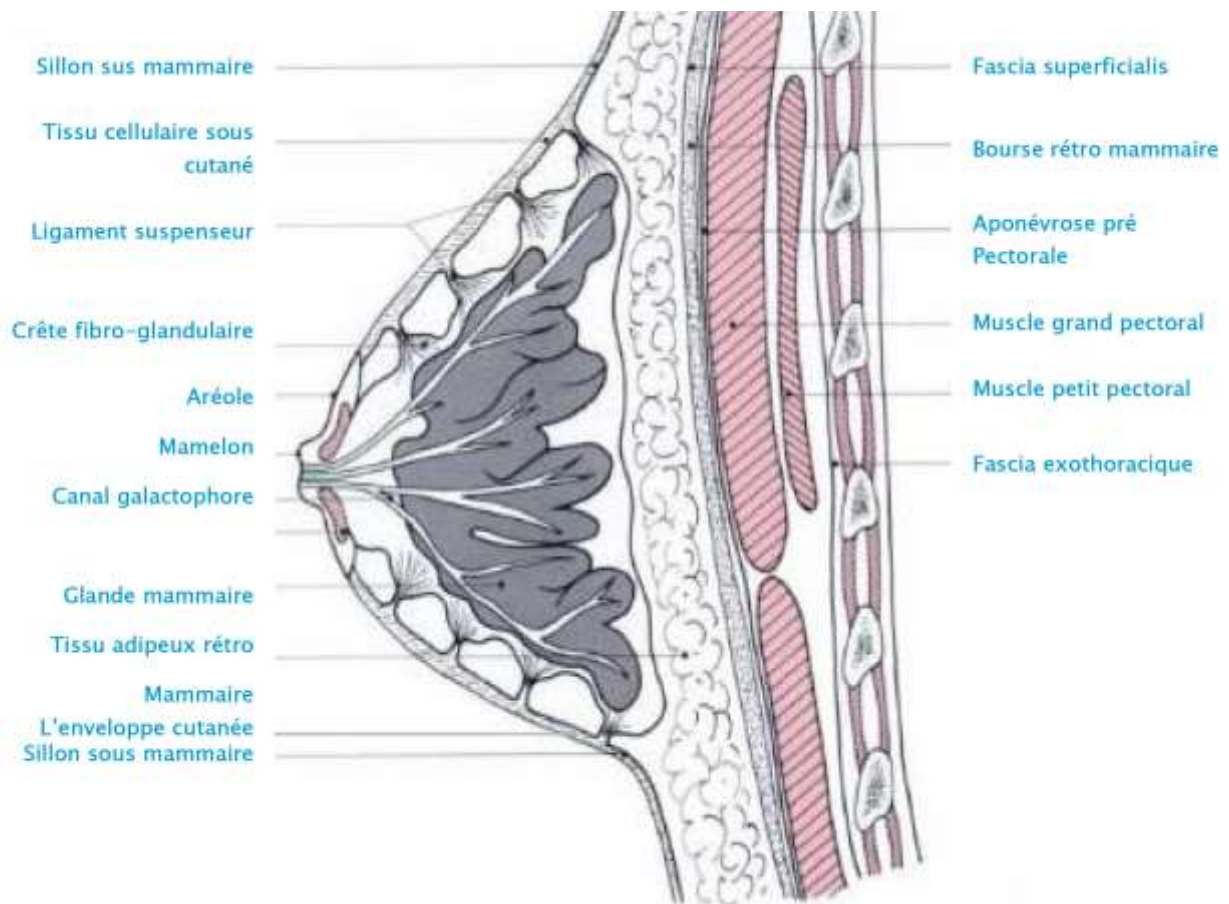


Figure 2 : Coupe sagittale de la glande mammaire et de la paroi ventro-sagittale du thorax [12]

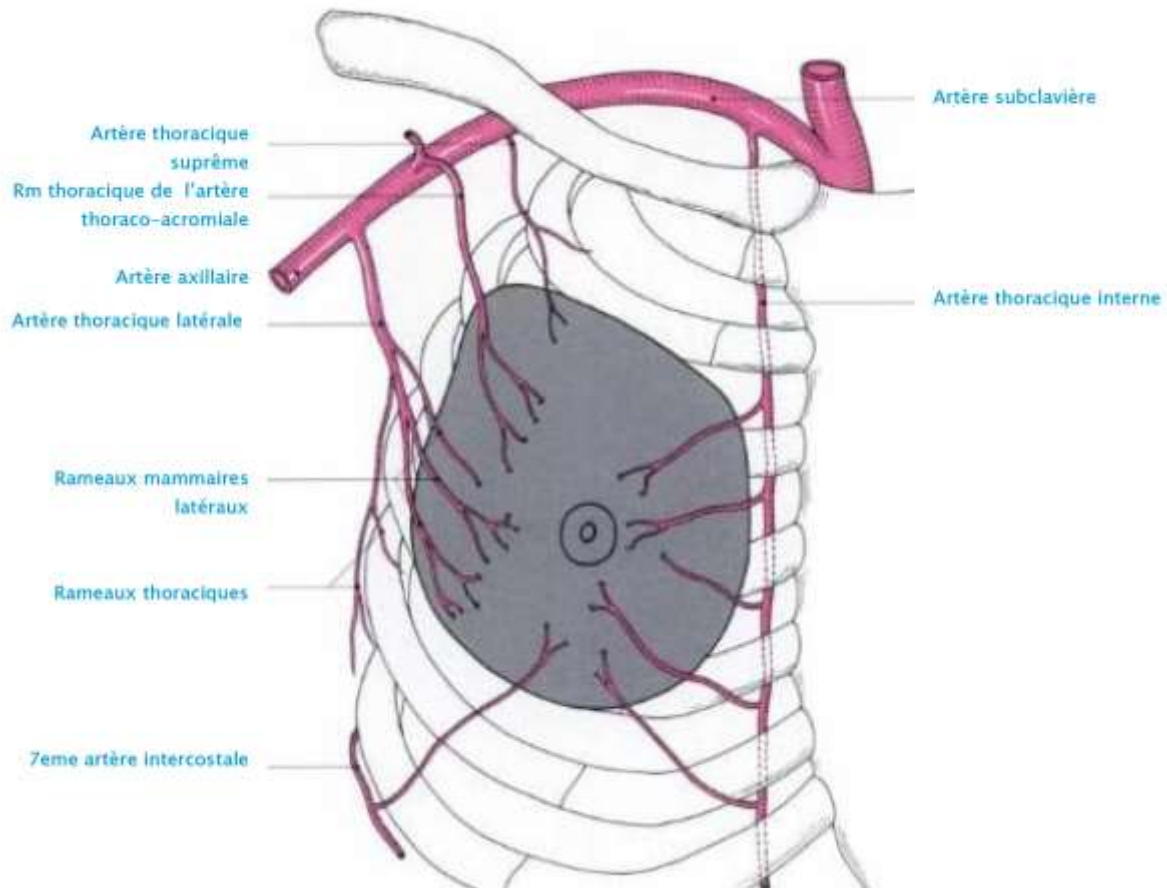


Figure 3 : La vascularisation artérielle de la glande mammaire

[12]

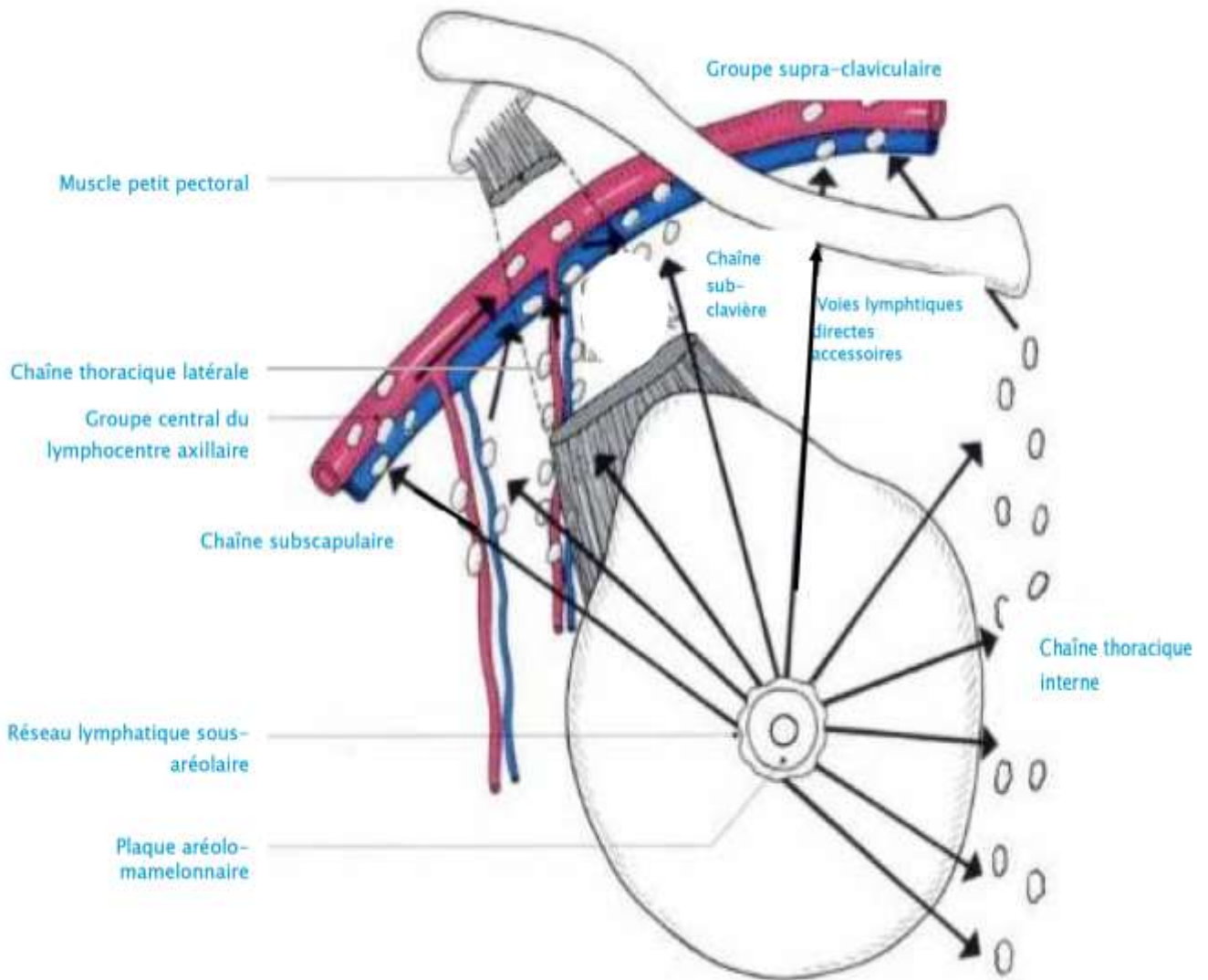


Figure 4 : Représentation schématique du drainage lymphatique de la glande mammaire [12]

III. RAPPEL HISTOLOGIQUE :

1. L'histologie du sein :

Le sein est une glande tubulo-alvéolaire ramifiée comportant quinze à vingt lobes. Ces unités glandulaires lobaires sont délimitées par des cloisons conjonctives denses issues de tissu sous cutané d'où se détachent des travées conjonctives individualisant des lobules au sein de chaque lobe.

Ces quinzaines d'unités glandulaires sont drainées chacune par un canal galactophore s'abouchant au mamelon. Ces canaux galactophores sont ramifiés et drainent des canaux de plus en plus fins. La petite portion du canal terminal est les canalicules constituant le lobule est appelée : unité terminale ductulo-lobulaire (UTDL). **(Figure 5 et 6)**

Le tissu conjonctif intra-lobulaire qui entoure les canalicules au sein du lobule appelé encore tissu palléal est lâche, plus cellulaire que celui des travées inter-lobulaires et sensibles aux influences hormonales. Le système canalaire représente la composante fonctionnelle du sein même si le tissu fibro- adipeux environnant forme la masse principale de la glande

Le système canalaire quelque soit son niveau au niveau de l'arbre galactophorique est tapissé par une double assise cellulaire comportant une couche épithéliale interne doublée par une couche discontinue de cellules myoépithéliales. Les cellules épithéliales cylindriques sont disposées perpendiculairement aux cellules myoépithéliales qui ont une forme allongée. Ces deux couches cellulaires reposent sur une membrane basale. **(Figure 7)**

Le tissu mammaire est donc caractérisé par sa grande hétérogénéité histologique, son taux de réplication peu actif, une prédominance du tissu adipeux et du tissu conjonctif par rapport aux structures épithéliales qui sont minoritaires, mais d'où émergent les cancers. En effet la bonne connaissance de l'histologie normale du sein permet de déceler les aspects pathogènes et d'en déterminer la gravité [13, 14].

2. Les variations histologiques durant la vie génitale :

❖ Au cours du cycle menstruel :

La phase proliférative (première moitié du cycle) est caractérisée par des lumières étroites, des cellules présentant une intense activité mitotique, des cellules épithéliales non vacuolisées et un stroma cellulaire dense. A l'opposer, durant la phase sécrétoire (seconde moitié du cycle) les lumières des tubes sont larges, le stroma est œdémateux lâche et les cellules épithéliales présentent une activité sécrétoire [15].

❖ Au cours de la grossesse :

Durant la gestation, les influences hormonales deviennent croissantes ce qui induit une activité proliférative intense au niveau du sein. Celle-ci se traduit par une multiplication du nombre des acini constituant le lobule, tandis que le stroma se réduit.

A partir du deuxième trimestre se produit une accumulation de matériel sécrétoire dans les cellules épithéliales lobulaires, c'est la période colostrogène [16].

❖ Pendant la lactation:

Après l'accouchement, c'est la phase de sécrétion lactée qui vient se substituer à la sécrétion du colostrum. Durant cette période, les cellules épithéliales décrivent un cycle classique. Tantôt, elles sont hautes avec un cytoplasme chargé de grains de sécrétion avec une lumière réduite, tantôt la lumière est distendue par l'accumulation du produit lacté excrété par les cellules épithéliales devenant ainsi de petite taille. La contraction des cellules myoépithéliales fait chasser le lait vers le mamelon suite à une stimulation par la succion [16].

❖ Au cours de la ménopause:

Les acini et les parties proximales des canaux excréteurs régressent. Le stroma conjonctif subit aussi une involution touchant les fibres élastiques et collagènes aboutissant à une perte du tissu conjonctif de soutien et à une augmentation du tissu adipeux [14].



Figure 5: Structure schématique d'un canal galactophore [17]

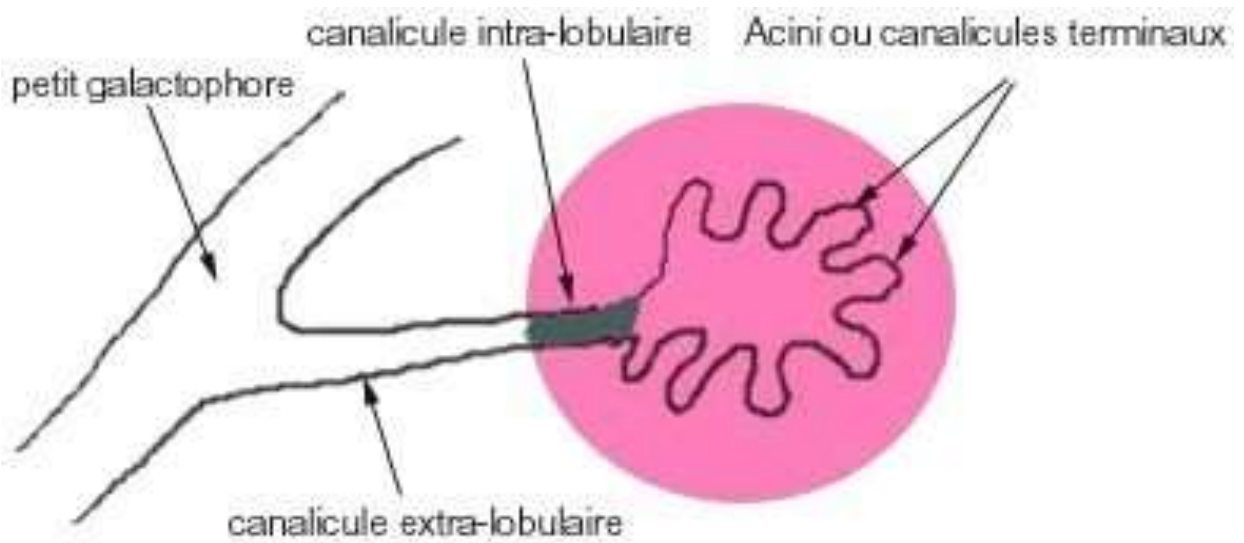


Figure 6: Structure schématique d'une UTDL [17]

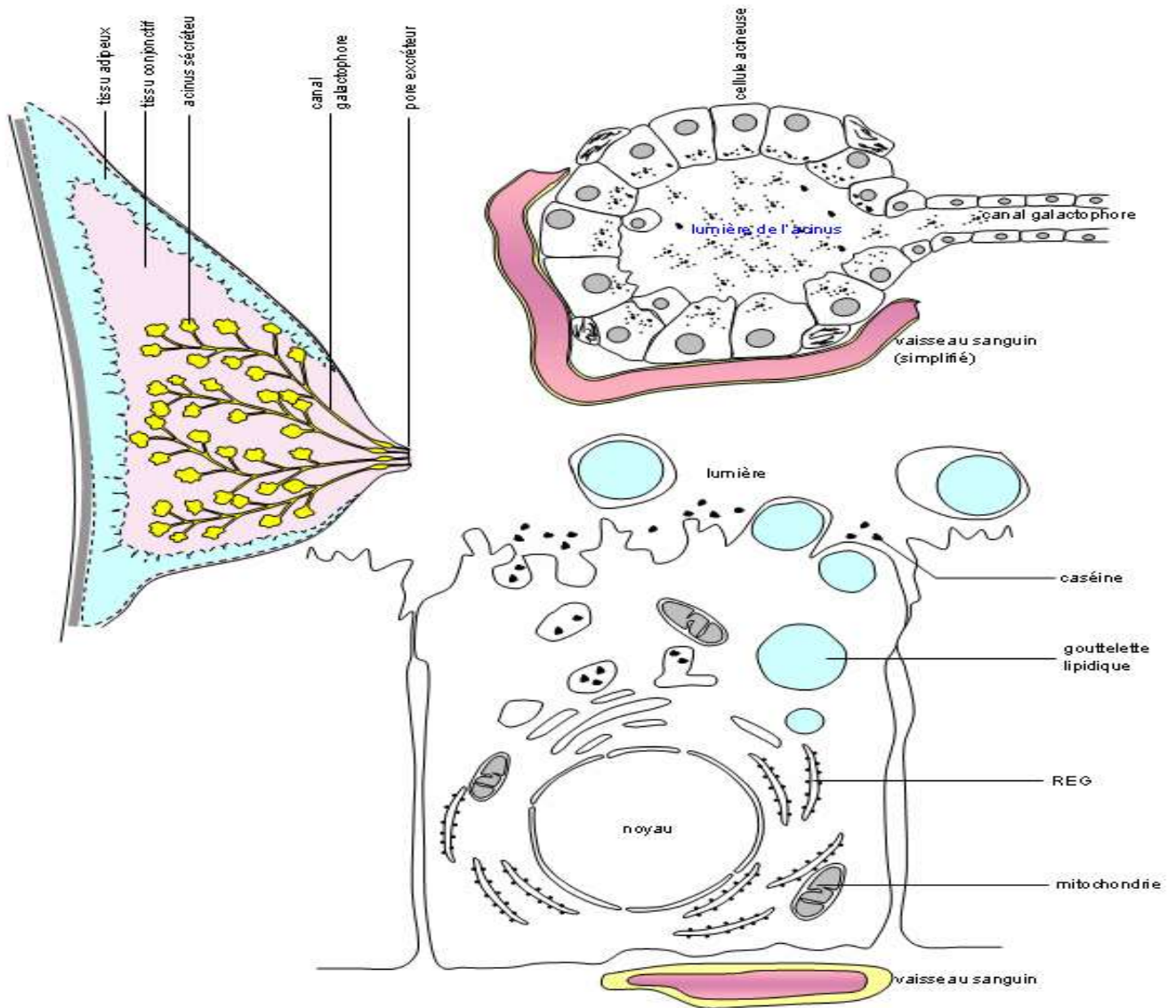


Figure 7 : coupes schématiques d'une cellule acineuse en haut, d'un acinus en bas et d'une glande mammaire à gauche [18].

IV. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE :

Le sein est une glande exocrine hormono-sensible ayant pour fonction l'apport nutritionnel au nouveau-né [6]. Son développement et son fonctionnement sont sous la dépendance d'un certain nombre d'hormones, ainsi ses aspects histologiques et morphologiques changent selon les fluctuations de ces stimuli hormonaux. Ce qui explique les variations du volume de la glande avec l'âge, au cours du cycle menstruel, pendant la grossesse et l'allaitement [19]. (Figure 8)

Les deux principales hormones qui contrôlent le renouvellement de la structure mammaire sont : l'œstradiol et la progestérone. Ils réalisent une association à la fois synergique et antagoniste comme au niveau de l'endomètre. Sans oublier la prolactine, l'hormone de croissance, les gonadostimulines qui contrôlent le métabolisme des stéroïdes et d'autres hormones qui interviennent dans la lactation [20]. (Figure 9)

L'étude de la physiologie mammaire permet de comprendre l'étiopathogénie hormonale en cause dans le cancer du sein.

1. Les variations morphologiques du sein durant la vie génitale féminine :

❖ Avant la puberté :

La glande mammaire semble quiescente. En fait, elle subit une évolution histologique lente mais régulière portant sur les ramifications galactophoriques et l'accentuation de la structure lobulaire [6].

❖ A la puberté :

Cette période s'accompagne de profondes modifications à la fois morphologiques et histologiques de la glande mammaire.

Le mécanisme initial responsable du déclenchement de la puberté est mal connu. Toutefois, le développement de la glande ou thélarche semble particulièrement lié à l'augmentation progressive des taux d'œstradiol et de la somatomédine C.

La prolactine participe sans doute à ce développement glandulaire puisque son taux augmente au cours de la puberté [6, 10].

❖ Au cours du cycle menstruel :

La phase proliférative (première partie du cycle sous l'effet des œstrogènes) est marquée par une multiplication des cellules épithéliales, une réduction de la lumière des acini et un afflux de lymphocytes dans le tissu conjonctif.

La phase lutéale (deuxième partie du cycle sous l'effet de la progestérone) est caractérisée par une dilatation de la lumière des acini, par un épithélium quiescent, une vacuolisation des cellules myoépithéliales et un œdème (surcharge en eau) du tissu conjonctif.

Ces modifications entraînent un changement du volume du sein qui apparaît généralement plus tendu voir sensible ou douloureux au cours de cette phase [19, 21].

❖ Au cours de la grossesse :

Pendant la grossesse, le sein se prépare à sa fonction de lactation. C'est une phase où la glande subit une croissance et une prolifération importantes [6]. Les incitations hormonales sont nombreuses et complexes, les œstrogènes et la progestérone sont secrétées de façon importante ainsi

que l'hormone lactogène placentaire et l'hormone chorionique somatotrope [16].

La sécrétion lactée pendant cette période est inhibée grâce à la progestérone qui exerce un double frein. Elle s'oppose à la sécrétion de prolactine par l'hypophyse et atténue les effets de l'hormone lactogène placentaire [20].

La croissance du tissu mammaire commence tôt pendant la grossesse et intéresse à la fois les structures canalo-glandulaires et le tissu fibro-adipeux de soutien [10].

❖ Au cours de la lactation :

Après l'accouchement, les effets inhibiteurs de l'œstrogène et de la progestérone sur la prolactine disparaissent ce qui induit la lactogénèse.

Les produits sécrétés synthétisant le lait s'accumulent dans la lumière des alvéoles.

Ceux-ci sont organisés en cellules épithéliales ceinturées par des cellules myoépithéliales qui en se contractant provoquent l'éjection du lait par le mamelon via les canaux galactophores. Ceci est sous l'influence de l'ocytocine sécrétée par la post hypophyse lorsqu'une stimulation est appliquée au téton.

En effet, la production du lait cesse dans les 7 à 10 jours s'il n'y a pas de stimulation par la succion du mamelon [20, 21].

❖ Au cours de la ménopause :

Au cours de la ménopause, l'arrêt de la sécrétion œstro-progestative d'origine ovarienne aboutit à une involution de la glande mammaire.

Celle-ci est due à la raréfaction des acini et à l'atrophie des cellules épithéliales et myoépithéliales alors que la membrane basale s'épaissit.

Le tissu conjonctif subit une involution avec altération des fibres élastiques et collagènes aboutissant à une ptose mammaire. En effet le sein de la femme ménopausée devient essentiellement constitué de tissu adipeux [20, 21, 13]

2. Les récepteurs hormonaux:

Dés 1952, JENSEN a mis en évidence l'œstradiol et sa structure intracellulaire spécifique présente au niveau de tous les tissus cibles.

Au niveau du sein, le récepteur hormonal est capable de :

- Reconnaître l'hormone au niveau cellulaire ;
- Transmettre l'information qu'elle véhicule ;
- Permettre les synthèses protéiques et les multiplications cellulaires qu'elle induit.

On distingue :

- Les récepteurs stéroïdes qui ont été mis en évidence au niveau des tissus tumoraux mammaires ;
- Les récepteurs à la prolactine siégeant au niveau de la membrane de la cellule cible ;

La synthèse des récepteurs hormonaux est induite par les œstrogènes. En effet, l'activation de ces récepteurs, au niveau du tissu mammaire, est importante lorsque l'incitation hormonale est croissante. Cette activation induit une multiplication des cellules mammaires échappant à tout mécanisme de régulation.

Le récepteur de l'œstradiol est un marqueur de la différenciation tumorale. Le récepteur de la progestérone étant normalement induit par l'œstradiol est un reflet de la fonctionnalité du récepteur de l'œstradiol.

La recherche de ces récepteurs par des méthodes de biologie moléculaire ou d'immunohistochimie a un double intérêt pronostique et thérapeutique chez les patientes atteintes de cancer du sein [4,6]

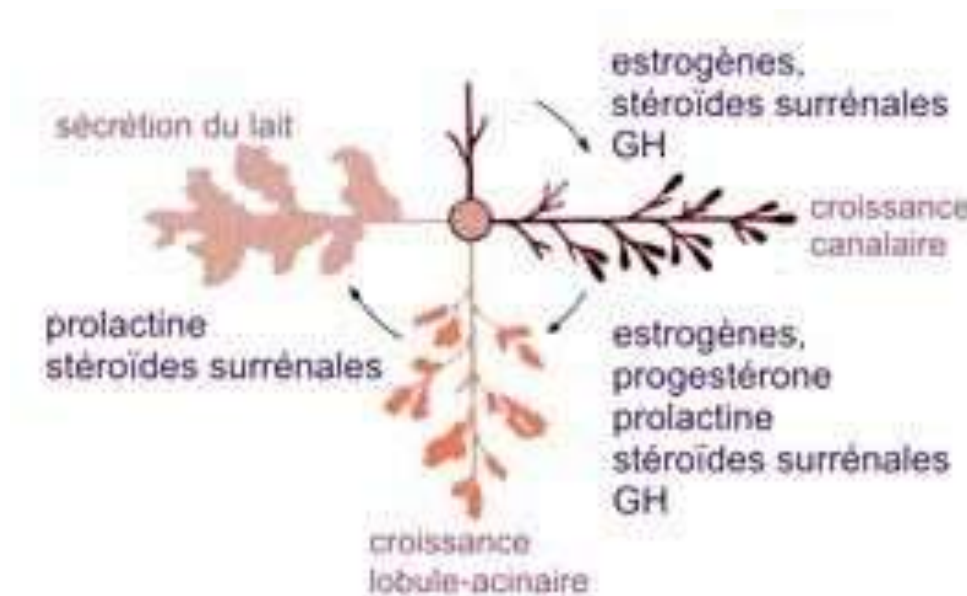
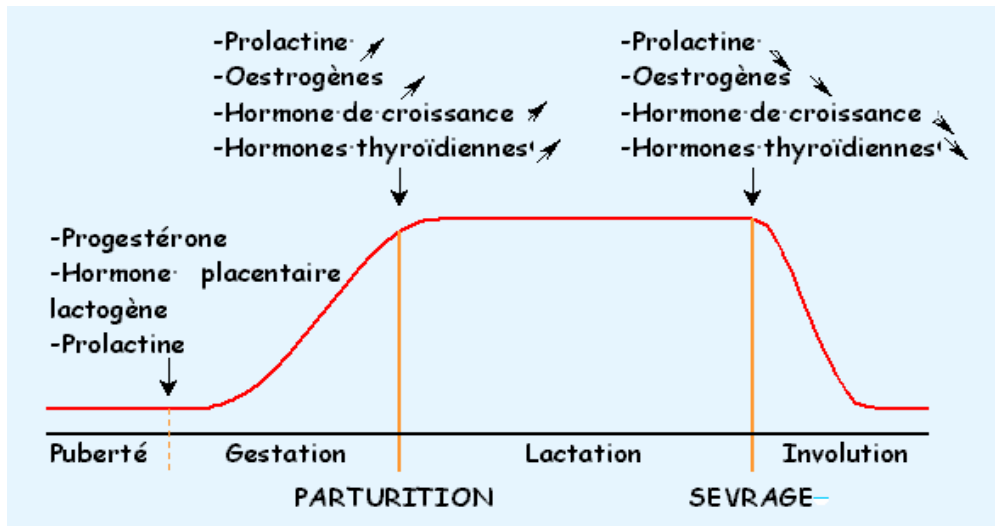


Figure 8 : Présentation schématique des variations morphologiques mammaires au cours de la vie génitale féminine [19].

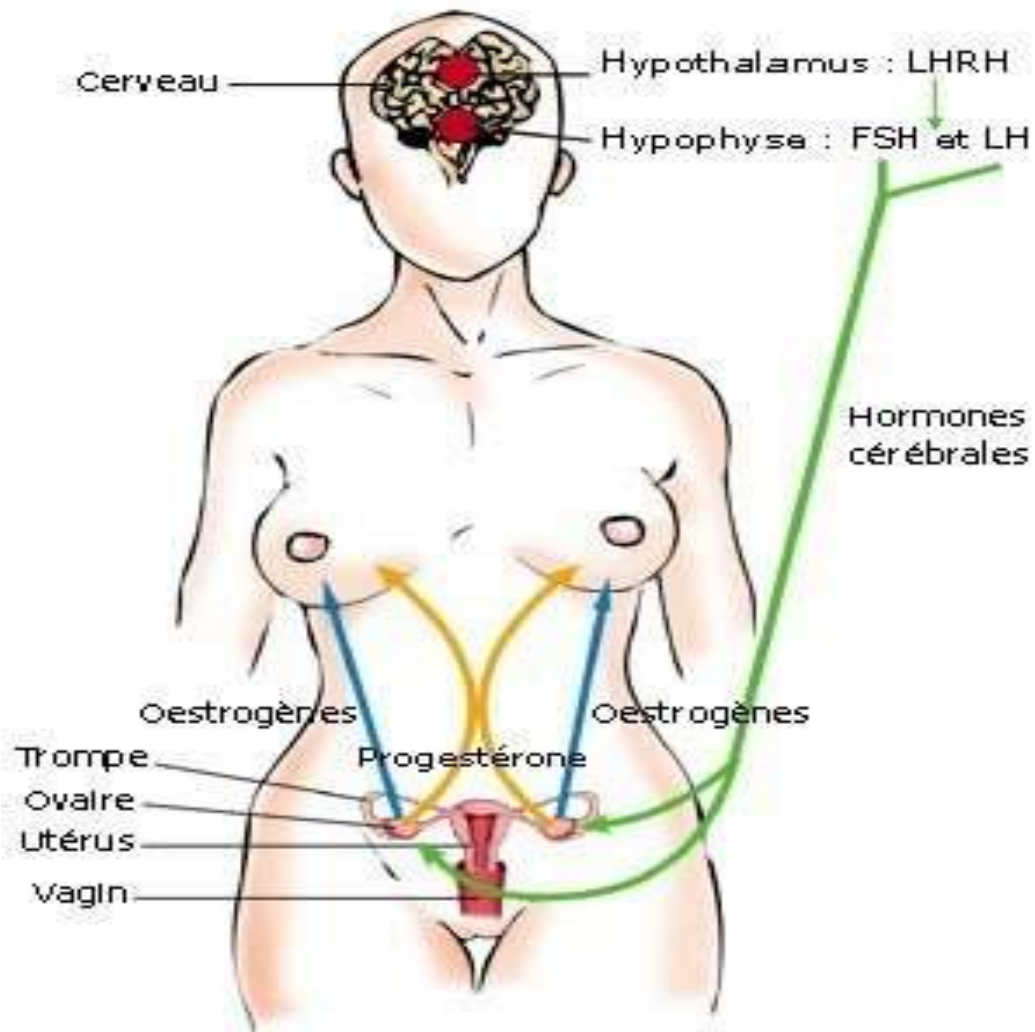


Figure 9: Présentation schématique rappelant la physiologie hormonale du sein.

CANCER DU SEIN

I. EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE :

1. Epidémiologie : incidence et mortalité :

a. Dans le monde :

Le cancer de sein est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez la femme à travers le monde entier avec une estimation de 1.7 million de cas diagnostiqués chaque année, ce qui équivaut approximativement 1 nouveau cas diagnostiqué chaque 18 s.

Cependant, l'incidence est très variable : incidence plus élevée dans les régions les plus développées (92 par 100,000 en Amérique du Nord) et plus faible dans les pays les moins développés (27 par 100,000 en Afrique Centrale).

En plus d'être le plus fréquent, le cancer de sein constitue la 2eme cause de mortalité due au cancer des femmes de tout âge dans le monde. Il y a eu approximativement 0.5 million de décès par le cancer de sein en 2013.

Le taux de mortalité à travers le monde est inférieur à celui de l'incidence en raison d'une survie plus favorable de cancer du sein dans les pays développés.

Selon une étude récente de 25 populations basée sur les registres de cancer de 12 différents pays dans diverses régions du monde, la survie des formes localisées du cancer de sein est estimée entre 75% à 90% dans les pays développés, et entre 47% à 76% dans les pays moins développés. [22]

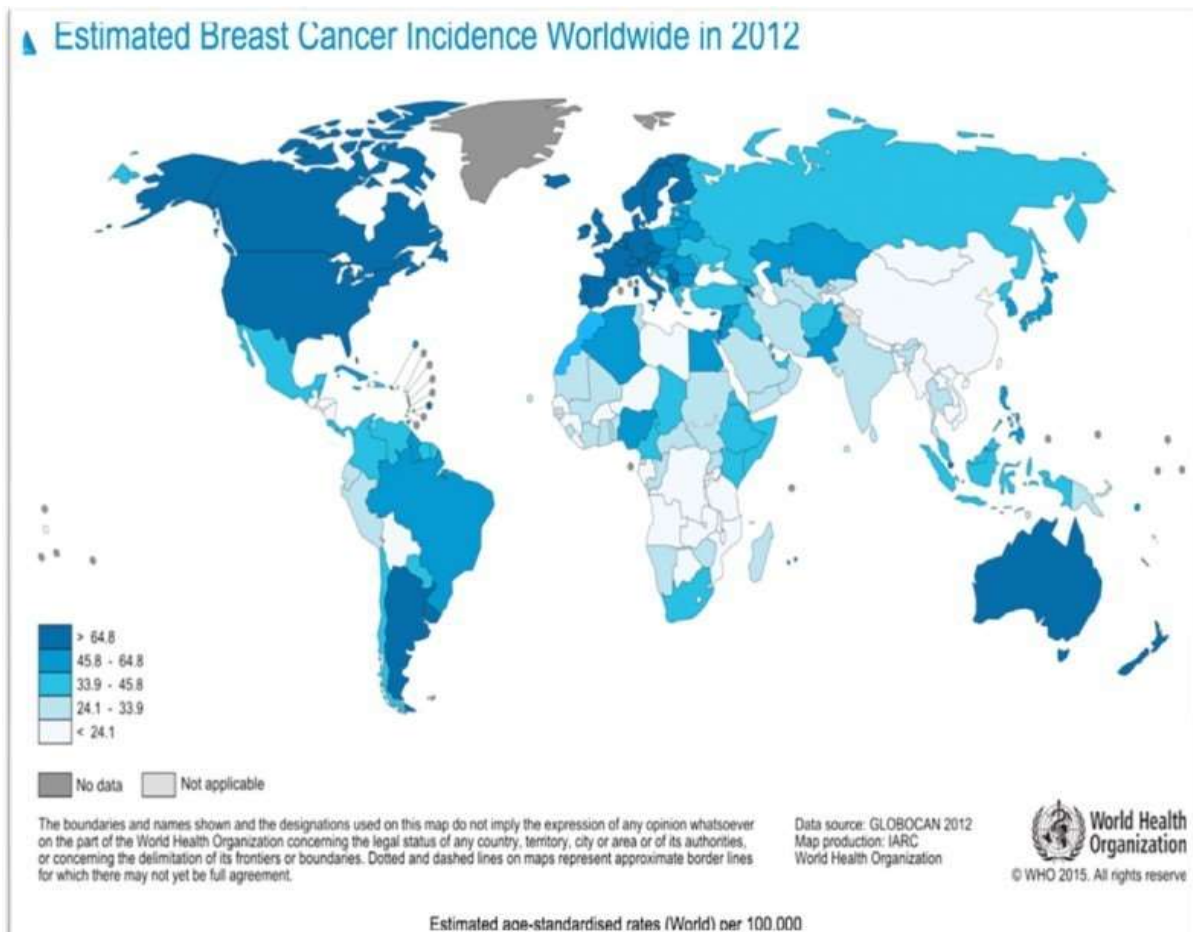


Figure 10 : Estimation de l'incidence du cancer du sein dans le monde, 2012

[23]

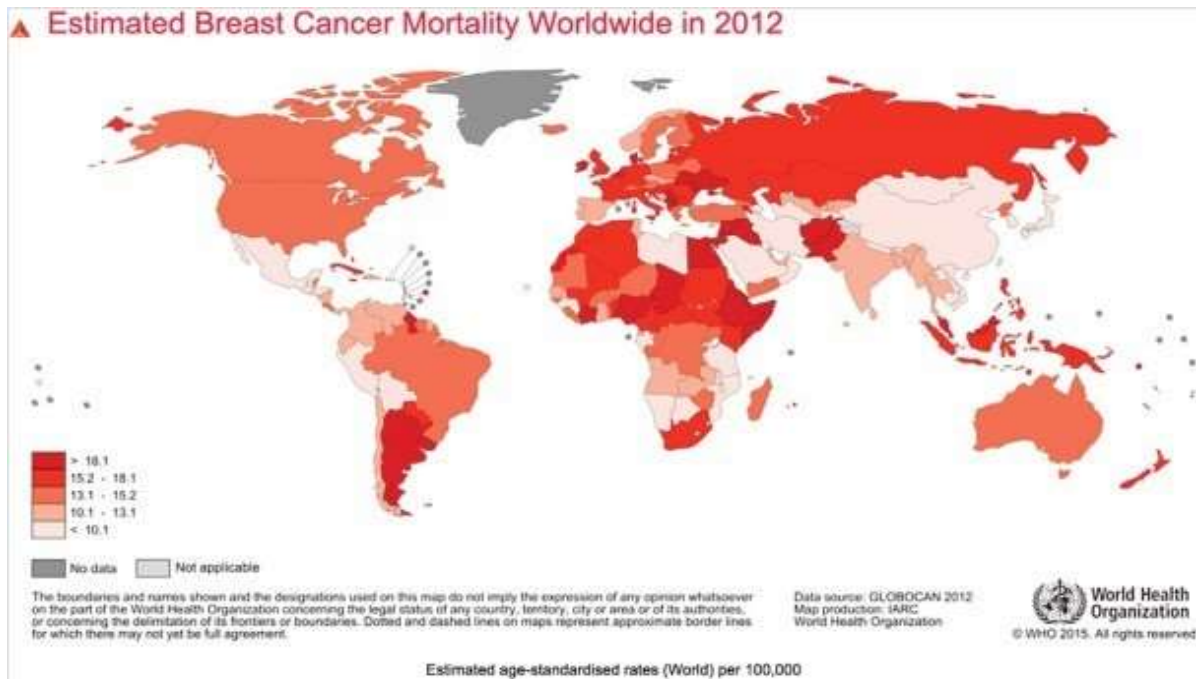


Figure 11 : Estimation de la mortalité du cancer du sein dans le monde, 2012

[23]

b. Au MAROC :

Au Maroc, le cancer du sein représente le tiers de l'ensemble des cancers de la femme. Selon le RCRC (Registre des cancers de la Région du Grand Casablanca), son incidence n'a cessé d'augmenter au fil des années pour atteindre 39,9 nouveaux cas par 100 000 femmes en 2007.

[24]

En 2012, le RECRAB (Registre des cancers de Rabat) a enregistré 491 nouveaux cas chez les femmes, soit 39,9% des cancers féminins (Figure 12). Les cas diagnostiqués chez l'homme ne représentent que 2% des cancers du sein. L'âge médian est de 50 ans, et les femmes jeunes de moins de 35 ans représentent 6,7% des cas. L'incidence est plus élevée dans les tranches d'âges 45-54 ans (144 pour 100 000) et 55-64 ans (131 pour 100 000) et reste relativement faible dans la tranche d'âge 25-34 ans

(16 pour 100 000). L'incidence est plus élevée en 2007 comparée aux années 2006 et 2008. [25,26]

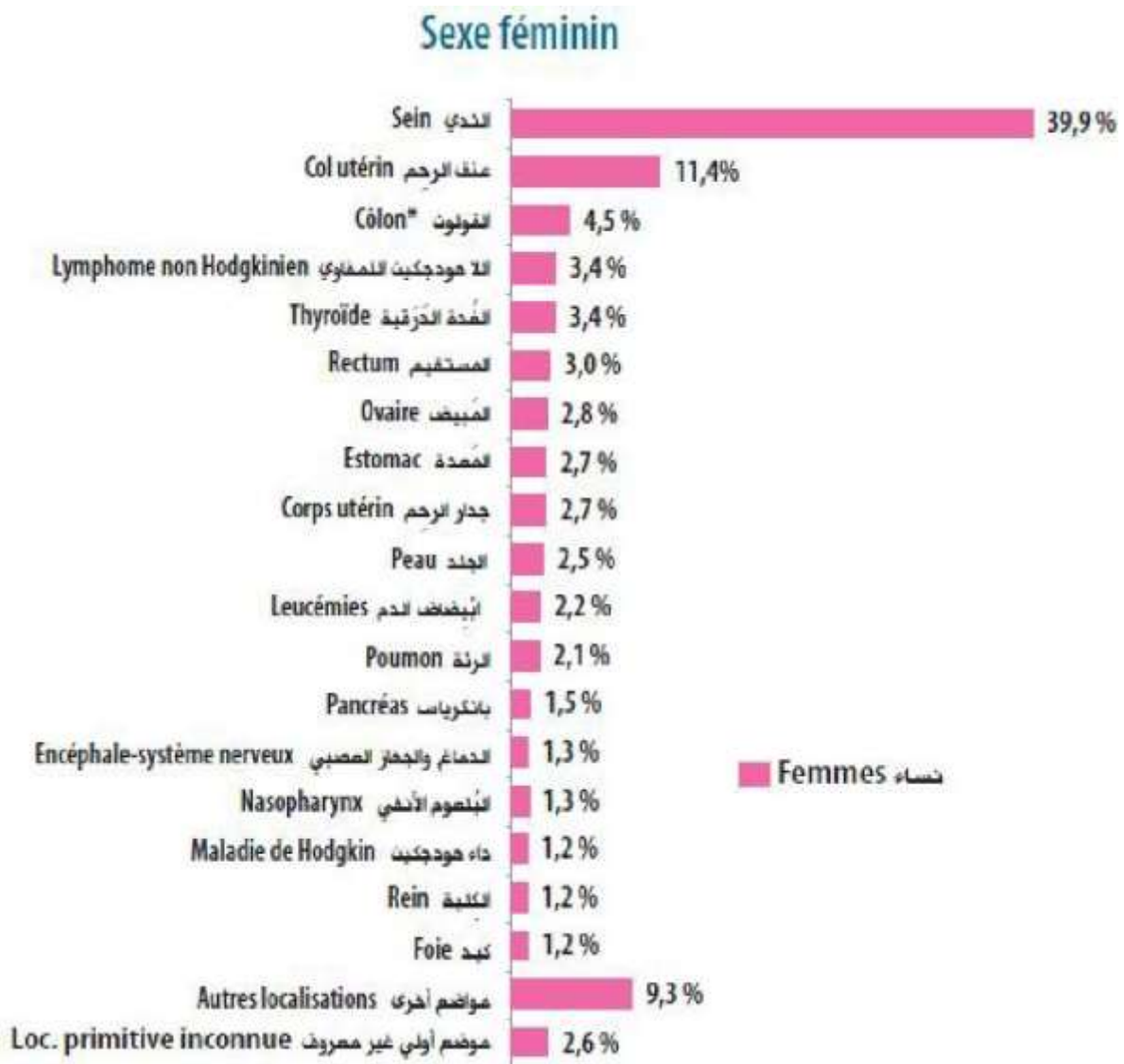


Figure 12 : Principales localisations des cancers chez la femme selon le RECRAB, 2012 [25]

2. Facteurs de risque :

a. Age :

L'Age est le facteur de risque le plus important du cancer du sein : La probabilité de développer un cancer du sein augmente avec l'âge, avec une courbe d'incidence augmentant de 30 à 70 ans et tendant à décroître légèrement après 80 ans ; l'Age moyen de diagnostic est de 61 ans avec un pic entre 60 et 69 ans. [27]

b. Sexe :

Le cancer du sein survient de manière quasi exclusive chez la femme, mais peut toucher l'homme dans environ 1% des cas. [24]

c. Antécédents familiaux de cancers du sein :

❖ Facteurs familiaux :

20 à 30 % des femmes présentant un cancer du sein font état d'une histoire familiale [28], mais seulement 5 à 10% des cancers trouvent leur origine dans des mutations génétiques [29,30]. Un antécédent matril ou patrilinéaire de cancer du sein augmente le risque ultérieur de faire un cancer du sein. Le risque est d'autant plus important que l'antécédent familial est apparu jeune ou qu'il était bilatéral.

❖ Facteurs génétiques :

5 à 10% des cancers peuvent être liés directement à des facteurs génétiques, ce qui représente environ 2000 nouveaux cas par an.

Dix gènes sont connus comme étant associés à un risque accru de cancer du sein, quand ils portent des mutations. Parmi eux, neuf sont liés au système de réponse aux dommages de l'ADN. Le dixième code une protéine qui inhibe l'action de l'enzyme AKT1 (enzyme dont l'inhibition joue aussi un rôle dans les cancers non génétiques) [29,30].

Les premières gènes identifiées étaient des mutations situées au niveau des gènes p53. Parmi les troubles liés à ces mutations et repris dans le syndrome de Li FRAUMENI [31], on observe une augmentation de l'incidence des cancers du sein, mais aussi des sarcomes ostéogéniques, des leucémies et des tumeurs cérébrales [32].

Deux de ces dix gènes (dits BRCA1 et BRCA2) découverts au début des années 1990, sont à eux–seuls responsables de la moitié des cancers du sein familiaux. La transmission de ces gènes se fait selon un mode autosomique dominant [32].

La présence du gène n'implique pas forcément l'apparition du cancer, il en augmente le risque. Chez la femme, le risque de développer un cancer du sein, est estimé selon les séries entre 60 et 85% avant 70 ans pour BRCA1 et BRCA2 [33]. Cependant la prévalence de ces mutations reste faible chez les patientes ayant un cancer du sein, moins de 4% pour BRCA1, même si elle est double chez les juives ashkénazes [34].

❖ Antécédents de tumeurs bénignes du sein :

Les ATCD de pathologie bénigne du sein à type de mastose fibrokystique ou d'hyperplasie lobulaire et surtout les mastopathies prolifératives et atypiques s'accompagnent d'une augmentation du risque de cancer chez la femme jeune de 4,4 [35].

d. Facteurs hormonaux :

❖ Parité et statut hormonal :

Le cancer du sein est une maladie hormono–dépendante [36]. Les hormones sexuelles conditionnent le développement de la glande mammaire. Parmi les hormones, les œstrogènes jouent un rôle de régulation ou de stimulation de la prolifération des cellules cancéreuses du sein. L'exposition

totale et cumulative du tissu mammaire aux œstrogènes semble être un des facteurs les plus importants quant au développement d'un cancer du sein [37].

Les trois moments qui ont un impact important sur l'incidence du cancer du sein sont l'âge des premières règles, l'âge de la ménopause et l'âge de la première grossesse menée à terme. Selon FREUND [38], la multiparité, l'âge jeune de la première grossesse menée à terme et l'allaitement lié au nombre de mois et non au nombre d'enfants allaités, semblent constituer des facteurs protecteurs contre la survenue de cette maladie.

❖ Prise de contraceptifs oraux :

Le rôle de la contraception orale dans la survenue du cancer du sein paraît plus important chez la femme jeune que chez la femme âgée chez qui aucune élévation du risque n'a été rapportée [39].

Plusieurs études s'accordent sur le fait que ce risque est d'autant plus important que l'âge de la 1ère utilisation est précoce (avant 20 ans) et qu'il est débuté avant la 1ère grossesse menée à terme ; ces 2 périodes constituent des phases de susceptibilité mammaire puisqu'elles correspondent d'une part à la période de croissance mammaire et d'autre part à une période où la glande mammaire n'est pas encore différenciée par la 1ère grossesse menée à terme et par l'allaitement [40].

Reste à signaler que le risque de survenue du cancer mammaire chez les femmes utilisant la contraception orale oestroprogestative est d'autant plus élevé que la femme est porteuse du gène BRCA1 et BRCA2 [41].

❖ Traitement hormonal substitutif :

Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause sont prescrits pour pallier la diminution du niveau d'hormones ovariennes circulantes.

Trois études majeures concernant l'impact de l'utilisation des traitements hormonaux de la ménopause (THM) sur le risque de cancer du sein ont été publiées : l'essai clinique américain de la Woman's Health Initiative (juillet 2002), l'étude anglaise d'observation Million Women Study portant sur 1 million de femmes (août 2003), et enfin, l'étude de cohorte française E3N incluant près de 100 000 femmes volontaires adhérentes à la Mutuelle générale de l'éducation nationale (2005). Ces études ont montré que les THM augmentaient globalement le risque de cancer du sein. [42]

Par ailleurs, l'effet du THS varie selon la composition des produits : L'étude EPIC (réunion des cohortes de dix pays européens) a montré un risque relatif (RR) avec les œstrogènes seuls de 1,42 et de 1,77 sous THM oestro-progestatif. Le risque paraît moindre pour le THM en mode séquentiel qu'en mode combiné. [43]

Le risque de cancer apparaît majoré si le THM est initié moins de cinq ans après le début de la ménopause, contrairement à une instauration plus tardive (étude WHI 2009:RR : 1,77 vs 0,99).

Par ailleurs, l'incidence des cancers augmente avec une durée du THM supérieure à cinq ans. L'étude WHI évoque une persistance du risque 2,4 ans après l'arrêt du THM (effet promoteur). [44]

e. Facteurs de risques divers :

❖ **Allaitement:**

Concernant l'allaitement, une méta-analyse de 2002 étudiant les données de 47 études réalisées dans 30 pays différents incluant 50302 femmes ayant eu un cancer du sein et 96973 femmes sans maladie, a mis en évidence que plus une femme allaite, plus elle est protégée contre le cancer du sein, et ceci quelque soit l'âge, le pays, le statut ménopausal, l'origine ethnique, l'âge de la première grossesse. Le risque diminuerait de 4,3% tous les 12mois d'allaitement [38].

❖ **Facteurs alimentaires:**

- ***Graisses, fruits et légumes :***

Aucune étude épidémiologique n'a jusqu'à présent mis en évidence de lien direct entre les graisses alimentaires et le cancer du sein. Il ressort cependant de quelques études prospectives que la consommation de graisse saturée et animale surtout celle contenue dans la viande rouge en pré ménopause augmenterait le risque de cancer du sein [45]. Dans le même sens l'étude WINS a montré qu'une réduction de 30% de la consommation en graisse permettrait de diminuer significativement le risque de récurrence du cancer du sein de 24% [46].

- ***Alcool :***

La consommation d'alcool a été identifiée comme l'un des rares, facteurs de risque connus du cancer du sein. Les données de

53 études épidémiologiques ont été ré-analysées, ce travail a permis de montrer que la consommation d'alcool augmentait le risque de cancer et que ce risque était en fonction de la quantité d'alcool consommée [47]. Par rapport aux femmes abstinentes.

Les femmes ayant eu un cancer du sein et consommant au moins une boisson alcoolisée par jour, ont une durée de survie diminuée de 15 à 40% par rapport à celle qui ne boivent pas d'alcool [48].

❖ Tabac [49] :

La fumée du tabac est une importante source de substances carcinogènes.

Pourtant la cigarette n'est pas considérée comme un facteur de risque du cancer du sein.

Certains auteurs ont trouvés que les fumeuses présentent un risque réduit, d'autres aucun risque, d'autres ont néanmoins rapporté une augmentation du risque associé au tabagisme. L'effet protecteur de la cigarette serait dû à une diminution des œstrogènes circulants et à l'action anti œstrogène du tabac.

Des études récentes suggèrent que les femmes ayant des ATCD familiaux de cancer du sein et qui fument ont un risque plus élevé de développer ce cancer [49].

Contradictoirement, d'autres auteurs rapportent un effet protecteur du tabac contre le carcinome mammaire, en effet, dans une étude cas-témoins menée par BRUNET sur les femmes ayant une mutation BRCA1 ou BRCA2, les non fumeuses ont développé plus de cancer du sein que les fumeuses [49].

❖ Les radiations :

Le risque de cancer du sein est augmenté chez les femmes qui ont été exposées à de fortes doses de radiations ionisantes au niveau du thorax. Le rôle néfaste des radiations semble surtout important quand l'irradiation a eu lieu dans l'enfance ou l'adolescence, par contre l'exposition aux radiations après l'âge de 30 ans ne semble pas avoir d'effet cancérigène significatif au niveau mammaire [50].

Cet effet a été noté en cas d'irradiation du thymus ou dans le cadre d'irradiations en mantelet pour une maladie d'hodgkin voir même dans le cadre d'irradiation pendant l'enfance d'hémangiome [50]. Une augmentation de l'incidence du cancer du sein controlatéral liée à l'irradiation du premier sein a également été retrouvée [51].

❖ Les produits chimiques :

Les xéno-œstrogènes sont présents dans notre vie sous forme de pesticides organochlorés (DDT), d'organochlorés non pesticides (dioxine, PCB), de plastifiants (phtalates) ou de composés de détergents, peintures ou plastiques (alkyl phénols). Ils peuvent se comporter comme des perturbateurs endocriniens. Le moment d'exposition à ces agents est certainement important et il n'est pas exclu qu'une exposition prolongée à faible dose puisse aboutir à une accumulation délétère, notamment au cours de l'enfance et de l'adolescence. [27]

Les sels d'aluminium sont utilisés dans les anti-transpirants, les taux plasmatiques sont multipliés par 40 après rasage des aisselles et atteindraient des niveaux toxiques. Et enfin l'absorption des sels d'aluminium augmente avec l'âge. McGrath retrouve qu'un âge plus précoce de cancer du sein serait lié à un usage fréquent des anti-transpirants et au rasage des aisselles [52].

Il faut cependant noter que Murick n'a retrouvé aucun lien entre les deux [53]. Des études complémentaires restent donc nécessaires.

❖ *Autres :*

Facteurs socioéconomiques [54]:

Une étude récente cas témoins nord américaine a démontré que les femmes vivant dans un milieu socio-économique élevé ont un risque majoré de 20% d'être atteintes d'un cancer du sein par rapport aux femmes ayant un faible niveau socioéconomique. De même, les femmes vivant en milieu urbain présentent également un risque supérieur de 17% par rapport aux femmes vivant en milieu rural. D'autres études se sont intéressées à la survie en fonction du niveau socioéconomique. Il en ressort que si les femmes à faible niveau socioéconomique sont moins touchées, leur taux de survie est par contre moindre et que celles ci ont un risque supérieur de cancer à un stade avancé

Obésité:

L'obésité, définie par un indice de masse corporelle supérieur à 30, augmente le risque de cancer du sein en post ménopause. Cependant, celle ci n'augmente pas le risque chez les femmes avant la ménopause. Les femmes ayant un surpoids de plus de 20 kilos à 18ans, présentent après la ménopause un risque de cancer du sein multiplié par 2 [55].

L'activité physique:

L'activité physique relative exercée à un âge jeune pourrait réduire le risque de survenue du cancer du sein [55].

II. Etude anatomopathologique et classifications :

1. Classification TNM :

La classification TNM (TuM/mor Node Metastasis) est la norme acceptée internationalement pour la stadification du cancer, publiée par l'UICC (*Union for International Cancer Control*).

La classification TNM est un système basé sur la mesure de la tumeur primitive (T), le statut des adénopathies régionales (N pour lymph Node) et l'absence ou la présence de métastases (M) [56]. La classification pTNM est la classification histopathologique, p correspondant à "pathology".

Classification TNM du cancer du sein, 7^{ème} édition 2010, et stades UICC [56]

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

Tumeur Primaire T (Figure 13)

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 $<$ ou $=$ 2 cm dans sa plus grande dimension

- T1mic : micro-invasion \leq 1 mm dans sa plus grande dimension
- T1a : 1 mm $<$ tumeur \leq 5 mm dans sa plus grande dimension
- T1b : 5 mm $<$ tumeur \leq 1 cm dans sa plus grande dimension
- T1c : 1 cm $<$ tumeur \leq 2 cm dans sa plus grande dimension

T2 : 2 cm $<$ tumeur \leq 5 cm dans sa plus grande dimension

T3 : tumeur $>$ 5 cm dans sa plus grande dimension

T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

- 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 cN

Nx : Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)

N0 : Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional

N1 : Ganglions axillaires homolatéraux suspects mobiles

N2 : Ganglions axillaires homolatéraux suspects fixés entre eux ou à d'autres structures, ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires

- N2a : Ganglions axillaires homolatéraux fixés
- N2b : Ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents sans adénopathies axillaires cliniques

N3 : Ganglions sous claviculaires homolatéraux (niveau III axillaire) ou mammaires internes avec présence d'adénopathies axillaires ou ganglions sus-claviculaires présents (avec ou sans la présence de ganglions axillaires ou mammaires internes)

- N3a : Ganglions suspects sous-claviculaires et axillaires homolatéraux
- N3b : Ganglions mammaires internes et ganglions axillaires homolatéraux suspects
- N3c : Ganglions sus-claviculaires homolatéraux suspects

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 immunohistochimique négative (IHC)
- N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires = 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

Classification par stades UICC :

0 :Tis N0 M0

I :T1 N0 M0

II:

IIA : T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0

IIB : T2 N1 M0 ; T3 N0 M0

III:

IIIA : T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0

IIIB : T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0

IIIC : Tous T N3 M0

IV: Tous T Tous N M1

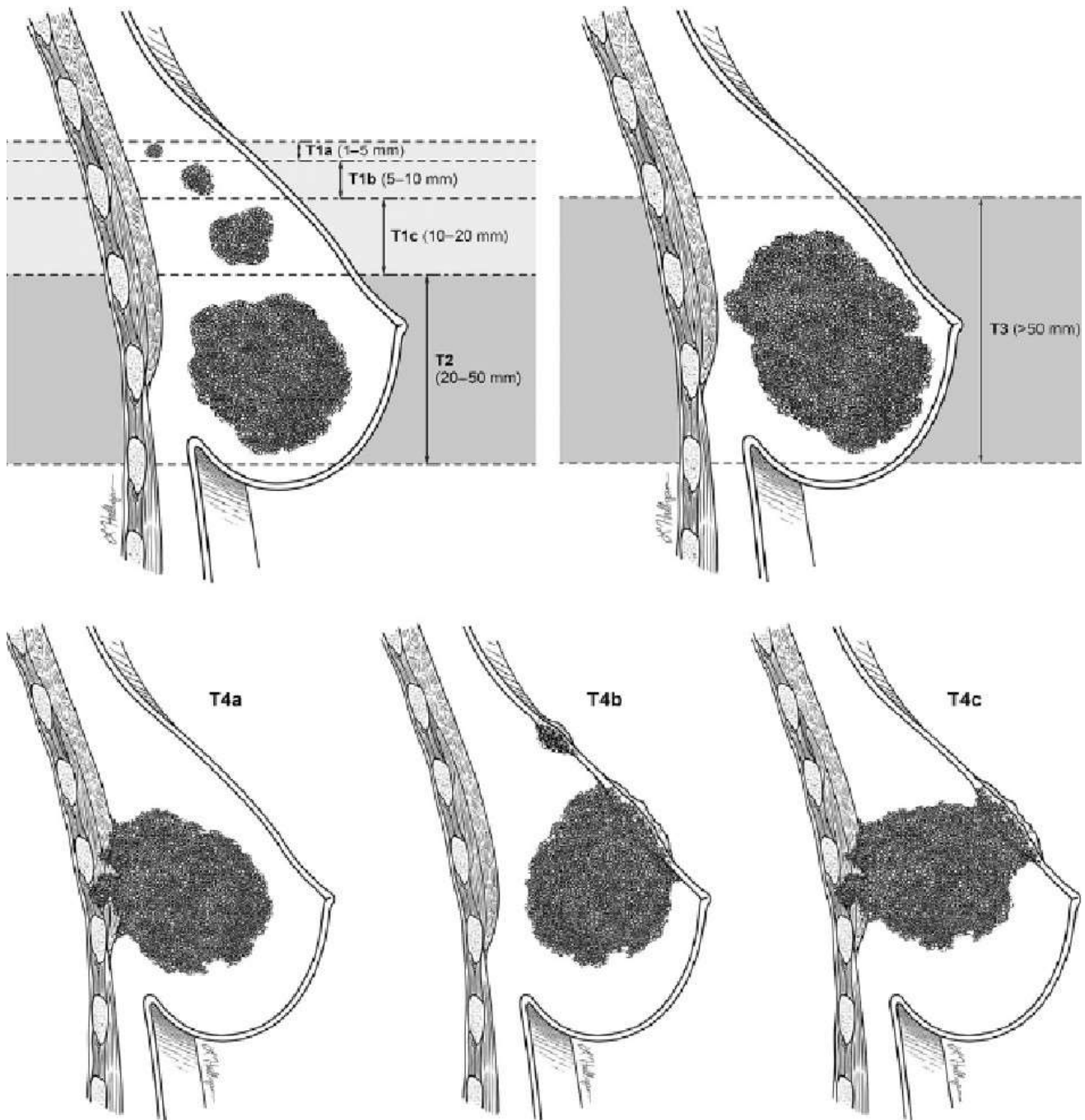


Figure 13 : Tumeur primaire (stade TNM) [57]

2. Etude anatomopathologique :

a. Type histologique :

Le type histologique a une valeur pronostique reconnue. Il est basé sur la morphologie au microscope optique de la tumeur. La classification OMS 2012 distingue une trentaine de types et sous-types histologiques. (Annexe 1) [58].

Les carcinomes canaux infiltrants, actuellement appelés carcinomes infiltrants de type non spécifique, représentent la majorité de ces types, environ 80 % des cas (Figure 14), [59] suivis des carcinomes lobulaires infiltrants qui représentent 5 à 15% de l'ensemble des types histologiques de cancers du sein [60] (Figure 15).

Parmi les formes plus rares, il existe les types tubuleux (2 à 4 %), mucineux (2%), apocrines (1 %) et micropapillaires (1 %).

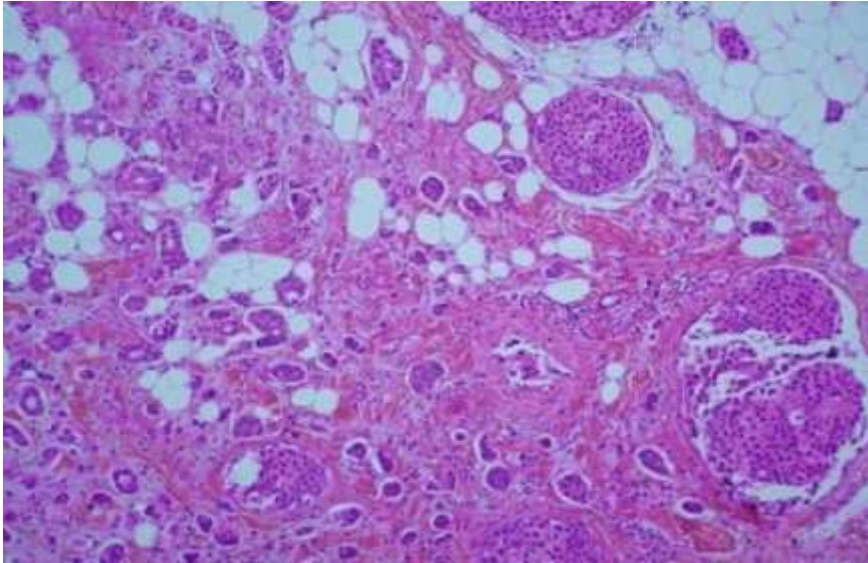


Figure 14 : Carcinome canalaire infiltrant (HES x 50). [61]

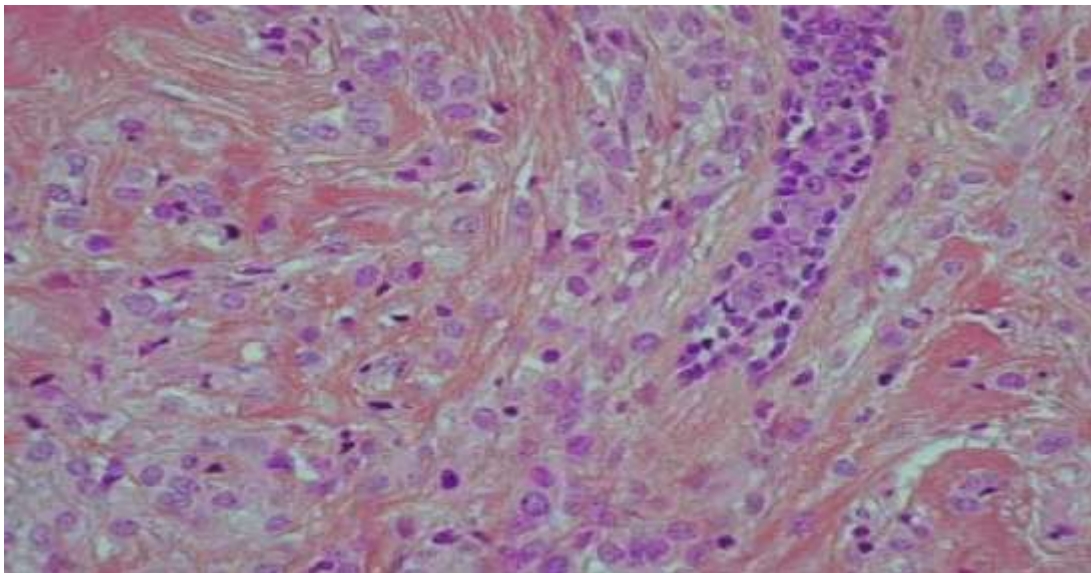


Figure 15 : Carcinome lobulaire infiltrant (HES x 40). [61]

b. Le grade SBR :

Différents systèmes de grading existent, le plus ancien et le plus utilisé étant celui de Scarff Bloom Richardson (SBR) modifié par Elston et Ellis (Grade de Nottingham).

Le grade SBR constitue un facteur pronostique majeur. Il s'applique à tous les carcinomes infiltrants (sauf le carcinome médullaire et le carcinome micro-invasif), permettant de classer les tumeurs en trois grades (I, II et III) en fonction de l'appréciation de 3 facteurs : la formation glandulaire, le pléomorphisme nucléaire et l'index mitotique cotés de 1 à 3.

Les éléments sont successivement additionnés afin d'obtenir le score global. Plus ce score est élevé, plus la tumeur est agressive et plus le pronostic est mauvais [62]. Les cancers de grade I sont mieux différenciés tandis que les cancers de grade III le sont moins. [63]

Grade histopronostique de Scarf f Bloom et Richardson (SBR) modifié par
Elston & Ellis:

Les 3 critères sont cotés en 1, 2 et 3.

- **Architecture (appréciée sur l'ensemble de la tumeur)**
 1. La tumeur comprend majoritairement des tubes (> 75%)
 2. Tumeur partiellement tubulaire (10 – 75%)
 3. Aucun tube ou très peu (< 10%)
- **Atypies cytonucléaires (partie de la tumeur comprenant le plus de pléomorphisme nucléaire)**
 1. Noyaux petits, réguliers et monomorphes
 2. Atypies modérées
 3. Noyaux pléomorphes avec atypies marquées
- **Nombre de mitoses (contingent le plus prolifératif)**

Le nombre de mitoses est compté sur 10 champs consécutifs, au grossissement X400.

 1. ≤ 10 mitoses
 2. $11 \leq$ nombre de mitoses ≤ 20
 3. ≥ 21 mitoses

L'addition des 3 critères permet de déterminer le grade SBR :

Grade I : 3, 4 ou 5 (tumeur bien différenciée)

Grade II : 6 ou 7 (tumeur moyennement différenciée)

Grade III : 8 ou 9 (tumeur peu différenciée) [64]

a. Présence d'embolies tumorales dans les vaisseaux lymphatiques et sanguins (LVI = lymphovascular invasion) :

Les embolies vasculaires sont définies par la présence de cellules tumorales dans les Vaisseaux (sanguins et / ou lymphatiques) situés en périphérie du carcinome invasif (LVI péri tumoraux) [65].

La présence de LVI a été intégrée dans les facteurs pronostiques lors de la conférence de St Gallen en 2005 chez les patientes N0 : en présence de LVI (15%), les patientes sont considérées comme à risque intermédiaire de récurrence, en l'absence de LVI, elles sont considérées comme étant à bas risque de récurrence [66].

La présence de LVI est donc un facteur pronostic indépendant, à la fois du risque de récurrence locale mais également à distance, et est prise en considération pour la décision du traitement adjuvant. [67 ,68 ,69]

La présence, à la fois de LVI et d'un envahissement ganglionnaire, confère un plus mauvais pronostic qu'en présence d'un seul de ces 2 facteurs. [70]

b. Récepteurs hormonaux :

Le statut hormonal de la tumeur est défini par l'expression ou non des récepteurs oestrogéniques et/ou progestéroniques (ER et/ou PR), déterminé par technique immunohistochimique.

▪ **Récepteurs aux œstrogènes :**

Dans les années 1970, les études de Mc Guire et al. ont montré l'importance clinique de la quantification des RO comme facteur pronostique et prédictif du bénéfice de l'hormonothérapie dans le CS. De nombreuses publications ont ensuite confirmé que le pourcentage de cellules tumorales exprimant les RO a une valeur pronostique et prédictive importante : la survie

globale, la survie sans récurrence et la réponse à l'hormonothérapie sont positivement corrélées au taux de RO. [71, 72]

▪ **Récepteurs à la progestérone :**

L'expression des RP est également un élément important dans l'évaluation du CS. Plusieurs études ont confirmé une corrélation positive entre le niveau d'expression des RP et la survie globale, la survie sans récurrence et la réponse à l'hormonothérapie [73, 74, 75] et ceci, indépendamment de l'expression des RO. [75, 76, 77, 78, 79]

c. Statut HER2 :

HER2 appartient à la famille des récepteurs aux facteurs de croissance épidermiques. Il existe un score semi-quantitatif permettant d'évaluer le statut HER2 d'un CS en IHC ; ce score classe le statut HER2 en quatre catégories : 0, 1+, 2+ ou 3+.

S'il est 0 ou 1+ : la recherche est négative, il n'y a pas de surexpression de HER2. S'il est 3+ : le résultat est positif, il y a surexpression de HER2. Lorsque le résultat est IHC 2+, il est incertain. La technique dite d'Hybridation In Situ (HIS) est alors utilisée pour confirmer ou infirmer la surexpression HER2. Le résultat est alors soit négatif (HIS-), soit positif (HIS+). [80]

La surexpression d'HER2, retrouvée dans 10 à 30% des cas, est associée à un mauvais pronostic en termes de survie sans récurrence et de survie globale, indépendamment des autres facteurs pronostiques connus. [81, 82, 83]

HER 2 est également un facteur prédictif de la réponse à des thérapies ciblées notamment au Trastuzumab (anticorps anti-HER2). [84]

d. Ki67 :

Le Ki67 est une protéine nucléaire exprimée durant les phases G1, S, G2 et M du cycle cellulaire mais pas durant la phase de quiescence G0 [85, 86]. Son niveau d'expression peut être évalué par le pourcentage de cellules tumorales marquées par un anticorps anti-Ki67 en IHC. En effet, son niveau d'expression est directement corrélé à l'index mitotique et la prolifération tumorale dans un CS.

Plusieurs études ont validé la valeur pronostique du Ki67 dans le CS avec un pronostic d'autant plus favorable que sa valeur est basse [87, 88]. Par ailleurs, le Ki67, en association avec l'analyse de l'expression des RE, des RP et de HER2, permet de proposer une classification moléculaire des CS en pratique clinique. En effet, Cheang et al. ont montré que le taux de Ki67 était corrélé avec la signature PAM50 et le sous-type moléculaire luminal A (Ki67 bas) ou B (Ki67 élevé) avec un seuil discriminant de 13,25 % [89]. Toutefois, sa valeur prédictive de la réponse à la chimiothérapie (CT) n'est pour autant pas établie. En effet, si en situation néoadjuvante, le Ki67 est positivement corrélé à un taux de réponse clinique ou histologique complète [90, 91], en situation adjuvante, sa valeur prédictive est plus floue. [92, 93]

3. Classification moléculaire du cancer du sein :

En 2000, Perou et al. et Sorlie et al. ont fait l'hypothèse selon laquelle l'analyse systématique du profil d'expression génique dans les CS pourrait permettre d'améliorer la taxonomie des CS [94, 95]. L'idée d'établir une classification moléculaire des CS s'est alors imposée. L'analyse par clustering hiérarchique non supervisé des profils d'expression génomique de nombreuses tumeurs a permis de distinguer quatre principales classes moléculaires de CS : luminal A, luminal B, HER2 enrichi (HER2+) et basal-like.

Ces groupes définis par des profils génomiques avaient la particularité de présenter des caractéristiques différentes en termes d'incidence, de présentation clinique, de pronostic et de réponse au traitement. [95, 96, 97]

Profil Luminal : Il concerne les patientes présentant une réceptivité hormonale et exprimant les cytokératines lumineales 8, 18 et 19 et le gène GATA. Ce gène est impliqué dans le contrôle de la croissance et le maintien de la différenciation des tumeurs RH+. On distingue :

- **Le sous-type luminal A** est défini par des récepteurs aux œstrogènes positifs (RE+) et/ou des récepteurs à la progestérone positifs (RP+), un statut HER2 négatif, et une faible prolifération cellulaire. Ce sont des cancers du sein de bon pronostic, hormono-dépendants, peu proliférants, ne nécessitant souvent pas de chimiothérapie. [98]
- **Le sous-type luminal B** est défini par des RE+ et/ou RP+ mais moins exprimés que dans le sous type luminal A avec une prolifération cellulaire élevée. le pronostic de ces cancers est moins bon que celui des cancers lumineux A. Leur hormonosensibilité est moindre et le Ki67 est souvent plus élevé et Il peut avoir un statut HER2 positif ou négatif [98]. Parmi les tumeurs lumineales B, il faut distinguer les tumeurs HER2+ des tumeurs HER2- sur un plan pronostic et thérapeutique ; les tumeurs lumineales B HER2+ impliquent une chimiothérapie et une thérapie ciblée systématiques. [84]

Le Ki-67 est considéré comme un critère de prise de décision pour différencier entre les tumeurs Luminal A et les tumeurs Luminal B HER2-. Une partie des experts *St. Gallen* (36,4%) exigent un seuil d'au moins 20-29% du Ki-67 pour un carcinome Luminal B, tandis que dans les cancers du sein Luminal A, le seuil Ki-67 est vraisemblablement 10%, même s'il est

impossible de définir un seuil clair. [99]

Le sous-type HER2+ correspond à des tumeurs amplifiant et exprimant fortement le gène HER2 et d'autres gènes dépendants de HER2, avec ou sans expression concomitante des RH. Les tumeurs HER2+ avaient une évolution naturelle agressive avant les thérapies ciblant HER2. Le trastuzumab a amélioré significativement la survie de ces patientes.

Le sous-type basal-like correspond le plus souvent aux CS dits « triple négatif » (RO < 10 %, RP < 10 % et statut HER2 négatif), de haut grade, de mauvais pronostic avec une évolution agressive sans thérapie spécifique à ce jour. Elles sont le plus souvent mutées pour p53 et BRCA1 [100].

L'avènement de cette classification moléculaire et sa forte corrélation avec les caractéristiques clinico-pathologiques ont encouragé le développement de tests génomiques simplifiés dans le but de mieux prédire le pronostic et la sensibilité aux traitements d'un CS à l'échelle individuelle. [84]

III. Diagnostic :

1. Dépistage :

Des études scientifiques menées à l'étranger ont montré que le dépistage fait diminuer de 30% la mortalité par cancer du sein [101]. Il permet de détecter à un stade précoce la maladie permettant un pronostic plus favorable et une meilleure qualité de vie [102].

❖ Palpation :

L'autopalpation en population générale ne semble pas efficace [103–104]. La position des experts est de ne pas préconiser cet examen pour les femmes à risque. En cas de souhait de la patiente, il faut en expliquer les limites et favoriser l'inspection dynamique. La possibilité d'évolution de cette position est faible à négligeable [104].

❖ Mammographie

Une mammographie ou « mastographie » est un examen radiologique du ou des seins. Il permet d'obtenir des images de l'intérieur du sein à l'aide de rayons X et de détecter ainsi certaines anomalies [101]. Cet examen complémentaire est pratiqué chez les femmes suspectes cliniquement et dans le dépistage des femmes asymptomatiques : c'est l'examen paraclinique de référence. Lors de masse palpable, la mammographie permet de détecter des lésions non palpées dans le même sein ou celui opposé. Son utilité pour évaluer la masse palpable est limitée. Les deux clichés de référence par sein sont une face et une oblique externe, ce qui permet de comparer les deux côtés de chaque sein. C'est ce que l'on appelle l'examen mammographique de base [105–101–106].

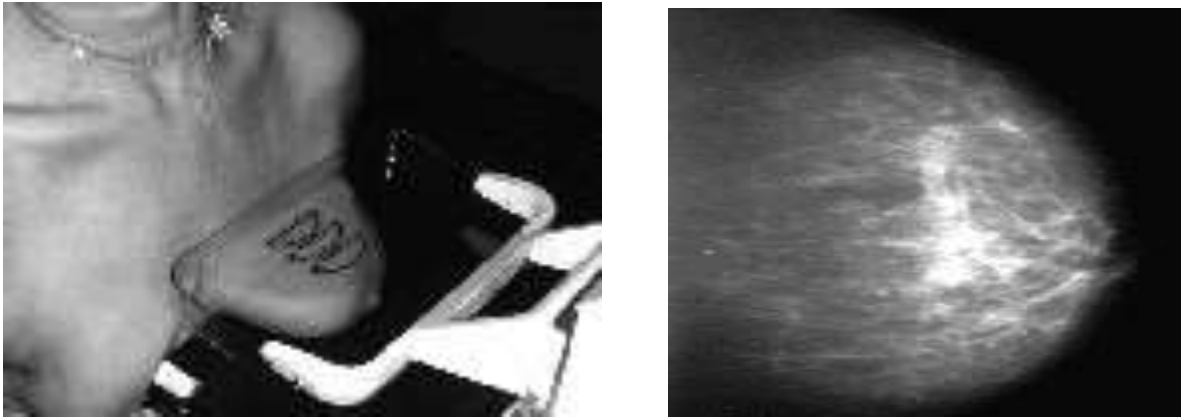


Figure 16: Mammographie : Incidence de face et incidence de profil [101].

Des masses de 2 à 3 mm peuvent être détectées. Les signes de cancer les plus fréquents sont des masses (typiquement denses avec des marges irrégulières ou spiculées), des groupes de microcalcifications, une asymétrie et/ou une modification de l'architecture [106].

La sensibilité de la mammographie dans les études randomisées est comprise entre 68 et 88 % [107–108–109], maximale dans les seins gras mais diminuant dans les seins denses et chez les femmes les plus jeunes et s'apprécie par le taux de cancers d'intervalle [107– 104–109–110–111].

La spécificité de la mammographie est, dans les études randomisées, comprise entre 82 et 93 % [107–109], plus faible lorsque les seins sont denses ou hétérogènes [107].

❖ Echographie

L'objectif d'un test de dépistage du cancer du sein est la réduction de la mortalité par cancer du sein. Seule la mammographie a prouvé son efficacité. Toutefois, sa sensibilité diminue chez les femmes jeunes et les femmes avec des seins denses [107–104–109–110–111].

Plusieurs séries ont analysé l'apport de l'échographie chez les femmes avec des seins denses et non graisseux [104–110–112]. Les cancers détectés uniquement à l'échographie étaient en moyenne de 9 mm, invasifs dans plus de 90 % des cas et N(-). Cependant, l'échographie et la mammographie n'ont pas été réalisées de façon indépendante [110].

L'échographie est un examen non–irradiant, non douloureux, accessible et permet de réaliser des prélèvements percutanés. Pour éviter un nombre élevé de faux–positifs, des critères de qualité technique et d'interprétation doivent être établis et suivis [110].

2. Diagnostic clinique:

a. Circonstances de découverte: [113]

- Mammographie de dépistage
- Autopalpation d'un nodule ou d'une adénopathie axillaire
- Examen médical systématique
- Écoulement mamelonnaire
- Anomalie du mamelon ou de l'aréol
- Signes en faveur de métastases : Douleur osseuse, dyspnée, douleur hépatique, toux.

b. Interrogatoire: [114], [115]

Il recueille :

- L'âge de la patiente
- La date des dernières règles
- Le motif de la consultation : Mastodynie, écoulement mamelonnaire, nodule, inflammation, adénopathie axillaire
- Les antécédents personnels de la patiente :

- La ménarche
- Nombre de grossesses
- Age de la première grossesse
- Contraception
- Allaitement pendant au moins 12 mois
- Ménopause
- Traitement hormonal
- Les antécédents familiaux de la patiente : en particulier notion de cancer du sein, du colon et de l'ovaire chez la famille

c. Examen clinique: [116]

❖ Inspection :

Il faut repérer une ascension du mamelon et de l'aréole, isolée ou associée à une élévation en masse du sein.

On recherche une augmentation globale de volume du sein ou une déformation localisée, également une rétraction cutanée.

L'adhérence de la peau à la tumeur est mieux visible lorsque l'on pince la peau superficiellement par rapport à la tumeur, on obtient alors un aspect dit en «capiton», ou en «peau d'orange», caractéristique des tumeurs malignes.

L'examen du mamelon et l'aréole recherche un œdème aréolaire, une déformation ou une rétraction mamelonnaire, un écoulement sanglant spontané ou provoqué, une ulcération ou une lésion eczématiforme du mamelon (maladie de Paget du sein).

❖ Palpation du sein :

Il faut préciser la taille, la topographie de la tumeur : le côté, la distance par rapport à la plaque aréolo-mammelonnaire et la situation dans le sein à l'intérieur des 5 régions les plus souvent envahies : les 4 quadrants et la région centrale, auxquels s'ajoutent les régions périphériques du sein (prolongement axillaire, région para sternale, sillon sous mammaire).

Un schéma est utile, on y consigne également les dimensions de la tumeur, sa consistance, son caractère limité ou non et la présence d'adhérences.

Au niveau de la peau, on peut également mettre en évidence des nodules de perméation, une infiltration cutanée, une ulcération, un bourgeonnement.

❖ Palpation des aires ganglionnaires :

La palpation des aires ganglionnaires axillaires et sus claviculaires.

Il faut alors en noter le nombre, la mobilité des uns par rapport aux autres ou par rapport aux parois du creux axillaire.

3. Diagnostic paraclinique:

a. Mammographie:

La mammographie est la seule technique dont il a été prouvé que l'usage en dépistage permet une diminution de la mortalité par cancer du sein avec un rapport coût/efficacité acceptable. En effet, elle a une sensibilité de plus de 80 % en gardant une spécificité supérieure à 90 %. Elle est donc la technique validée pour le dépistage organisé du cancer du sein [117]

La mammographie est donc l'examen de référence de dépistage et de diagnostic des lésions du sein. Elle est utilisée dans la prise en charge initiale et la surveillance des cancers du sein. La mammographie est effectuée sur les deux seins lors de la même consultation ; elle comprend deux incidences par sein, l'incidence de face (cranio-caudale) et celle oblique externe. Sur une mammographie de bonne qualité, les deux seins sont sensiblement de la même taille, l'ombre du muscle pectoral apparaît et délimite la glande mammaire dans le plan supérieur.

La mammographie permet de caractériser la tumeur en précisant son aspect radiologique, son diamètre, la présence de calcifications et de détecter d'autres anomalies homo ou controlatérales. L'American College of Radiology (ACR) a créé une classification de référence dans l'interprétation des lésions mammaires suspectes. Elle regroupe les lésions en cinq types : (vpp : valeur prédictive positive)

- ACR1: concerne une mammographie normale, sans aucune anomalie
- ACR2: une « anomalie » typiquement bénigne, ne nécessitant ni surveillance, ni examen complémentaire (VPP = 0 %)
- ACR3 : lésions très probablement bénignes, c'est-à-dire ayant une probabilité de malignité inférieure à 2 % : une surveillance rapprochée est conseillée. Elle dure deux ans. Après deux ans de stabilité, la catégorie finale d'évaluation peut être changée en ACR2 [118]. Si l'anomalie surveillée se modifie de façon péjorative, elle doit être classée ACR4 ou 5 et faire l'objet d'une prise en charge adaptée

- ACR4 : lésions ayant une VPP comprise entre 2 et 95 % d'être maligne. Elles nécessitent une vérification histologique, le plus souvent par biopsie percutanée. Elle est divisée en trois sous- groupes : ACR4a pour une probabilité faible de malignité, ACR4b pour une probabilité intermédiaire de malignité et ACR4c pour un risque élevé de malignité.
- ACR5 : lésions ayant un risque de plus de 95 % d'être maligne. Un diagnostic histologique par biopsie percutanée est recommandé afin de déterminer la stratégie thérapeutique
- ACR6 : Cette classification s'applique aux anomalies dont l'histologie maligne est connue, pour lesquelles un complément d'imagerie est nécessaire : IRM avant et à la fin d'une chimiothérapie néo-adjuvante, surveillance mammographique et/ou échographique sous chimiothérapie afin d'évaluer l'efficacité du traitement et d'anticiper sur la proposition de prise en charge chirurgicale
- ACRO : Cette classification concerne un examen de dépistage nécessitant soit un complément d'imagerie (échographie, clichés supplémentaires), soit une confrontation avec de précédents bilans avant de permettre le classement ACR définitif.

Pour étendre l'utilisation de cette classification à tous les examens mammaires, une autre classification a été développé par le même collègue d'experts, la classification Bi-RADS (Breast Imaging Reporting System and Data System). Il comprend 6 catégories allant du Bi-RADS 0 au BiRADS6 qui se superposent aux regroupements en ACR (de l'ACR 0 à ACR6). [119]

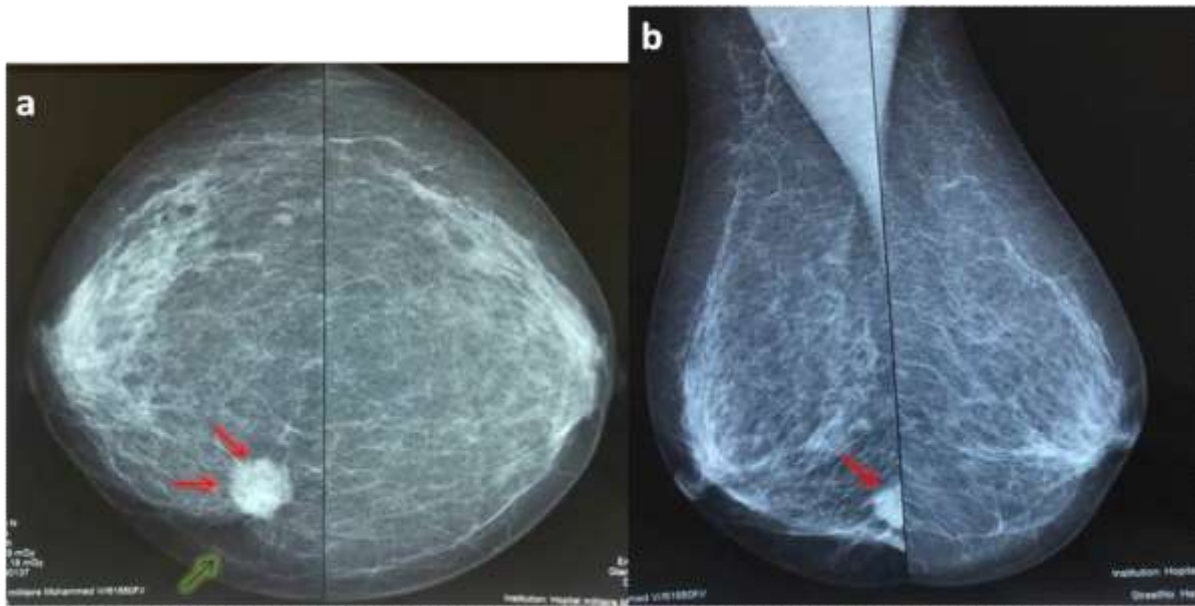


Figure 17 : Mammographie bilatérale

a : incidence de Face, b : incidence oblique externe, opacité du QII du sein droit à contours spiculaires avec rétraction cutanée (peau d'orange), classée ACR 5.

b. Echographie mammaire:

C'est un examen de seconde intention. Ses indications sont la distinction entre les kystes et les masses solides, la caractérisation des masses solides, l'échoguidage des cytoponctions et des biopsies [108-106-120].

Les limites de cet examen sont la détection des microcalcifications, parfois la détection des infiltrations, la distinction entre cancers de petite taille et fibroadénomes, et l'échappement de certains cancers à l'échographie. Il ne permet pas de diagnostic définitif. Parfois des cancers sont détectés par échographie alors que l'examen clinique et la mammographie étaient négatifs.

Son utilité a été démontrée dans les cas suivants : patientes avec des symptômes localisés et un tissu mammaire dense ou une mammographie avec une lésion suspecte ou une mammographie douteuse, patientes avec une anomalie non palpable découverte par mammographie, patientes avec un examen clinique équivoque et une mammographie normale [105–106–120].

c. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'IRM mammaire est un examen de seconde intention réalisé en complément de la mammographie et de l'échographie mammaire. La première indication qui fût validée pour l'IRM était celle de la recherche d'une récurrence locale. Dans ce contexte, sa sensibilité et sa spécificité sont supérieures à 90% [121]. Puis l'IRM a trouvé sa place dans l'évaluation de l'extension locale du cancer du sein. Tous les travaux publiés ont conclu à la supériorité de l'IRM sur l'imagerie standard pour la détection d'une multifocalité ou multicentricité. [122, 123]

Le problème qui se pose est celui des faux positifs par manque de spécificité. En effet, L'IRM a une excellente sensibilité dans le diagnostic de cancer du sein, supérieure à 90 % pour les cancers invasifs. En revanche, la spécificité est moyenne avec des chiffres variant entre 40 et 80 %. [124, 125, 126]

Selon European Society of Breast Cancer Specialist (EUSOMA), son indication chez les patientes candidates à une chimiothérapie néo-adjuvante est l'évaluation de la réponse au traitement [127] :

- Une IRM pré-chimiothérapie néoadjuvante doit être réalisée chez les patientes avec un cancer du sein opérable traité par chimiothérapie néoadjuvante en vérifiant qu'elle ne retarde pas de façon significative la prise en charge thérapeutique.
- Une IRM d'évaluation est recommandée à la fin du traitement [127]

Ses autres indications sont nombreuses: le dépistage des femmes à haut risque de cancer du sein, cancer inflammatoire, cancer lobulaire invasif, dissociation radio-clinique, détection d'une multifocalité ou multicentricité, le bilan d'extension et la surveillance après prothèses à but esthétique ou chirurgie de reconstruction, récurrence d'un cancer du sein traité ... [127]

L'IRM a donc de nombreuses indications mais reste un examen cher et peu disponible, ce qui tend à limiter ses indications.

a. Cytoponction :

Consiste à analyser le prélèvement cellulaire obtenu à l'aide d'une aiguille de petit calibre. Elle a le mérite d'être simple, rapide et peu coûteuse.

Deux techniques sont possibles: Avec aspiration et sans aspiration

Les résultats de la cytoponction sont interprétés en tenant compte des aspects cliniques et de l'imagerie, ils sont sensibles de 66% à 99% et spécifiques de 82% à 99%, des faux positifs et des faux négatifs sont faiblement rapportés. [128]

b. Microbiopsie stéréotaxique:

Les microcalcifications en foyer éventuellement suspectes représentent à l'heure actuelle 85% des images infracliniques dépistées par la mammographie systématique. Ces images étant inaccessibles à la cytologie guidée, des aiguilles de microbiopsie ont été proposées dans les années 90 [129]

- **Technique** : Le prélèvement est fait sous anesthésie locale, une radiographie de ces prélèvements sera effectuée pour vérifier la présence de l'image recherchée.
- **Résultats** : Leur sensibilité varie entre 85% à 95% en terme de diagnostic de cancer si on élimine les prélèvements insuffisants de l'ordre de 10% à 20%

La spécificité des microbiopsies avoisine les 100% et permet donc d'orienter la conduite.

c. Macrobiopsie (mammothome): [130]

Le seul appareillage homologué à l'heure est le mammothome.

- **Technique** : elle est réalisée sous guidage échographique.

L'inconvénient principal est l'inaccessibilité de certaines localisations : prolongement axillaire retro-aréolaire

- **Résultats** : Ils sont fiables en raison de la taille des pièces (qui peuvent atteindre les 1500g).

L'intérêt de la méthode est double :

- Visée diagnostic dans les images ACR3 avec facteur de risque associé du cancer de sein.
- Visée stratégique devant les images ACR 4 et 5 multifocales dans un sein traité ultérieurement permettant un geste opératoire curatif en

un seul temps.

d. Microbiopsie chirurgicale : [130]

Cette technique a l'avantage de ne nécessiter aucun matériel et permet un abord direct à la lésion. Elle est réalisée sous anesthésie générale au bloc opératoire, le chirurgien retire la totalité du tissu de la zone suspecte.

4. Bilan d'extension:

Les éléments cliniques, radiologiques et anatomopathologiques sont colligés par le médecin spécialiste avec l'objectif de déterminer le risque d'extension tumorale à distance.

Une revue de la littérature de séries incluant entre 450 et 15 000 patientes portant sur les localisations secondaires les plus fréquentes du cancer du sein est résumée dans le **Tableau 1** [131, 132, 133, 134, 135, 136]. Cette revue montre que les localisations secondaires osseuses sont les plus fréquentes (3,7 %), suivies des localisations secondaires pulmonaires (1%) puis des localisations secondaires hépatiques (0,9 %). Les localisations secondaires sont le plus souvent uniques (90 %).

Tableau 1 : Principaux sites métastatiques [137]

	<i>n</i>	Métas (%)	Os (%)	Poumon (%)	Foie (%)
Abuzallouf et al., 2007 [15]	785	4,6	3,7	0,8	0,6
Puglisi et al. 2005 [16]	516	8,0	6,3	0,9	0,7
Schneider et al., 2003 [17]	488	3,9	2,7	0,4	1,0
Müller et al., 2008 [5]	466	4,8	2,8	0,9	1,1
Brennan et Houssami, 2012 [7]	14724	–	5,8	2,6	1,5
Müller et al., 2008 [5]	466	5	2,8	0,8	1
Debald et al., 2014 [6]	742	2	1,7	0,6	0,2
Moyenne		4,7	3,7	1,0	0,9

À l'étape du diagnostic de cancer du sein non métastatique, le risque de développer des métastases cérébrales est autour de 5 %. Au stade métastatique, cette incidence est de 9 à 16 %, dont 1,3 % inaugurant la maladie métastatique, pour détecter des métastases cérébrales, l'examen de référence est l'IRM cérébrale. [137]

Le bilan d'extension en imagerie doit être réservé aux patientes à risque de métastase, c'est-à-dire à un stade avancé (III—IV) et doit être adapté aux données cliniques (douleurs osseuses...) et biologiques (perturbation du bilan hépatique)

On peut définir trois types de bilan d'extension : le « conventionnel » composé de la triade radiographie de thorax, échographie hépatique et scintigraphie osseuse, le « moderne » avec le scanner thoraco-abdomino-pelvien et la scintigraphie osseuse, et enfin le « spécial » qui recoure à la TEP-TDM au 18-FDG. [137]

La TEP-TDM est indiquée pour les stades avancés asymptomatiques où la probabilité de métastase est importante. Ainsi, Groheux et al. ont démontré que la TEP avait peu d'impact sur la prise en charge des patientes présentant des cancers du sein peu étendus (stade IIA : 5 %) ; en revanche, le traitement était modifié chez 15 % des stades IIB et 30 % des stades IIIA [138]. L'atteinte ganglionnaire avait un impact important sur le taux de détection des métastases puisqu'il était de 10 % pour les tumeurs T3N1 et de 55 % pour les tumeurs T3N2. La principale limite de la TEP-TDM était, dans cette étude, les petites métastases pulmonaires infracentimétriques qui ne fixaient pas le FDG18 mais qui étaient visibles en TDM.

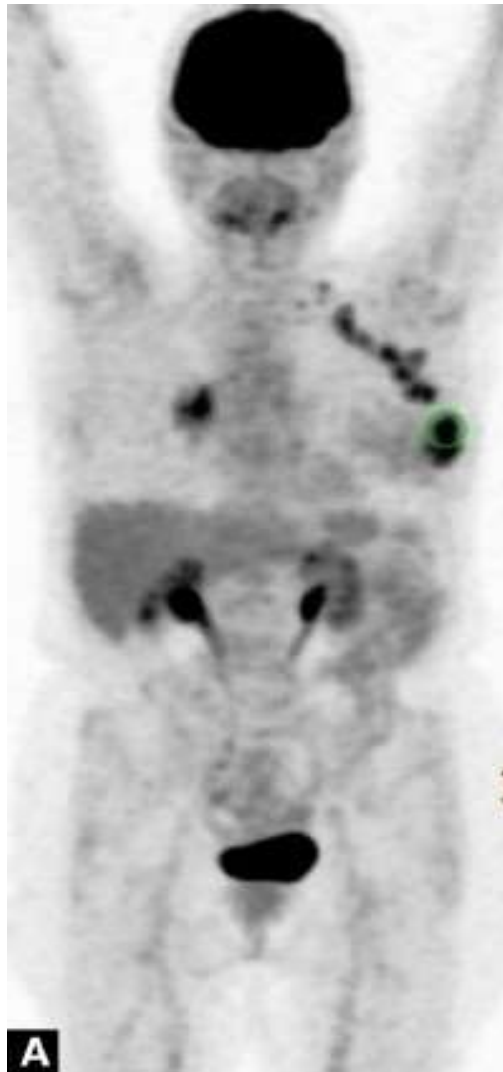


Figure 18 : La TEP-TDM (A) montre la tumeur du sein gauche et met en évidence des adénopathies hypermétaboliques sus- et sous-claviculaires homolatérales, ainsi qu'une masse pulmonaire droite. [137]

IV. Prise en charge thérapeutique du cancer du sein triple négatif:

1. Objectifs du traitement néo-adjuvant :

Le traitement néo-adjuvant est un traitement donné avant une chirurgie curative du sein, généralement donné dans le but de faire diminuer la taille tumorale ou d'obtenir rapidement le contrôle d'une maladie agressive. [139]

Le traitement néo-adjuvant est indiqué devant : [139]

- * Tumeur localement avancée ou cancer inflammatoire
- * Toute situation où un traitement adjuvant serait indiqué
 - Tumeur HER2+
 - Cancer triple négatif
 - Atteinte ganglionnaire
- * Ratio tumeur/sein augmenté

Le traitement néo-adjuvant a pour objectif : [140]

- * Permettre un contrôle local tout en conservant le sein
- * Améliorer la survie
- * Mettre en évidence des facteurs prédictifs de la réponse aux traitements néo-adjuvants

2. Moyens thérapeutiques :

a. Traitement médical :

a-1 – Chimiothérapie néo-adjuvante :

Lorsque la chimiothérapie est proposée avant la chirurgie, on parle de chimiothérapie néo-adjuvante : elle a pour but de réduire la taille d'une tumeur trop volumineuse pour être opérée d'emblée ou pour permettre une chirurgie conservatrice. Elle peut également être prescrite en cas de tumeur

inflammatoire. [141]

La prise en charge néo–adjuvante dans le cancer du sein triple négatif est basée sur une chimiothérapie néo–adjuvante dont le traitement de référence est une association des anthracyclines et des taxanes.

❖ Les anthracyclines :

Les anthracyclines sont fréquemment utilisées dans les protocoles de chimiothérapie pour la prise en charge du cancer du sein.

Les anthracyclines forment des liaisons avec l'ADN, s'insérant entre les deux brins d'ADN, inhibant ainsi la synthèse d'ADN et d'ARN. Il s'agit d'inhibiteurs de la topoisomérase II, qui est une enzyme impliquée dans la régulation du degré de super– enroulement de l'ADN. Cette enzyme coupe les deux brins puis les « recolle » pour permettre le désenroulement. [142]

Selon les protocoles, différentes anthracyclines peuvent être utilisées. Lors du protocole FEC il s'agit de l'Epirubicine tandis que dans le protocole FAC intègre la Doxorubicine.

L'utilisation des anthracyclines dans la prise en charge du cancer du sein a fait son apparition dans les années 80. Il a été montré que l'utilisation de ces dernières permet une réduction du risque de rechute de 11.2% ($p < 0.00001$) et une diminution du risque de décès de 16% ($p < 0.00001$) par rapport à l'ancien protocole utilisé, le CMF associant cyclophosphamide, methotrexate et 5–fluoro–uracile. [143]

Le principal effet indésirable des anthracyclines est leur toxicité cardiaque. Plusieurs mécanismes sont susceptibles d'expliquer cette cardiotoxicité. On retrouve notamment la production *in situ* d'espèces radicalaires oxygénées, la déficience des cellules cardiaques en système d'épuration de ces radicaux libres oxygénés, ainsi que la production d'ions

ferriques.

Cette toxicité cardiaque est moins importante pour les anthracyclines liposomales ou l'épirubicine, et elle peut être réduite par l'administration de dexrazoxane. En effet, le dexrazoxane permet de libérer l'anthracycline de son complexe ferrique, ainsi l'anthracycline devient éliminable. De plus, le dexrazoxane possède une activité complémentaire inhibitrice sur le cycle catalytique de la topo-isomérase II.

Les anthracyclines sont à l'origine d'autres effets secondaires tels que les nausées et les vomissements, les mucites, les diarrhées, l'alopécie (moins fréquente avec l'épirubicine) ainsi que le syndrome main-pied fréquent avec la doxorubicine. [142]

❖ Les taxanes :

Les taxanes sont des alcaloïdes de l'If. Ils agissent en inhibant la dépolymérisation de la tubuline et bloquent ainsi les cellules en mitose. Les taxanes empêchent donc le raccourcissement des microtubules. Les microtubules sont des éléments du cytosquelette permettant la migration des chromosomes. Cela conduit donc à la mort cellulaire.

Les différents effets indésirables fréquents sont l'alopécie, la mucite, la neutropénie, et la majoration de la toxicité cardiaque des anthracyclines.

Les deux molécules fréquemment utilisées sont le paclitaxel et le docétaxel. Le paclitaxel est utilisé à la posologie de 80mg/m² de façon hebdomadaire et le docétaxel à la posologie de 100mg/m².

La méta-analyse de De Laurentiis et de ses collaborateurs a mis en évidence que l'utilisation des taxanes apporte un bénéfice au niveau de la survie sans récurrence (SSR) de 5% et de la survie globale de 3%. [143]

❖ **Protocoles de traitement du cancer du sein en néo-adjuvant :*

En situation néo-adjuvante, le nombre de cycles est de 6 à 8 cycles, comportant un traitement séquentiel anthracyclines/Taxanes, il peut être à base de :

Tableau 2 : Protocoles de traitement du cancer du sein en néo-adjuvant

Protocole	Médicament et posologie
3-4 cycles de FEC + 3-4 cycles de <i>Docetaxel</i> (tous les 21 j)	- <i>Epirubicine</i> 100mg/m ² . - <i>5Fluorouracile</i> 500mg/m ² . - <i>Cyclophosphamide</i> 500mg/m ² . - <i>Docetaxel</i> 100mg/m ² .
4 cycles de l'AC 60 (tous les 21 j) + 12 <i>Paclitaxel</i> hebdomadaire	- <i>Doxorubicine</i> 60mg/m ² . - <i>Cyclophosphamide</i> 600 mg/m ² . - <i>Paclitaxel</i> 80mg/m ² .
4 cycles de l'AC 60 (tous les 21 j) + 4 cycles de <i>Docetaxel</i> (tous les 21 j)	- <i>Doxorubicine</i> 60mg/m ² . - <i>Cyclophosphamide</i> 600 mg/m ² . - <i>Docetaxel</i> 100mg/m ² .

a-2- Immunothérapie: [144]

Les immunothérapies représentent un réel espoir pour nombre de patients touchés par le cancer. Malheureusement, leurs indications sont limitées pour l'heure aux malades en phase métastatique ou en rechute. Cela pourrait bientôt changer au vu des résultats de KEYNOTE-522 présentés aujourd'hui à l'ESMO.

Cette étude concerne les femmes touchées par un cancer du sein localisé - ne présentant pas de métastases - triple négatif. Ce cancer n'exprime ni les récepteurs aux hormones (œstrogène et progestérone), ni HER2, un récepteur qui favorise la croissance des tumeurs. Il n'est donc sensible ni aux hormonothérapies qui bloquent l'action des hormones, ni à l'herceptin qui cible le HER2. Le cancer triple négatif, qui représente 15 à 20% des cancers du sein, est pour ces raisons l'un des cancers du sein les plus difficiles à soigner avec un taux élevé de récurrences. Le traitement standard actuel prévoit de traiter les patientes par chimiothérapie avant de retirer la tumeur par chirurgie.

L'essai clinique de phase III a inclus 1 174 femmes. Les patientes du groupe traité ont reçu, avant leur chirurgie, une chimiothérapie néo-adjuvante combinée au pembrolizumab, un anticorps dirigé contre le marqueur PD. Puis, après la chirurgie, le pembrolizumab leur a été à nouveau administré en traitement adjuvant. Les patientes du groupe contrôle ont été traitées par une chimiothérapie néo-adjuvante classique suivie d'une chirurgie et ont reçu un placebo pendant la phase adjuvante.

Une augmentation des chances de faire disparaître la tumeur

Les analyses à 15 mois montrent que le pembrolizumab améliore nettement la réponse pathologique complète (ou pCR) : chez 64,8% des malades traitées par pembrolizumab, la tumeur a totalement disparue ; chez 51,2% des malades du groupe contrôle. Cette différence de 13,6% représente un bénéfice clinique significatif.

Dans l'attente des résultats sur les rechutes et les effets indésirables

Les résultats concernant les risques de rechute, même s'ils sont prometteurs, sont encore trop préliminaires pour conclure. Ces données seront déterminantes pour décider les autorités de santé à accorder une autorisation accélérée à cette immunothérapie, même si des méta–analyses ont démontré qu'il existait une forte corrélation entre la pCR et la diminution des récidives.

Une autre question reste en suspens : celle des effets indésirables liés à l'immunothérapie. Certains sont permanents comme l'hypothyroïdisme ou le diabète. Il faudra donc bien peser l'intérêt de donner un traitement pouvant causer des toxicités irréversibles à des malades qu'on peut potentiellement guérir autrement.

Le message de cette étude reste toutefois positif. Elle montre pour la première fois que l'immunothérapie pourrait être bénéfique dans les cancers du sein précoces.

a–3– Evaluation de la réponse à la Chimiothérapie néo– adjuvante :

❖ Réponse clinique :

En cours de chimiothérapie néo–adjuvante, l'évaluation de la réponse thérapeutique au niveau de la tumeur mammaire et des adénopathies est fondamentale pour s'assurer de l'efficacité du protocole de chimiothérapie. L'examen clinique évaluera la régression de la taille tumorale et des adénopathies ainsi que des signes inflammatoires en cas de tumeur inflammatoire. En effet, la réponse clinique et la réponse radiologique seront des éléments déterminants pour décider du type de chirurgie à l'issue de la chimiothérapie en cas de tumeur non inflammatoire (traitement conservateur ou mastectomie). En revanche, l'examen clinique n'est pas un examen très performant en ce qui concerne la prédiction de la réponse complète histologique qui est généralement surestimée cliniquement [145, 146, 147, 148], même si certaines études rapportent des résultats assez proches [141].

❖ Réponse en imagerie :

L'imagerie a une place centrale dans le suivi des cancers du sein sous traitement(s) afin d'évaluer la réponse thérapeutique, de dépister les patientes non répondeuses versus répondeuses, et d'essayer de prédire la réponse histologique complète après chirurgie et ce, le plus précocement possible après l'initiation du traitement. Cette évaluation repose sur l'analyse comparative des examens d'imagerie, classiquement avant, à mi-course et en fin de chimiothérapie. Ce rythme de surveillance peut être modifié en cas de suspicion clinique de progression tumorale.

Une évaluation précoce du volume tumoral résiduel pendant la chimiothérapie est donc utile pour aider le clinicien à décider de la poursuite du traitement en cas d'efficacité avérée ou d'une modification de ce dernier dans le cas contraire. Une évaluation précise du volume tumoral résiduel après la chimiothérapie est également indispensable pour aider le chirurgien à choisir entre une mastectomie et un geste moins agressif. L'évaluation de la réponse tumorale a également une valeur pronostic majeure. Une réponse complète après chimiothérapie est un facteur de bon pronostic pour la survie globale et la survie sans récurrence. [141]

❖ L'IRM :

L'IRM permet de prédire précocement (1er ou 2e cycle) la réponse au traitement et d'adapter théoriquement le traitement [149]. L'observation d'une très bonne réponse en cours de traitement, permet de décider de poser un clip au sein de la tumeur avant qu'elle ne soit plus visible afin de permettre au chirurgien de retrouver et de retirer le lit tumoral dans de bonnes conditions carcinologiques.

À la fin de la chimiothérapie, l'IRM joue donc un rôle important dans le choix en RCP de la stratégie thérapeutique en particulier chirurgicale. Le volume résiduel déterminé en IRM serait mieux corrélé aux données de l'anatomopathologie ($r = 0,65- 0,98$) que celui obtenu en mammographie ou en échographie. L'IRM permet de distinguer les masses unifocales rétrécissant sous traitement, excellentes candidates à une tumorectomie, et les tumeurs répondant sous la forme de masses résiduelles multiples pour lesquelles la mastectomie est recommandée. [141]

Cependant les performances de l'IRM ne sont pas parfaites et une IRM normale ne permet pas d'exclure une tumeur résiduelle [149]. Les sous- et surestimations sont estimés de 2 à 23 % et de 6 à 26 % respectivement. Le risque de sous-estimation des tumeurs résiduelles serait plus important pour les non-masses que pour les masses. L'imagerie fonctionnelle trouverait ici de bonnes indications en améliorant les performances de l'IRM pour déterminer précocement la réponse au traitement et pour évaluer en fin de chimiothérapie néo-adjuvante le volume résiduel. Les modifications des paramètres microcirculatoires précèdent les modifications morphologiques et seraient même plus sensibles et plus spécifiques. La microcirculation tumorale commencerait à se normaliser dès la 6e semaine de traitement chez les patientes présentant une bonne réponse histologique après la chirurgie. Une diminution d'au moins 50 % de la perméabilité des capillaires, du volume sanguin intratumoral et de la perfusion tissulaire serait en faveur d'une bonne réponse. À l'inverse, chez les patientes non répondeuses, ces paramètres tendent à augmenter. En revanche, les modifications de taille enregistrées en IRM à la 6e semaine ne permettent pas de distinguer les patients répondeurs des patients non répondeurs.

La perméabilité capillaire serait le meilleur paramètre fonctionnel pour prédire une mauvaise réponse avec une sensibilité de 90 à 94 % et une spécificité de 80–83 %. Néanmoins, ces études portent sur un petit nombre de patientes et des résultats avec des effectifs plus importants sont attendus.

Le risque de sous-estimation dépendrait également du traitement et serait plus élevé avec des chimiothérapies contenant des taxanes ou du bévacizumab qui réduisent la vascularisation tumorale avant de réduire le volume tumoral. Enfin, le risque de résection incomplète suivi de mastectomie serait plus important pour les carcinomes lobulaires (50 %) que pour les carcinomes canaux infiltrants (3 %). [141]

❖ Réponse histologique :

Evoquer l'évaluation de la réponse à la CNA implique le clinicien, le radiologue, mais également le pathologiste. Les études macroscopique et microscopique permettent de déterminer :

- La chimiosensibilité de la tumeur ;
- La qualité de l'exérèse en cas de chirurgie conservatrice.

En effet, le pathologiste doit avoir accès aux renseignements cliniques pertinents: type de CNA, multifocalité, localisation initiale de la tumeur dans le sein, présence ou non d'un repère métallique dans la tumeur... Ces renseignements le guideront aussi bien pour l'étude macroscopique que microscopique.

Sur les pièces opératoires (mastectomie partielle ou totale), le pathologiste recherche soit une zone tumorale persistante, soit une zone fibreuse d'allure cicatricielle associée ou non à un repère métallique si celui-ci a été posé.

L'échantillonnage de ces zones doit être le plus exhaustif possible ainsi que les prélèvements sur les berges en cas de chirurgie partielle, afin d'obtenir la vision la plus complète de la réponse thérapeutique. De même, les ganglions axillaires sont examinés en totalité. [150]

D'un point de vue microscopique, la réponse thérapeutique peut être partielle ou totale. Les réponses partielles se présentent soit sous une forme tumorale unique, soit sous une forme fragmentée avec « interposition » de tissu sain entre les amas tumoraux, soit sous forme de cellules carcinomateuses isolées, dissociées, mieux visibles grâce à une étude immunohistochimique pancytokératine. La réponse complète est caractérisée par une fibrose lâche, ponctuée de quelques éléments inflammatoires, macrophages ou histiocytes pigmentés d'hémosidérine, sans cellules carcinomateuses isolées

En cas de chirurgie partielle, il est nécessaire de pouvoir préciser l'état des berges, la présence ou non d'une marge saine entre le reliquat tumoral et la berge chirurgicale et de la quantifier.

Les ganglions axillaires seront analysés un par un à la recherche d'une éventuelle métastase ou cicatrice post-thérapeutique. [150]

Pour évaluer la réponse thérapeutique et standardiser les comptes rendus des pathologistes, différents systèmes de grading sont utilisés intégrant ces différents paramètres. Aucun de ces systèmes de grading n'est parfait. Il est recommandé d'en utiliser deux, les plus fréquemment choisis en France sont les grading de Chevallier et Sataloff:

- Le grading de Chevallier et al. [151], en quatre catégories, s'intéresse à la tumeur mammaire et aux ganglions dans le même grade (tableau 3) ;
- le grading de Sataloff et al. [152] prend en compte d'une part la tumeur mammaire (quatre groupes), et d'autre part les ganglions (quatre groupes) (tableau 4).

Tableau 3: le Grading de Chevallier. [151]

G 1	Absence de toute cellule tumorale dans le sein et les ganglions
G 2	Présence d'un carcinome <i>in situ</i> dans le sein, et absence de métastase ganglionnaire
G 3	Présence de cellules carcinomateuses résiduelles avec altérations stromales comme de la fibrose ou sclérose
G 4	Peu ou pas de modifications de l'apparence de la tumeur

Tableau 4: le Grading de Sataloff [152]

	Tumeur		Ganglion
T-A	Effet thérapeutique total ou presque total	N-A	Évidence d'un effet thérapeutique, pas de maladie résiduelle
T-B	Effet thérapeutique > 50 % mais pas total	N-B	Pas de métastase ou d'effet thérapeutique
T-C	Moins de 50 % d'effet thérapeutique	N-C	Évidence d'un effet thérapeutique, mais métastase axillaire toujours présente
T-D	Pas d'effet thérapeutique	N-D	Métastase toujours présente, viable sans effet thérapeutique

La comparaison de l'utilisation de ces deux classifications [153] montre que pour la survie globale et survie sans récurrence, il y a une différence significative entre le groupe de patientes pCR (Ch 1+2, SA) et le groupe de patientes non pCR, que les tumeurs présentant des modifications post chimiothérapie ont un meilleur pronostic que les tumeurs non modifiées, et qu'une réponse histologique complète au niveau des ganglions est associée à un meilleur pronostic.

Cependant, la notion de la réponse pathologique complète (pCR) comme un paramètre prédictif de SSR et de SG reste discutée. Le clinicien doit être prudent dans les propos qu'il tient à sa patiente. Une méta-analyse de sept essais néo-adjuvants allemands ($n = 6\ 377$ patientes) montre que l'impact pronostique de la pCR sur la SSR et la SG varie en fonction des sous-groupes immunohistochimiques [154]. Il est net et très fort pour les tumeurs triple-négatives (TTN) et HER2 +/ RH- (*a fortiori*, si du trastuzumab a été délivré), non significatif pour les tumeurs dites luminales B HER2 + (avec ou sans trastuzumab), et moins important pour les tumeurs dites luminales B HER2-. [150]

a-4- Chimiothérapie post néo-adjuvante :

❖ Capécitabine (Xeloda) : [155]

La capécitabine (Xeloda®) est un antimétabolite oral et promédicament du 5-fluoro-uracil, analogue des bases pyrimidiques. Il exerce plusieurs effets antimétabolites. En effet, il inhibe la thymidilate-synthétase, en se liant à celle-ci, bloquant la méthylation de l'uracile en thymine, inhibant ainsi la synthèse de l'ADN. De plus, il va être phosphorylé en triphosphate et incorporé à la place de l'uracile dans les ARNs, entraînant des erreurs de lecture du code génétique, conduisant à la production de coenzymes inefficaces et de ribosomes immatures.

Les investigateurs de CREATE-X (Capecitabine for Residual Cancer as Adjuvant Therapy) ont concentré leurs efforts sur les patientes atteintes d'un cancer du sein négatif au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) qui ne répond pas complètement à la chimiothérapie néo-adjuvante standard, qui présentent un risque élevé de rechute et pour lesquelles il n'existe pas de protocole de chimiothérapie adjuvante établi.

L'étude de phase III a recruté 887 femmes japonaises et sud-coréennes présentant une maladie invasive résiduelle après une chimiothérapie néo-adjuvante avec une anthracycline, un taxane ou les deux, et les a assignées au hasard pour recevoir un traitement postopératoire standard avec ou sans capécitabine 1250 mg / m² deux fois par jour, administré des jours 1 à 14 de chaque cycle de 3 semaines pour un maximum de huit cycles.

Une proportion plus élevée des 443 participants ayant reçu de la capécitabine est restée indemne de maladie à 5 ans que leurs 444 homologues du groupe témoin, avec des taux de 74,1% et 67,6%, respectivement, et un rapport de risque (HR) significatif pour la récurrence, le deuxième cancer ou décès de 0,70, en faveur de la

capécitabine.

La survie globale a été étendue de la même manière dans le groupe capécitabine par rapport au groupe témoin, avec des taux correspondants à 5 ans de 89,2% et 83,6% et un HR significativement réduit pour le décès de 0,59.

L'avantage conféré par le traitement adjuvant par capécitabine était «particulièrement notable» chez les femmes atteintes de la maladie triple négative, avec des HR pour la survie sans maladie et la survie globale de 0,58 et 0,52, respectivement .

En revanche, bien que les patients atteints d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs aient eu tendance à tirer un bénéfice sans maladie et pour la survie globale de la capécitabine, avec des HR respectifs de 0,81 et 0,73, l'amélioration n'était pas statistiquement significative par rapport au groupe témoin.

Le profil de toxicité de la capécitabine était conforme aux attentes, le syndrome main-pied étant l'événement indésirable le plus fréquent de tout grade ou de grade 3 ou pire, ressenti respectivement par 73,4% et 11,1% des femmes traitées par capécitabine.

D'autres effets indésirables d'au moins grade 3 dans le bras de traitement par capécitabine étaient la neutropénie, la diarrhée, la leucopénie et la fatigue, survenant respectivement chez 6,3%, 2,9%, 1,6% et 1,1% des patients.

Les résultats de cet essai suggèrent donc que le traitement adjuvant par capécitabine prolonge la survie sans maladie et la survie globale des patientes atteintes d'un cancer du sein négatif au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) qui ne répond pas complètement à la chimiothérapie néo-adjuvante standard

Les auteurs de cette étude concluent donc que avec une modification appropriée de la dose ou du calendrier pour gérer les effets toxiques de la capécitabine, les résultats de notre essai devraient être applicables aux patients des pays occidentaux.

b. Traitement chirurgical :

La chirurgie est le traitement le plus anciennement utilisé pour soigner les cancers du sein. C'est un traitement standard.

La chirurgie du cancer du sein a quatre objectifs : [156]

- ❖ Confirmer le diagnostic et préciser le stade d'évolution du cancer, notamment examiner si les ganglions ont été atteints par des cellules cancéreuses
- ❖ Enlever la tumeur;
- ❖ Prélever et examiner certains ganglions ;
- ❖ Conserver ou restaurer la taille et la forme du sein après l'ablation de la tumeur ou de la totalité du sein.

La chirurgie présente plusieurs intérêts en thérapie locale (exérèse) et dans la reconstitution mammaire (implants) [157–158].

Il existe deux types de chirurgie : la chirurgie conservatrice et la mastectomie (chirurgie radicale). Dans un grand nombre de cas, l'ablation totale du sein peut être évitée.

Tumorectomie : il s'agit d'une ablation partielle du sein, le chirurgien enlève largement la tumeur en conservant le reste de la glande mammaire, ce type d'intervention permet d'obtenir un résultat esthétique qui respecte le volume et le gable du sein grâce à un remodelage de la glande ; on parle alors de chirurgie conservatrice ou tumorectomie [159–157–160].

Pour une tumeur palpable, le chirurgien pratique une tumorectomie passant à distance de la tumeur et emportant une collecte de tissu sain périphérique (marges saines).

Pour une tumeur non palpable (infra clinique), il s'agit d'une zonectomie nécessitant un repérage par mammographie ou échographie réalisée par le radiologue [160].

La mastectomie quant à elle est nécessaire lors de tumeur trop volumineuse pour être retirée en conservant le sein, ou lors de tumeur multifocale, inflammatoire ou encore « mal située », sa réalisation n'est pas liée à la gravité de la maladie mais à la nature, la taille ou la situation du cancer du sein. [159–157–160].

L'objectif à atteindre est une marge de tissu sain de 2 mm au moins en cas de carcinome infiltrant (canaire ou lobulaire) et de 5 mm en cas de carcinome in situ. Les décisions de reprise chirurgicale des cas limites seront discutées lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire [157]. L'exérèse de la peau en regard de la tumeur n'est indispensable que s'il existe un envahissement cutané [157].

Les cancers infiltrants peuvent se propager vers les ganglions lymphatiques. Les ganglions susceptibles d'être atteints, dans un cancer du sein, sont principalement situés au niveau de l'aisselle. Ils sont appelés des ganglions axillaires. Afin de mieux préciser l'extension du cancer et de définir la nature du traitement complémentaire, deux types de prélèvement sont prélevés et analysés :

- Le curage axillaire.
- Le prélèvement du ganglion sentinelle.

Le curage axillaire est une ablation d'une partie de la chaîne ganglionnaire située dans l'aisselle du côté du sein atteint [157]. Au cours de l'intervention, avant l'ablation de la tumeur, des ganglions de l'aisselle sont retirés au moyen d'une petite incision, puis analysés pour apprécier si la tumeur est strictement limitée à la glande mammaire ou si, au contraire, ce cancer a commencé à essaimer. En effet, le creux axillaire est le site de drainage préférentiel du cancer du sein des quadrants externes [157]. Ce curage axillaire n'étant cependant pas dépourvu d'inconvénients postopératoires, il n'est plus réalisé systématiquement. En effet, il entraîne fréquemment des problèmes de drainage lymphatique du bras du côté opéré, se traduisant par un lymphœdème ou « gros bras » [159–157–161–162]. Pour limiter cette complication et ses conséquences, dans certaines conditions (petite tumeur, sans ganglion palpable) le chirurgien peut proposer de repérer le(s) premier(s) ganglion(s) qui draine(nt) la région de la tumeur par un examen préalable (technique du bleu, isotopes) et l'ablation de ce(s) seul(s) ganglion(s). Si on retrouve des cellules cancéreuses dans ce ganglion, on complétera le curage axillaire ; si au contraire ce(s) ganglion(s) n'est (sont) pas envahi(s) par des cellules cancéreuses, le curage axillaire ne sera pas nécessaire. Cette technique est celle du ganglion sentinelle [159–157–161–162].

Le prélèvement du ganglion sentinelle consiste en le prélèvement du premier relai ganglionnaire de l'aisselle qui compte généralement un à trois ganglions.

Les complications de la chirurgie sont des hématomes, des infections, des douleurs, des séquelles esthétiques et s'il a été pratiqué, celles du curage axillaire (lymphœdème ou gros bras, engourdissement, sensation de brûlure persistante, limitation des mouvements de l'épaule). Ces effets secondaires peuvent être prévenus par la surveillance clinique des patientes [159].

c. Radiothérapie :

Depuis l'avènement des rayons X à la fin du XIX^{ème} siècle, la radiothérapie est devenue une thérapeutique fondamentale dans la lutte contre le cancer.

Comme la chirurgie, la radiothérapie est un moyen thérapeutique locorégional parfois général (radiothérapie métabolique) visant à contrôler l'évolution tumorale locorégionale, et ainsi à augmenter la survie sans récurrence. Le risque de récurrence locale et régionale en sera alors diminué grâce aux effets biologiques des radiations ionisantes entraînant une coupure sur les brins d'ADN et la mort retardée des cellules tumorales [157-163-164-165-166].

Les indications de la radiothérapie dépendent de la présence d'une atteinte ganglionnaire axillaire et de l'acte chirurgical (conservateur ou non) qui aura été pratiqué [157]. Dans les cas inopérables, elle est parfois utilisée après une chimiothérapie en traitement palliatif [164]. Actuellement la radiothérapie est effectuée après la chimiothérapie adjuvante. Le but est de diminuer le développement métastatique avant celui des récurrences locales [164].

Le choix de la technique d'irradiation, la dose, le fractionnement, les dimensions du champ sont en fonction de la tolérance des tissus normaux et de la clinique. La dose optimale et le fractionnement ne font souvent pas l'objet de consensus. Des études sont nécessaires intégrant les principes de radiobiologie, contrôle tumoral, évaluation antalgique validée, consommation d'antalgiques, facteurs pronostiques afin de déterminer les protocoles thérapeutiques les plus efficaces [167].

La radiothérapie peut conduire à des effets secondaires aigus et/ou chroniques au niveau des organes de voisinage à risque, comme le cœur, les poumons, le plexus brachial, la moelle... [168,169]. D'un point de vue physiopathologique, les effets secondaires immédiats sont dus au blocage de la division cellulaire de tous les tissus à renouvellement rapide, et les effets secondaires tardifs sont principalement liés à une atteinte des microvaisseaux, responsables de télangiectasies, d'une fibrose voire d'une nécrose. Il faut préciser que les doses maximales de tolérance des différents tissus sont bien connues et que la haute technicité actuelle permet de rendre exceptionnels les dépassements de doses dans les tissus sains [167].

Les effets secondaires de la radiothérapie sont à type d'épithélite, de brûlures cutanées. Ils peuvent être prévenus par des précautions particulières [159].

3. Indications :

TOUTE DECISION THERAPEUTIQUE DOIT ETRE PRISE EN COURS DE REUNION DE
CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE (RCP)

a. Indications de la chimiothérapie :

a-1 – Indications de la chimiothérapie néo-adjuvante : [170, 171,172]

La chimiothérapie néo-adjuvante est indiquée devant :

- Les cancers du sein localement avancés ou inflammatoires (T4 et/ou N2-3) quelque soit la classe moléculaire.
- les tumeurs triple négatives : Stade II ou III dans une stratégie pronostic et non de conservation mammaire (évaluer la pCR et proposer un traitement de rattrapage): Option préférée ESMO 2018 et saint gallen 2019 [173,170].

a-2– Indications de la chimiothérapie post néo-adjuvante : [174]

La chimiothérapie post néo-adjuvante (la capécitabine) est indiquée devant :

- Cancer du sein triple négatif non métastatique
- Après CNA et chirurgie
- Si résidu tumoral :
 - >10mm : non contesté
 - <10mm : discuté

b. Indications chirurgicales :

b-1 – Indications de la chirurgie conservatrice:

Les indications initiales du traitement conservateur étaient limitées aux tumeurs de moins de 3 cm, unifocales, non inflammatoires. Actuellement, l'utilisation de traitements préopératoires (chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie)

permet d'étendre les indications du traitement conservateur à des tumeurs plus volumineuses (jusqu'à 5cm) [175], en tenant compte des marges d'exérèse, chez une patiente ne présentant pas de contre-indication à la radiothérapie postopératoire. [176]

b-2- Indications de la chirurgie radicale:

Les tumeurs multicentriques situées dans des quadrants distincts, les lésions de carcinome canalaire in situ étendu, les carcinomes infiltrants évolués (> T3), les tumeurs volumineuses persistantes après traitement néo-adjuvant, les cancers inflammatoires préalablement traités par chimiothérapie néo-adjuvante et le choix de la patiente représentent les principales indications, en plus de la récurrence locale homolatérale. Les cas de récurrence locale homolatérale doivent faire l'objet systématique de concertation pluridisciplinaire dans l'objectif d'envisager les possibilités de conservation. Les contre-indications à la radiothérapie représentent des indications potentielles de traitement radical à discuter au cas par cas. Les récurrences sur glande précédemment irradiée relèvent généralement d'une indication de mastectomie [177]. Enfin, la mastectomie peut être réalisée à titre prophylactique chez les patients à haut risque de cancer du sein. [178]

Dans tous les cas, l'indication d'une chirurgie radicale justifie de délivrer à la patiente, au cours de la consultation d'annonce, une information précise sur les options thérapeutiques, la place de cette chirurgie radicale, et d'aborder la question de la prothèse externe et les possibilités de reconstruction immédiate ou différée.

b-3- Indications des chirurgies ganglionnaires:

Les indications des chirurgies ganglionnaires sont représentées dans l'algorithme ci-dessous :

Ganglions : arbre de décision chirurgical

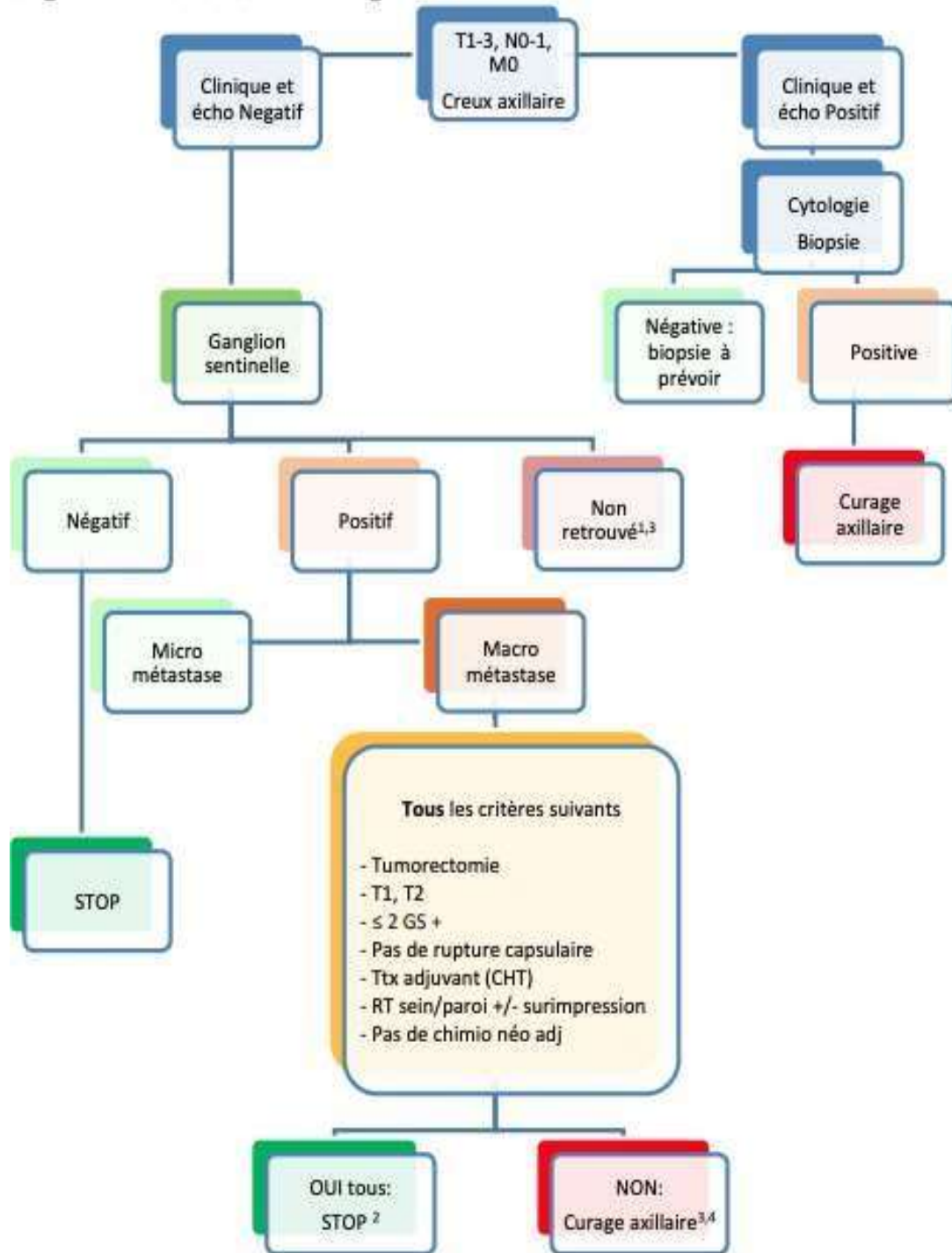


Figure 19 : Les indications des chirurgies ganglionnaires [179]

c. Indications de la radiothérapie adjuvante : [180]

- En cas de traitement conservateur (mastectomie partielle)
- En cas d'envahissement ganglionnaire macro N+
- Pour les pN- elle est proposée :
 - si $T > 5$ cm (pT3)
 - si envahissement musculaire ou cutané (pT4)
 - si la taille de la tumeur interne est $2 \text{ cm} < T \leq 5 \text{ cm}$ (pT2) et ayant au moins 1 facteur de risque supplémentaire (âge <40 ans ou grade 3 ou présence d'emboles lymphatiques et/ou vasculaires ou tumeur triple négative)
 - pas d'indication pour les tumeurs de moins de 2 cm
 - discussion en RCP en cas de multicentricité diffuse ou en cas de surexpression d'HER2

d. Arbre décisionnel thérapeutique du cancer du sein invasif au stade précoce :

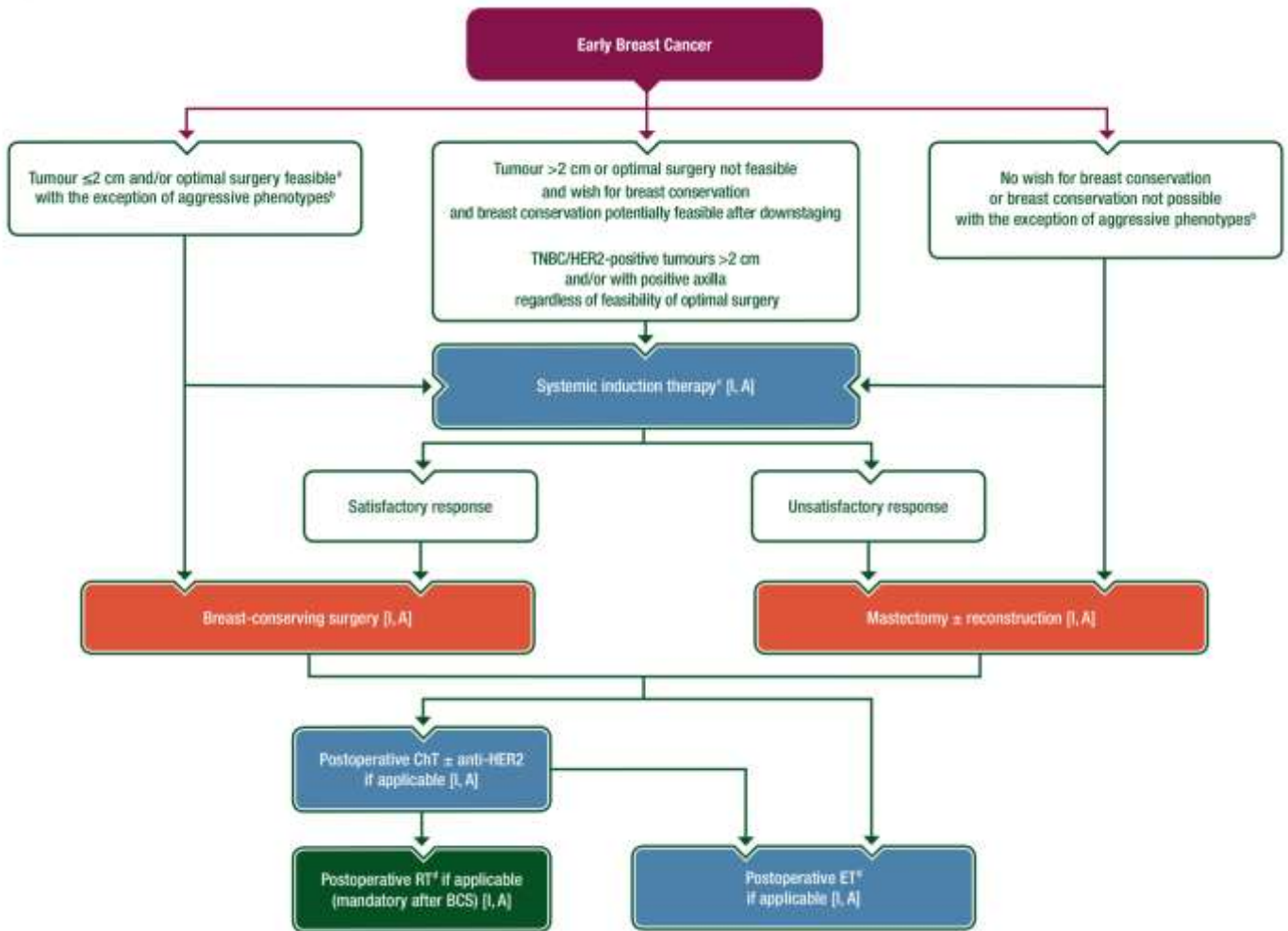


Figure 20 : Arbre décisionnel thérapeutique du cancer du sein invasif au stade précoce [181]

PARTIE PRATIQUE

I. Objectifs de l'étude :

L'objectif de notre travail est d'évaluer l'efficacité du traitement néo–adjuvant dans le cancer du sein triple négatif avec estimation du taux de pCR au sein du service d'oncologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail De Meknès.

II. Matériels et méthodes :

1. Type, durée et lieu de l'étude :

C'est une étude épidémiologique observationnelle rétrospective, établie sur une période de 2ans (Du 1er janvier 2018 au 31 décembre 2019), concernant les patientes suivies pour un cancer du sein triple négatif et qui ont bénéficié d'un traitement néo–adjuvant au sein du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

2. Sélection des patients :

a. Critères d'inclusion :

- Les patientes ayant un cancer du sein confirmé par l'histologie pendant la période de l'étude.
- Les patientes ayant un cancer du sein localisé
- Les patientes ayant des récepteurs hormonaux négatifs : RE –; RP –
- Les patientes ayant un statut HER2 négatif
- Les patientes ayant reçu un traitement néo–adjuvant

b. Critères d'exclusion :

- Le sexe masculin
- La présence de métastases à distance
- Les patientes ayant des récepteurs hormonaux positifs ou un statut HER2 positif
- Les patientes n'ayant pas reçu un traitement néo–adjuvant

- Les patientes avec des données inexploitable

3. Recueil des données :

Le recueil des données a été effectué à partir des dossiers papiers des patientes à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (voir modèle ci –dessous) comportant en résumé les paramètres suivants :

- Les données épidémiologiques
- Les données cliniques
- Les données paracliniques
- Les données anatomopathologiques
- Les données thérapeutiques
- Les données évolutives

Fiche d'exploitation :

IDENTITE

- N° du dossier :
- Âge :
- Sexe :
- Origine géographique : Urbaine Rurale
- Etat matrimonial : Célibataire Mariée Divorcée Veuve

ATCD et FDR

➤ Personnels :

- Médico-chirurgicaux :

HTA Diabète Prise médicamenteuse

Tabac

Néoplasie connue

Autre:

- Gynéco-obstétricaux :

- Ménarche: avant 13 ans après 13 ans

-Parité: Nulliparité Multiparité Pauciparité

-Gestité:.....

- Âge de la première grossesse: sup. à 30ans inf. à 30 ans

-Contraception orale : Oui Non

-Allaitement au sein: Oui Non

- Ménopause: Oui Non

-Traitement hormonal substitutif : Oui Non

-ATCD personnel de cancer :

Sein Endomètre Ovaires col utérin

- Maladie fibrokystique ou hyperplasie atypique du sein : Oui Non

➤ Familiaux :

- ATCD Familiaux de Cancer du Sein : 1^{er} degré 2^{ème} degré

- ATCD familiaux de cancer de l'ovaire endomètre colon

LES CARACTERISTIQUES CLINIQUES

➤ Circonstances de diagnostic / Motif de consultation :

• Fortuite Oui Non

• Nodule Oui Non

• Autopalpation Tuméfaction mammaire ADP axillaire

• Mastodynie Oui Non

• Ulcération Oui Non

• Sein inflammatoire Oui Non

• Rétraction mammaire Oui Non

➤ Examen physique :

1- Inspection :

• Asymétrie : Oui Non

• Peau d'orange : Oui Non

• Signe inflammatoire : Oui Non

• Mamelon : Rétraction Déviation Ecoulement

2- Palpation :

• Nodule : Oui Non

• Douleur : Oui Non

• ADP axillaire : Oui Non

3- Reste de l'examen clinique :

Normal Anormal

EXAMENS PARACLINIQUES

1- Mammographie :

Réalisée : Oui Non

ACR :

2- Echographie mammaire:

Réalisée : Oui Non

Anomalie :

3-IRM mammaire :

Réalisée : Oui Non

Anomalies :

4- Biopsie mammaire :

Réalisée : Oui Non

- Microbiopsie
- Macrobiopsie
- Biopsie-Exérèse chirurgicale

5- Examen Anatomopathologique :

- Type histologique :
- Grade SBR :
- Caractéristiques immuno-histochimiques :

RE : RP :

HER 2 :

Ki67:

6- Bilan d'extension

- Scintigraphie osseuse :

Réalisée : Oui Non

Métastases osseuses : Oui Non

• TDM TAP :

Réalisée : Oui Non

Anomalies :

• TEP-scan : Oui Non

Anomalies :

TRAITEMENT

1- Moyens :

• Chimiothérapie néo-adjuvante: Oui Non

Protocole :

• Chimiothérapie post néo-adjuvante: Oui Non

Protocole :

• Chirurgie : Oui Non

Tumorectomie : Oui Non

Patey : Oui Non

Curage ganglionnaire axillaire: Oui Non

• Radiothérapie : Oui Non

2- Réponse au traitement :

Réponse complète histologique (pCR) : Oui Non

pCR ganglionnaire : Oui Non

DONNEES DE SUIVI

Rémission complète Oui Non

Rémission partielle Oui Non

Récidive Oui Non

Métastase Oui Non

Décès Oui Non

Perdue de vue Oui Non

4-Saisie et analyse des données:

Les informations recueillies ont ensuite été codées, saisies, puis validées pour être analysées. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'un logiciel SPSS version 13.0. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne plus ou moins écart-type. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et pourcentage. Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme significative.

5-Considérations éthiques:

L'étude était conforme aux recommandations éthiques de la déclaration d'Helsinki. Le comité d'éthique local de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès a donné son approbation et les données ont été recueillies de façon anonyme.

III. RESULTATS:

1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES:

1.1. Fréquence du cancer du sein triple négatif :

Dans notre étude, 16 cas de cancer du sein triple négatif ont été colligés au service d'oncologie médicale de l'hôpital Moulay Ismail de Meknès, cette population représente 15 % de l'ensemble des cancers du sein colligés lors de la même période.

1.2. Age :

L'âge de nos patientes varie entre 28 ans et 60 ans avec un âge moyen de 49 ans (Tableau 5), avec une prédominance de la tranche d'âge de 40 à 60 ans chez 8 patientes représentant 80% (Figure 21).

Tableau 5 : Répartition des patientes selon l'âge.

	Minimum	Maximum	Moyenne
Age	28 ans	60 ans	49 ans

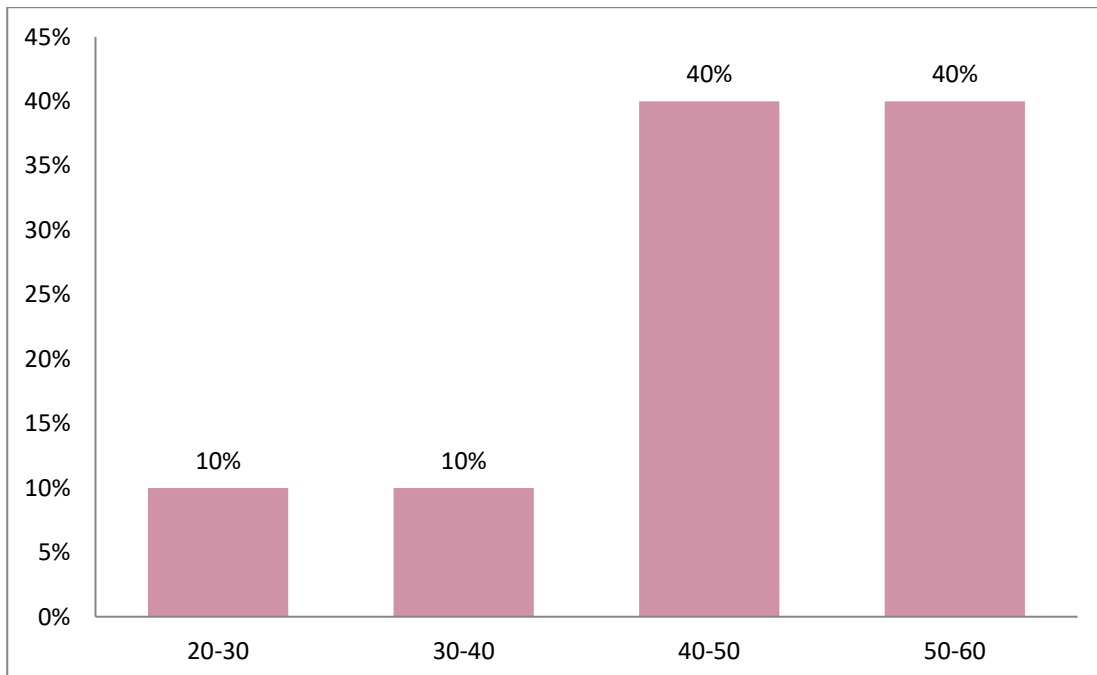


Figure 21 : Répartition des patientes en fonction de la tranche d'âge.

1.3. Comorbidités :

50% de nos patientes avaient des comorbidités à savoir hypertension artérielle, diabète ou asthme (Figure 22)

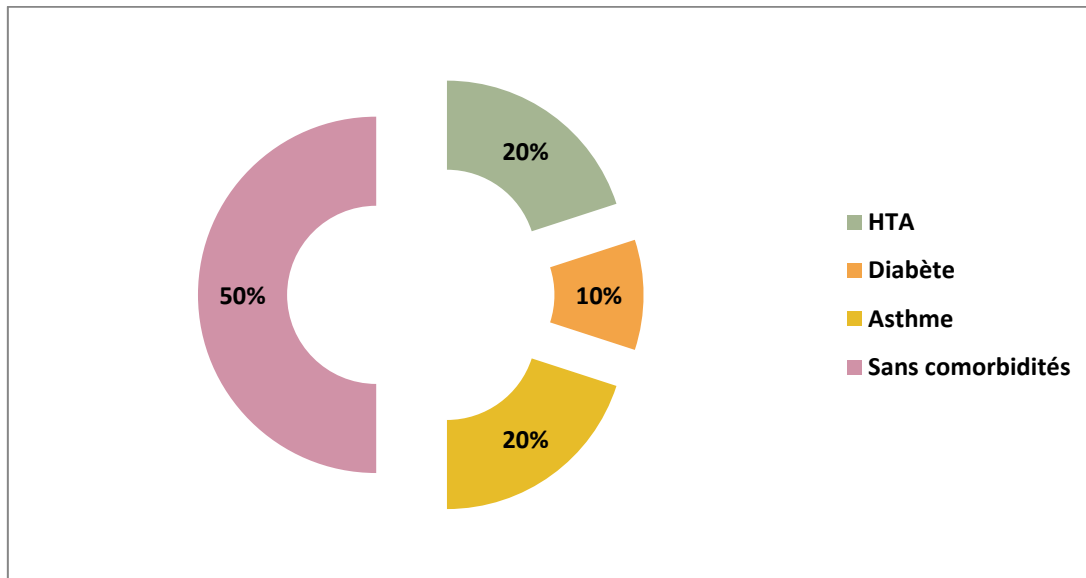


Figure 22 : Répartition des patientes en fonction des comorbidités

1.4. Age de la puberté :

L'âge moyen de la puberté dans notre série est de 13 ans, avec un minimum de 12 ans et un maximum de 16 ans.

1.5. Statut hormonal :

Le statut hormonal a été précisé chez toutes les patientes. 4 d'entre elles ont été toujours en activité génitale au moment du diagnostic (soit 40% de cas), alors que 6 des patientes ont été ménopausées (soit 60% de cas) (**Figure 23**).

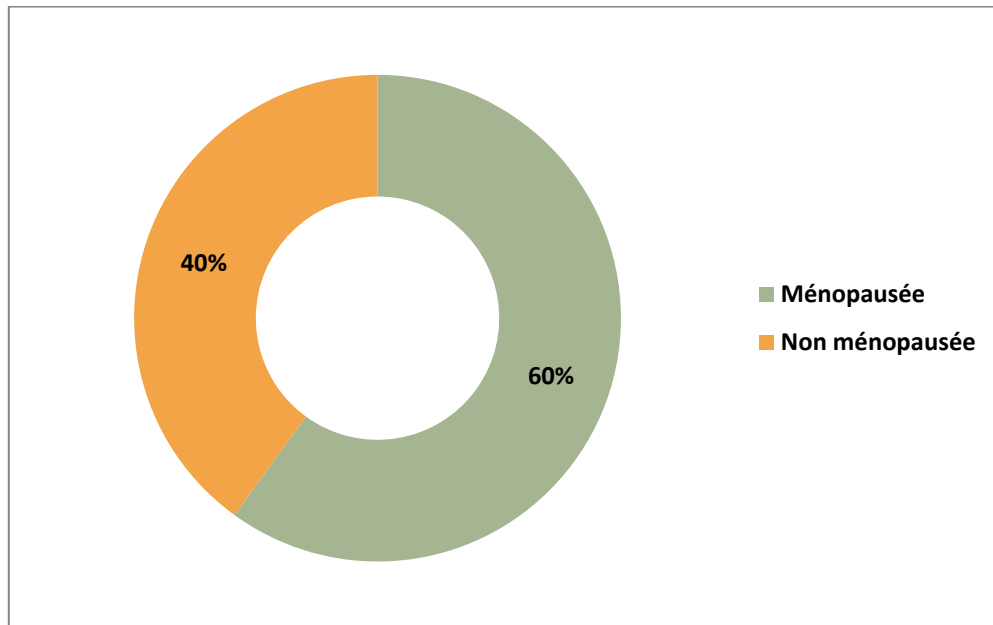


Figure 23 : Répartition des patientes selon le statut hormonal.

1.6. Parité :

Les multipares (≥ 3 pares) ont constitué la majorité des cas avec un taux de 60% soit 6 patientes, 30% des cas étaient paucipares (≤ 3 pares) soit 3 patientes, et 10% étaient nullipares soit 1 patiente (Figure 24).

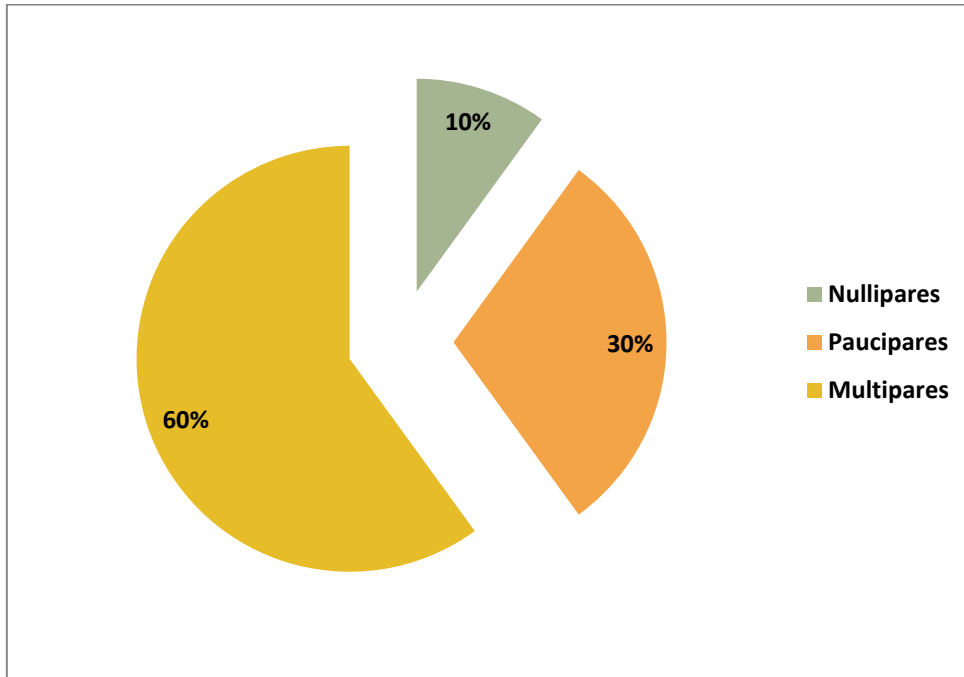


Figure 24: Répartition de la parité dans la population étudiée.

1.7. Contraception orale :

La notion de prise de la pilule contraceptive a été notée chez 3 patientes, soit 30% des cas. Tandis que 7 patientes soit 70% des cas n’ont jamais pris de pilule contraceptive (Tableau 6).

Tableau 6 : Répartition des patientes selon la prise de pilule contraceptive.

	Nombre de patientes	Pourcentage %
Prise de CO	03	30%
pas de prise de CO	07	70%
Total	10	100%

1.8. Antécédents personnels de cancer gynécologique ou de pathologie mammaire bénigne:

Aucun antécédent personnel de cancer gynécologique ni de mastopathie bénigne n'a été rapporté

1.9. Antécédents familiaux de cancer du sein:

Seulement 3 de nos patientes, soit 30% des cas avaient des antécédents familiaux de cancer du sein, tous de premier degré (Tableau 7).

Tableau 7 : Fréquence et pourcentage des antécédents familiaux chez nos patientes

Antécédents familiaux de cancer du sein	Nombre de cas	Pourcentage
oui	03	30%
Non	07	70%
Total	10	100%

2. Données cliniques:

2.1. Circonstances de découverte/Motif de consultation :

Le motif le plus fréquent qui amène les patientes à consulter est la découverte d'un nodule de sein à l'autopalpation, ainsi il constitue 70% des cas (**Figure 25**).

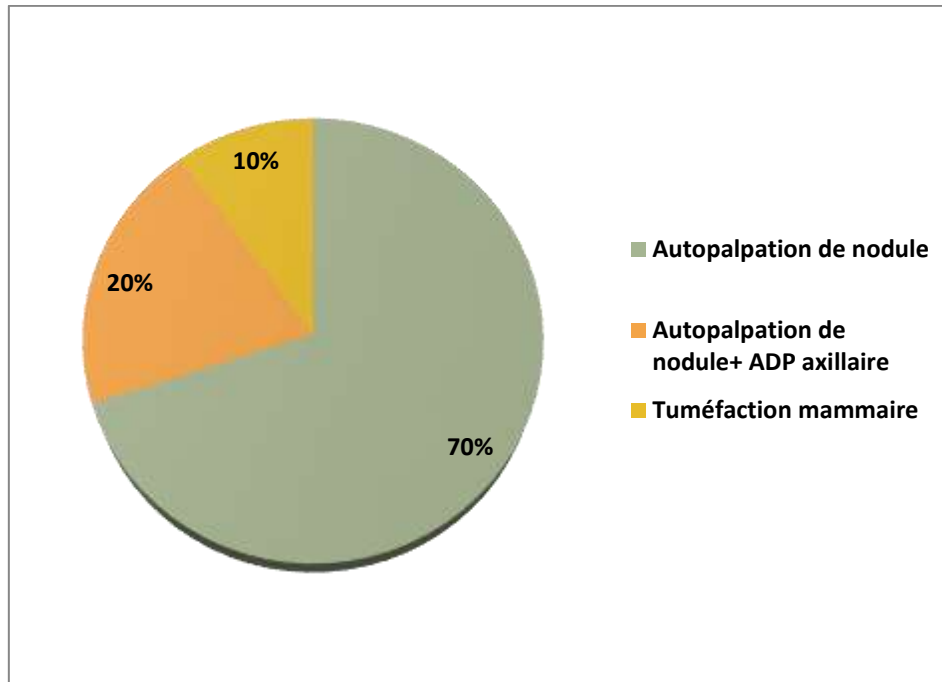


Figure 25 : Circonstances de découverte/Motif de consultation chez les patientes de notre série.

2.2. Examen clinique :

2.2.1. Inspection :

Dans notre série, une modification des contours du sein était observée chez la totalité des patientes et a été donc responsable d'une asymétrie des 2 seins dans tous les cas. 2 patientes (20%) avaient une manifestation cutanée, tandis qu'une rétraction mamelonnaire a été rapportée chez 1 patiente (10%). (Figure 26).

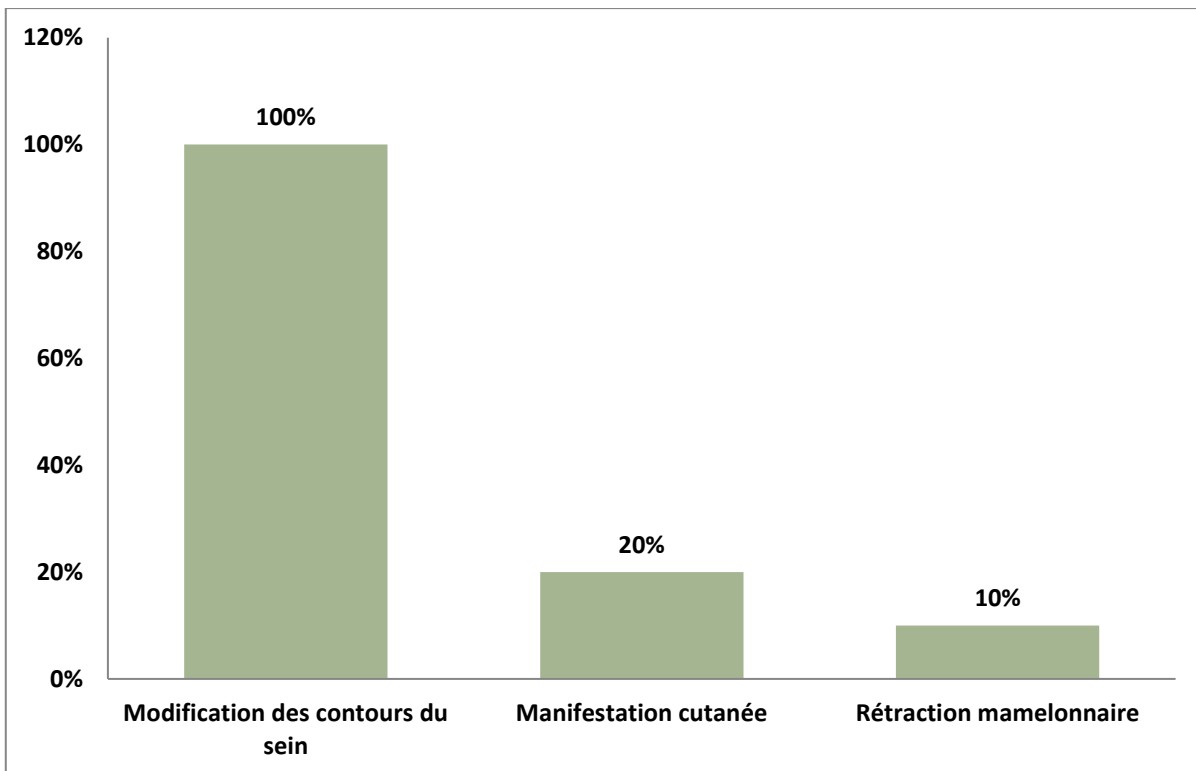


Figure 26 : Les résultats de l'inspection chez les patientes de notre étude

2.2.2. Palpation :

➤ Taille tumorale :

Les patientes ayant une taille tumorale de c T1 à T2 représentaient 60% de l'ensemble des patientes soit 6 cas. Tandis que les patientes ayant une taille tumorale de c T3 à T4 représentaient 40% soit 4 cas. (Figure 27).

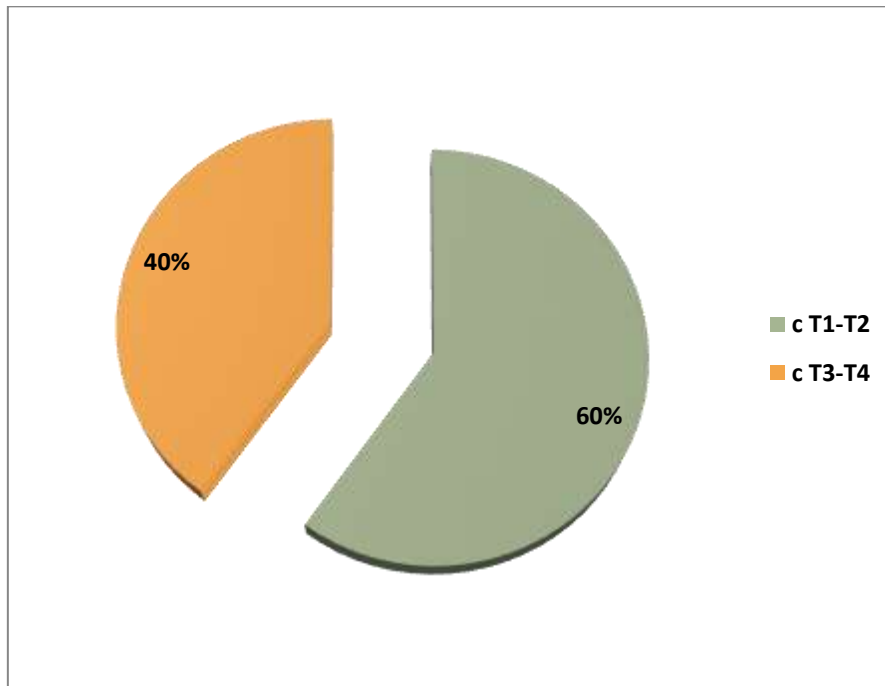


Figure 27 : La taille tumorale cT chez nos patientes.

➤ Atteinte ganglionnaire :

L'atteinte ganglionnaire était retrouvée chez 80% des cas soit 8 patientes.

2.2.3. Indice de performance OMS :

Toutes les patientes (100%) avaient un indice de performance OMS de 0 à 1.

3. Données paracliniques:

3.1. Mammographie :

La mammographie réalisée chez toutes les patientes étudiées a retrouvé le groupe ACR5 dans 70% des cas, suivi du groupe ACR4 chez 30% des patientes (Tableau 8).

Tableau 8 : Résultats de la mammographie dans la population étudiée.

Résultats de la mammographie	ACR4	ACR5
Pourcentage %	30%	70%

3.2. IRM mammaire:

Dans ce travail, L'IRM mammaire a été réalisé chez une seule patiente, soit 10% des cas.

3.3. Preuve histologique:

La confirmation histologique préalable à la chirurgie a été réalisée chez toutes les patientes par microbiopsie.

3.4. Bilan d'extension:

Toutes non patientes ont bénéficié d'une TDM thoraco-abdomino-pelvienne et d'une scintigraphie osseuse. Un PET-scan a été réalisé chez une seule patiente (10% des cas).

4. Données anatomopathologiques:

4.1. Etude histologique :

➤ **Type histologique :**

Sur le plan histologique, le carcinome canalaire infiltrant (NOS) était prédominant et représente 90% des cas, tandis que le carcinome lobulaire infiltrant ne compte que 10% des patientes (**Figure 28**).

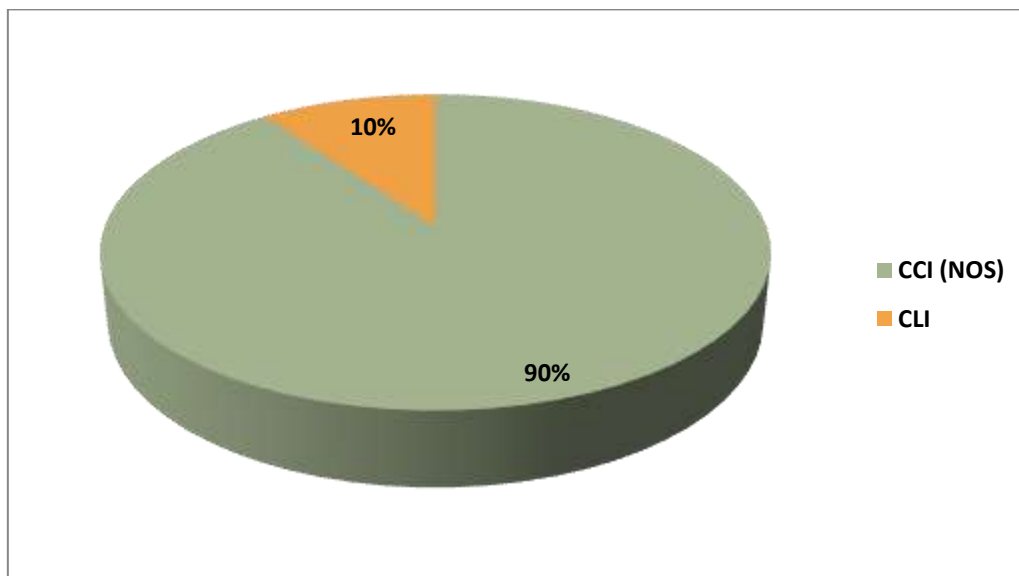


Figure 28 : Répartition des différents types histologiques.

➤ **Grade histologique SBR :**

La majorité des tumeurs de cette série était de grade SBR élevé avec 60% pour le grade 3 et 30% pour le grade 2, tandis que les tumeurs bien différenciées ne représentaient que 10% des cas (**Tableau 9**).

Tableau 9: Répartition des patientes selon le grade SBR.

Tumeurs bien différenciées (SBR1)	Tumeurs moyennement différenciées (SBR2)	Tumeurs peu différenciées ou indifférenciées (SBR3)
10%	30%	60%

4.2. Etude Immunohistochimique :

➤ Récepteurs hormonaux :

Dans notre étude, toutes la patientes avaient des récepteurs hormonaux négatifs (RE-, RP-).

➤ Statut HER2 :

Dans ce travail, toutes la patientes avaient un statut HER2 négatif.

➤ Marqueur de prolifération Ki67 (Tableau 10):

Ce marqueur immunohistochimique a été recherché chez toutes les patientes

- Les tumeurs ayant un index de prolifération élevé supérieur à 20% représentent 60% des cas
- La proportion des tumeurs à index intermédiaire (entre 10% et 20%) est de 30 %.
- Les tumeurs à index faible inférieur à 10% représentent 10% des cas.

Tableau 10 : Expression du marqueur de prolifération tumorale dans notre série.

Marqueur de prolifération KI67	Ki67 faible	Ki67 intermédiaire	Ki67 élevé
Pourcentage %	10%	30%	60%

5. Prise en charge thérapeutique :

5.1. Chimiothérapie néo-adjuvante :

➤ Protocoles de la chimiothérapie néo-adjuvante (Tableau 11) :

Tableau 11 : Protocoles de chimiothérapie en traitement de cancer du sein triple négatif en néo-adjuvant

Protocole	Effectifs	Pourcentage
3 EC+12 Paclitaxel	3	30%
3 FEC+3 Docétaxel	2	20%
3 EC+3 Docétaxel	1	10%
3 AC+3 Docétaxel	1	10%
3 FEC+12 Paclitaxel	1	10%
4 AC dose dense+12 Paclitaxel	1	10%
3 AC+12 Paclitaxel	1	10%

- ✓ Le protocole EC et Paclitaxel a été utilisé chez 3 patientes :
 - 3 cures de EC 100 (Epirubicine 100mg/m², Cyclophosphamide 500mg/m²) : une cure chaque 3 semaines.
 - 12 cures de Paclitaxel hebdomadaire (80mg/m²) .
- ✓ Le protocole FEC et Docétaxel a été utilisé chez 2 patientes :
 - 3 cures de FEC 100 (5-Fluorouracile 500mg/m², Epirubicine 100mg/m², Cyclophosphamide 500mg/m²) : une cure chaque 3 semaines.
 - 3 cures de Docétaxel (100mg/m²) : une cure chaque 3 semaines.

- ✓ Le protocole EC et Docétaxel a été utilisé chez une seule patiente :
 - 3 cures de EC 100 (Epirubicine 100mg/m², Cyclophosphamide 500mg/m²) : une cure chaque 3 semaines.
 - 3 cures de Docétaxel (100mg/m²) : une cure chaque 3 semaines.
- ✓ Le protocole AC et Docétaxel a été utilisé chez une seule patiente :
 - 3 cures de AC 60 (Doxorubicine 60mg/m², Cyclophosphamide 600mg/m²) : une cure chaque 3 semaines.
 - 3 cures de Docétaxel (100mg/m²) : une cure chaque 3 semaines.
- ✓ Le protocole FEC et Paclitaxel a été utilisé chez une seule patiente :
 - 3 cures de FEC 100 (5-Fluorouracile 500mg/m², Epirubicine 100mg/m², Cyclophosphamide 500mg/m²) : une cure chaque 3 semaines.
 - 12 cures de Paclitaxel hebdomadaire (80mg/m²).
- ✓ Le protocole AC dose dense et Paclitaxel a été utilisé chez une seule patiente :
 - 4 cures de AC 60 (Doxorubicine 60mg/m², Cyclophosphamide 600mg/m²) : une cure chaque 2 semaines.
 - 12 cures de Paclitaxel hebdomadaire (80mg/m²).
- ✓ Le protocole AC et Paclitaxel a été utilisé chez une seule patiente :
 - 3 cures de AC 60 (Doxorubicine 60mg/m², Cyclophosphamide 600mg/m²) : une cure chaque 3 semaines.
 - 12 cures de Paclitaxel hebdomadaire (80mg/m²).

➤ Réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante :

L'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante a montré que seulement 4 patientes avaient une réponse histologique complète, soit 40% des cas (Figure 29).

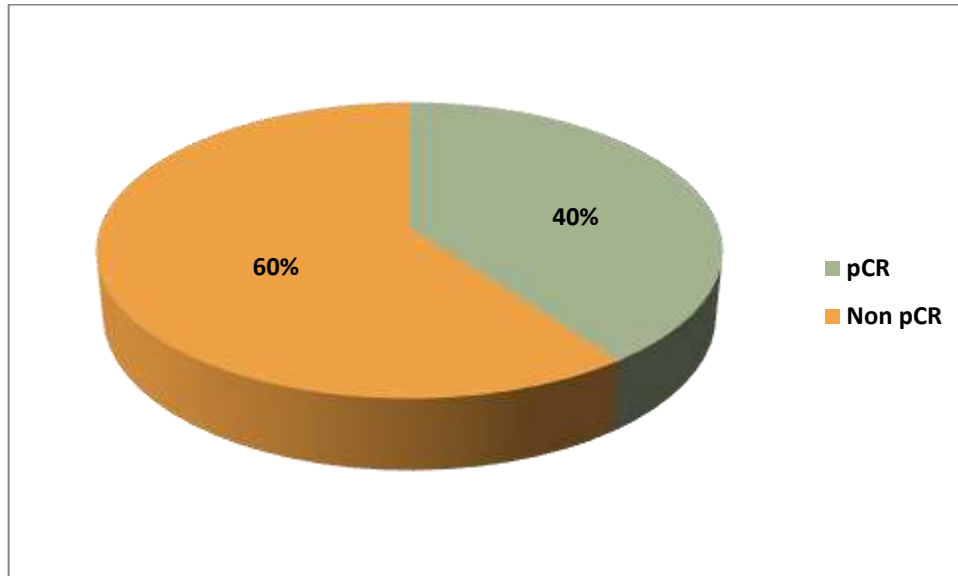


Figure 29 : Répartition des patientes selon pCR

5.2. Chimiothérapie post néo-adjuvante :

Dans notre étude, aucune patiente n'a reçu une chimiothérapie post néo-adjuvante.

5.3. Chirurgie (Figure 30) :

Dans notre série, toutes les patientes ont bénéficiées d'un acte chirurgical sur le sein et les ADP axillaires :

- La chirurgie radicale modifiée type PATEY était l'opération la plus fréquemment utilisée, elle a été réalisée chez 7 patientes, soit 70% des cas.
- La chirurgie conservatrice à type de tumorectomie était pratiquée chez 3 patientes, soit 30% des cas
- Un curage ganglionnaire axillaire a été pratiqué chez toutes les patientes.

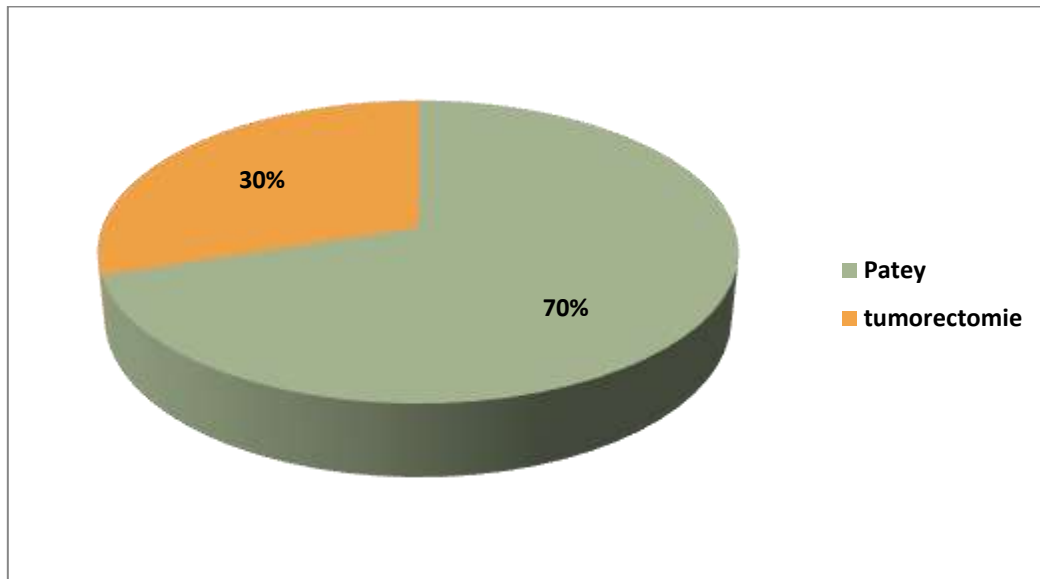


Figure 30 : Répartition selon le type de chirurgie.

5.4. Radiothérapie :

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

6. Données de suivi :

L'évolution du cancer du sein chez les patientes de notre étude était comme suit :

- Une rémission complète a été observée chez 6 patientes, soit 60% des cas.
- Une récurrence locale du cancer a été notée chez 2 patientes, soit 20% des cas.
- Une rechute métastatique a marqué l'évolution du cancer chez 3 patientes, soit 30% des cas.
- Un évènement de décès a été noté chez une seule patiente, soit 10% des cas.

Au total, 60% des patientes ont eu un bon contrôle et 40% ont eu une évolution défavorable (**Figure 31**).

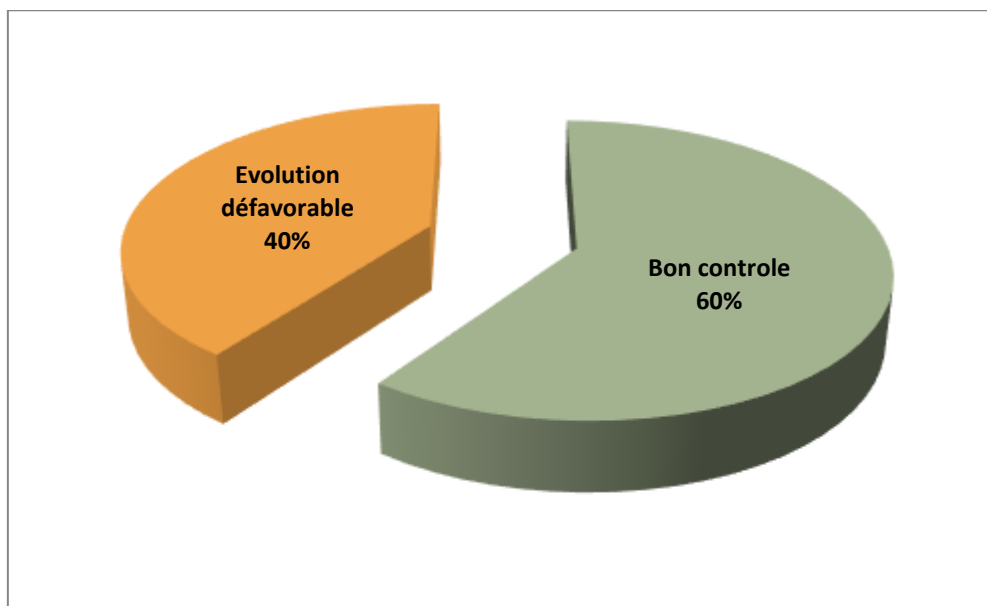


Figure 31 : Evolution du CSTN dans notre série.

DISCUSSION

I. Epidemiologie des cancers du sein triple négatifs :

1. Incidence :

Le cancer du sein « triple négatif » représente 10 à 17 % des cancers du sein [182]. Ce pourcentage dépend du seuil de positivité des récepteurs hormonaux et de la technique de détection de HER-2. [183]

La fréquence de CSTN retrouvée dans notre série était 15%, d'autres chiffres ont été rapportés dans d'autres séries nationales et internationales publiées :

Au Maroc d'après la série de Derkaoui et al [184] l'incidence du cancer du sein TN représente 17,6% et un taux de 17,5-% est rapporté par AKASBI et al. [185] et selon la série de Rais et al [186] le CSTN représente 16,5%.

Comparativement aux autres pays du Maghreb, l'étude faite par Bekkouch et al [187] à propos de 30 cas de CSTN dans l'Ouest-Algérien montre une incidence de 25%.

L'incidence du CSTN à Dakar représente 33,8% selon l'étude de Gueys et al [188] alors que chez les patientes européennes les TN représente 12 à 18 % [189,190].

Tableau 12 : L'incidence de cancer du sein triple négatif selon les différentes

séries

La Série	Série de Derkaoui	Série de AKESSBI	Série de Rais	Série de BekKouch	Série de Gueys	Série en Europe	Notre série
L'incidence	17,6%	17,5%	16,5%	25%	33,8%	12% à 18%	15%

2. Age :

Au niveau marocain et selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca [24], la moyenne d'âge du cancer du sein est 49,5 ans avec une préférence pour la tranche d'âge 40-49ans.

Dans le cas du cancer du sein triple négatif on note un rajeunissement de la population concernée puisqu'il touche spécifiquement les jeunes femmes de moins de 50 ans. [191]

Dans l'étude de Leonel et al. [192] l'âge médian était de 48 ans sur une série de 1711 cas.

Dans le travail de Dent et all [193], l'âge médian de survenue du cancer a été de 53 ans dans le sous-type triple négatif, largement inférieur à l'âge médian de 57,7 ans dans les autres sous-types de cancers. L'étude a conclu que la probabilité d'avoir un cancer triple négatif augmente avec l'âge jeune.

Dans le travail de Derkaoui et al [184] concernant des patientes marocaines, l'âge médian est de 47 ans.

Pour notre étude la moyenne d'âge au moment du diagnostic était de 49 ans conformément aux données de la littérature.

Tableau 13 : L'âge médian du CSTN selon les différentes séries

L'étude	L'étude de Derkaoui	L'étude de Dent et all	L'étude de Leonel et al	Notre étude
L'âge médian	47ans	53 ans	48ans	49ans

II. Bilan d'extension :

Il faut savoir distinguer entre le bilan d'extension locorégional qui repose sur l'examen clinique et les explorations radiologiques, permettant de classer la tumeur selon sa taille et l'existence ou non d'adénopathies satellites et qui sera complété par une exploration chirurgicale et le bilan d'extension général qui porte sur la réalisation d'un examen clinique complet et de divers examens paracliniques permettant d'orienter la recherche de métastases.

Selon les recommandations récentes de l'ESMO concernant le bilan d'extension dans le cancer du sein précoce, les métastases asymptomatiques à distance sont rares et la plupart des patientes ne bénéficient donc pas de tests de laboratoire exhaustifs (dont les marqueurs tumoraux [194]) ou encore d'examens radiologiques poussés. Le bilan sanguin minimal (hémogramme complet, tests de la fonction hépatique et rénale, niveaux de phosphatase alcaline et de calcium) est recommandé avant toute chirurgie et thérapie systémique néo–adjuvante.

Une tomodensitométrie (TDM) du thorax, de l'abdomen et une scintigraphie osseuse peuvent être envisagées pour les patients avec:

- Ganglions axillaires cliniquement positifs;
- Grosses tumeurs (T3);
- Biologie agressive; et
- Symptômes ou valeurs de laboratoire suggérant la présence de métastases.

Concernant l'imagerie cérébrale, elle ne doit pas être effectuée systématiquement chez les patientes asymptomatiques [194].

Le PET- scan peut être utile au bilan d'extension lorsque les méthodes d'imagerie conventionnelles ne sont pas concluantes, il peut également être indiqué chez les patientes à haut risque bien qu'il soit moins sensible dans le CLI et les tumeurs de bas grade. Les preuves actuelles ne soutiennent pas l'utilisation du PET- scan dans le stade de la maladie locorégionale en raison de sa sensibilité limitée par rapport à l'imagerie du gold standard [195].

Dans notre étude, le bilan d'extension a comporté une TDM thoraco-abdomino-pelvienne avec une scintigraphie osseuse chez la totalité des patientes, tandis que le PET- scan n'a été réalisé que chez une seule patiente.

III. TRAITEMENT :

1. Traitement néo–adjuvant :

En situation néo–adjuvante, le traitement de référence est une association avec des anthracyclines et des taxanes : 3 à 4 cycles de FEC100 (5 fluoro–uracile, épirubicine, cyclophosphamide), EC100 (Epirubicine, Cyclophosphamide) ou AC60 (adriamycine, cyclophosphamide) suivis de 3 à 4 cycles de docétaxel ou 12 cycles de paclitaxel hebdomadaire [196,197].

Des analyses rétrospectives de chimiothérapie intensive ou dose–dense suggèrent un bénéfice de cette approche pour la population TN. L’analyse combinée de 2 études testant le concept de chimiothérapie dose–dense démontre que les patientes présentant une tumeur RH– bénéficient de cette approche, que cela soit en termes de SSR (HR : 0,74 ; p = 0,003) ou de SG (HR : 0,72 ; p = 0,008) [198]. Dans notre étude, une seule patiente a reçu un protocole dose–dense.

En situation néo–adjuvante, il apparaît de plus en plus clairement que c’est précisément la réponse au traitement qui constitue le facteur pronostique le plus important. Ainsi, il est bien démontré que la réponse histologique complète (pCR) à la chimiothérapie néo–adjuvante est un facteur pronostique indépendant concernant la survie [199–200].

La combinaison anthracyclines– taxanes montre un taux de réponse histologique complète de 38% pour les TN contre 14% pour les cancers du sein non TN [201].

Cependant, de nombreuses études ont montré que les CSTN avaient un taux de pCR plus élevé que les autres tumeurs du sein mais un pronostic plus sombre [202, 203,204].

Dans l'étude de Liedtke et al. [202], sur 1 118 patientes, celles présentant un CSTN avaient un taux de réponse histologique complète significativement plus important que les autres patientes (22 % contre 11 %). Les patientes TN avec une réponse complète avaient une excellente survie, cependant les patientes avec de la maladie résiduelle après chimiothérapie néo–adjuvante avaient un pronostic significativement moins bon que les autres patientes particulièrement dans les trois premières années.

Dans notre étude, 40% des patientes ont eu une réponse histologique complète à la chimiothérapie néo–adjuvante.

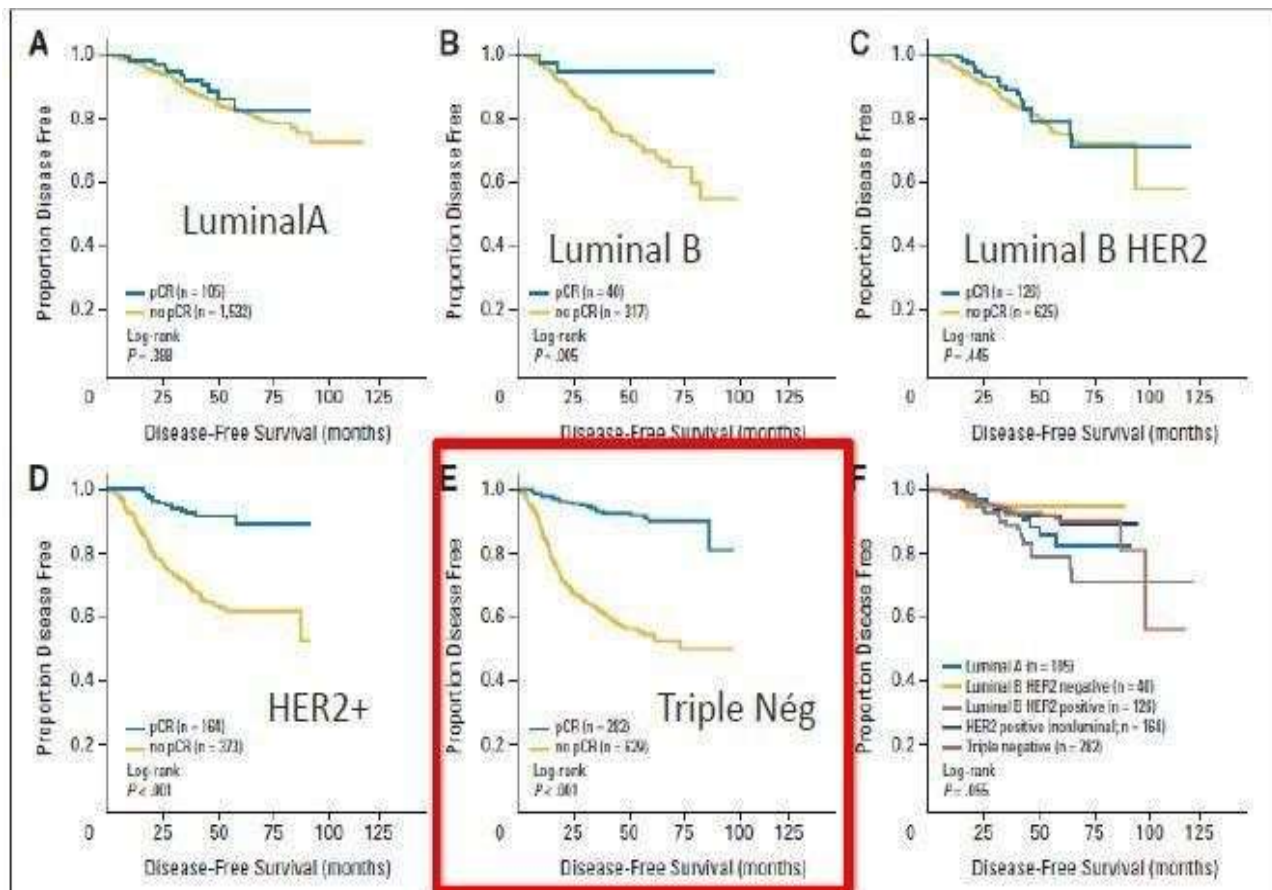


Figure 32 : L'impact de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante sur la survie des sous types du cancer du sein [201].

Au total, il n'existe pas à ce jour de standard de chimiothérapie spécifique aux cancers de sein triple négatif et les associations Anthracyclines-Taxanes sont recommandées comme dans les autres sous-types. Cependant, si le pronostic des patientes en pCR est excellent, celui associé à la présence d'une maladie résiduelle reste sombre et justifie donc la poursuite des investigations dans ce sous-type.

2. Traitement post néo-adjuvant : [155]

Les investigateurs de CREATE-X (Capecitabine for Residual Cancer as Adjuvant Therapy) ont concentré leurs efforts sur les patientes atteintes d'un cancer du sein négatif au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) qui ne répond pas complètement à la chimiothérapie néo-adjuvante standard, qui présentent un risque élevé de rechute et pour lesquelles il n'existe pas de protocole de chimiothérapie adjuvante établi.

Les résultats de cet essai suggèrent que le traitement adjuvant par capécitabine avait un avantage particulièrement notable chez les femmes atteintes de la maladie triple négative, avec des HR pour la survie sans maladie et la survie globale de 0,58 et 0,52, respectivement.

Les auteurs de cette étude concluent donc que avec une modification appropriée de la dose ou du calendrier pour gérer les effets toxiques de la capécitabine, les résultats de notre essai devraient être applicables aux patients des pays occidentaux.

Dans notre série, aucune patiente n'a reçu une chimiothérapie post néo-adjuvante.

CONCLUSION

Les tumeurs TN représentent un groupe de cancer du sein très hétérogène dont certains sous groupes sont associés à un mauvais pronostic. Elles sont définies en immunohistochimie par l'absence d'expression des récepteurs estrogènes, de la progestérone et les récepteurs HER2, Vu la non réponse des TNBC à l'hormonothérapie, la chimiothérapie reste le seul traitement systémique de ces tumeurs. A travers l'analyse des résultats de notre étude et des données de la littérature, le cancer du sein triple négatif se caractérise par une agressivité plus marquée du point de vue clinique et une évolution défavorable malgré l'emploi de la chimiothérapie.

Alors que ce sous type présente une réponse fréquente à la chimiothérapie néo–adjuvante, le pronostic de ces patientes reste sombre; il est donc nécessaire de se doter de stratégies plus agressives et de développer des signatures moléculaires associées à des thérapies ciblées. Une telle approche ne peut être réalisée sans une caractérisation biologique optimale, permettant de comprendre la complexité de ce sous–groupe de tumeurs. Cela nécessite une collaboration internationale dans des essais cliniques impliquant anatomo–pathologistes, oncologues et chercheurs fondamentaux.

RESUME

RESUME

Le Traitement néo–adjuvant dans le cancer du sein triple négatif : Expérience du service d'oncologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès (à propos de 10 cas)

Introduction : Le cancer du sein triple–négatif représente un groupe particulier de carcinomes du sein définis en immunohistochimie par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux et absence de surexpression du récepteur HER2. Ce groupe de tumeurs qui ont le pronostic le plus défavorable ne bénéficie actuellement d'aucun traitement ciblé et la seule thérapeutique systémique validée est la chimiothérapie.

Objectifs : Evaluer l'efficacité du traitement néo–adjuvant dans le cancer du sein triple négatif avec estimation du taux de pCR

Matériels et méthodes : Notre travail consiste en une étude rétrospective menée à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès entre janvier 2018 et décembre 2019 ayant porté sur 10 cas de cancer du sein triple négatif ayant reçu un traitement néo–adjuvant

Résultats :

- Sur le plan épidémio–clinique : on a noté un pic de fréquence entre 40 et 60 ans, et 40% des patientes toujours en activité génitale.
- Sur le plan anatomo–pathologique:le carcinome canalaire infiltrant est le type le plus prédominant représentant 90% des cas. Les grades histopronostiques II et III représentent chacun 30% et 60% des cas.
- Sur le plan thérapeutique : une chimiothérapie néo–adjuvante était administrée chez la totalité des patientes. 30 % des cas ont bénéficié d'un traitement conservateur et 70% ont subi une intervention chirurgicale radicale du type Patey. Seulement 40% des patientes avaient une réponse histologique complète (pCR). Aucune patiente n'a reçu une

chimiothérapie post néo–adjuvante.

- Sur le plan évolutif : on a noté une évolution défavorable chez 40% des cas, une récurrence locale a été notée chez 2 patientes alors qu'une rechute métastatique a marqué l'évolution du cancer chez 30 % des cas. Un événement de décès a été noté chez une seule patiente.

CONCLUSION : Les tumeurs TN représentent un sous–groupe de cancers du sein associé à un mauvais pronostic malgré leur réponse fréquente à la chimiothérapie néo–adjuvante. Elles sont associées à un risque élevé de métastases et de décès, essentiellement lors des 3 à 5 premières années de suivi.

Mots-clés : Cancer du sein – Triple négatif – Chimiothérapie néo–adjuvante – pCR.

ABSTRACT

Neo-adjuvant treatment in triple negative breast cancer :

Experience in the oncology department of the Moulay Ismail Military Hospital of Meknes (about 10 cases)

Introduction: Triple-negative breast cancer represents a particular group of breast carcinomas defined in immunohistochemistry by the absence of hormone receptor expression and lack of HER2 receptor overexpression. This group of tumors with the worst prognosis currently does not benefit from any targeted treatment and the only validated systemic therapy is chemotherapy.

Purposes: Evaluating the efficacy of neo-adjuvant treatment in triple-negative breast cancer with pCR estimation.

Materials and methods: Our work consists of a retrospective study conducted at the Moulay Ismail Military Hospital in Meknes between January 2018 and December 2019 on 10 cases of triple-negative breast cancer that received neo-adjuvant treatment.

Results :

- Epidemioclinically: a peak in frequency was noted between 40 and 60 years of age, with 40% of patients still in genital activity.
- Anatomico-pathologically: infiltrating ductal carcinoma is the most predominant type, accounting for 90% of cases. Histopronostic grades II and III each account for 30% and 60% of cases.
- Therapeutically: neo-adjuvant chemotherapy was administered to all patients. 30% of cases received conservative treatment and 70% underwent radical surgery of the Patey type. Only 40% of patients had a complete histological response (pCR). No patients received post-neo-adjuvant chemotherapy.

- On the evolutionary level: an unfavorable evolution was noted in 40% of cases, a local recurrence was noted in 2 patients, while a metastatic relapse marked the evolution of the cancer in 30% of cases. A death event was noted in only one patient.

Conclusion : TN tumors represent a subset of breast cancers associated with poor prognosis despite their frequent response to neo-adjvant chemotherapy. They are associated with a high risk of metastasis and death, primarily during the first 3 to 5 years of follow-up.

Keywords: Breast Cancer – triple negative – Neo-adjvant chemotherapy –pCR.

ملخص

العلاج القبلي لسرطان الثدي الثلاثي السلبي: تجربة مصلحة التكنولوجيا بالمستشفى العسكري

مولاي إسماعيل بمكناس

(بصدد 10 حالات)

المقدمة:

يمثل سرطان الثدي الثلاثي السلبي مجموعة معينة من سرطان الثدي المحدد في كيمياء الأنسجة المناعية بعدم وجود مستقبلات هرمونات الاستروجين والبروجسترون وغياب مستقبلات HER2.

هذه المجموعة من الأورام التي لديها أسوأ التكهنتات لا تتلقى علاجًا "مستقبليًا" والعلاج النظامي الوحيد

هو العلاج الكيميائي.

الأهداف:

تقييم فعالية العلاج المساعد الجديد لسرطان الثدي الثلاثي السلبي مع تقدير معدل الاستجابة النسيجية

الكاملة.

المواد والطرق:

يتكون عملنا من دراسة استعادية أجريت في المستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس بين يناير

2018 وديسمبر 2019 على 10 حالات من سرطان الثدي الثلاثي السلبي التي تلقت علاجًا مساعدًا جديدًا.

النتائج:

• على المستوى الوبائي: لوحظ ذروة التردد بين سن 40 و60، وما زال 40% من المرضى نشطين تناسلياً.

• من وجهة نظر علم التشريح المرضى: السرطان القنوي الغازي هو النوع الأكثر انتشاراً، ويمثل 90% من الحالات. يمثل كل من الصفوف النسيجية الثانية والثالثة 30% و60% من الحالات.

• علاجياً: تم إعطاء العلاج الكيميائي المساعد الجديد لجميع المرضى. 30% من الحالات تلقت علاجاً تحفظياً و70% خضعوا لعملية جراحية جذرية من نوع باتي. فقط 40% من المرضى

لديهم استجابة نسيجية كاملة. لم يتلق أي مريض العلاج الكيميائي بعد العلاج الجديد.

- على المستوى التطوري: لوحظ حدوث تطور غير مواتٍ في 40% من الحالات، ولوحظ تكرار موضعي لدى مريضتين بينما كان الانتكاس النقلي علامة على تطور السرطان في 30% من الحالات. كما لوحظ وفاة مريض واحد.

الخلاصة:

الأورام الثلاثية السلبية تمثل مجموعة فرعية من سرطانات الثدي المرتبطة بالتكهن السيئ على الرغم من استجابتها المتكررة للعلاج الكيميائي المساعد الجديد. فهي ترتبط بارتفاع مخاطر الإصابة بالنقائل والموت، خاصة خلال أول 3 إلى 5 سنوات من المتابعة.

الكلمات المفتاحية:

سرطان الثدي - الثلاثي السلبي - علاج كيماوي قبلي - استجابة نسيجية كاملة.

ANNEXES

Annexe 1 : classification histologique des tumeurs du sein selon l'OMS 2012

Epithelial tumours

Microinvasive carcinoma

Invasive breast carcinoma

invasive carcinoma of no special type (NST)

- Pleomorphic carcinoma
- Carcinoma with osteoclast-like stromal giant cells
- Carcinoma with choriocarcinomatous features
- Carcinoma with melanotic features

Invasive lobular carcinoma

- Classic lobular carcinoma
- Solid lobular carcinoma
- Alveolar lobular carcinoma
- Pleomorphic lobular carcinoma
- Tubulolobular carcinoma
- Mixed lobular carcinoma

Tubular carcinoma Cribriform carcinoma Mucinous carcinoma

Carcinoma with medullary features

- Medullary carcinoma
- Atypical medullary carcinoma
- Invasive carcinoma NST with medullary features

Carcinoma with apocrine differentiation Carcinoma with signet-ring-cell differentiation

Invasive micropapillary carcinoma Metaplastic carcinoma of no special type

- Low-grade adenosquamous carcinoma
- Fibromatosis-like metaplastic carcinoma

- Squamous cell carcinoma
- Spindle cell carcinoma
- Metaplastic carcinoma with mesenchymal differentiation
- Mixed metaplastic carcinoma
- Myoepithelial carcinoma

Rare types

Carcinoma with neuroendocrine features

- Neuroendocrine tumour, well–differentiated
- Neuroendocrine tumour, poorly–differentiated
- Carcinoma with Neuroendocrine differentiation

Secretory carcinoma Invasive papillary carcinoma

Acinic cell carcinoma Mucoepidermoid carcinoma

Polymorphous carcinoma Oncocytic carcinoma

Lipid–rich carcinoma

Glycogen rich clear cell carcinoma

Sebaceous carcinoma

Salivary gland/skin adnexal type tumours

- Cylindroma
- Clear cell hidradenoma
- Clear cell hidradenoma Epithelial–myoepithelial tumours

Pleomorphic adenoma Adenomyoepithelioma

- Adenomyoepithelioma with carcinoma

Adenoid cystic carcinoma

Precursor lesions Ductal carcinoma in situ

Lobular neoplasia

- Lobular carcinoma in situ

- Classic lobular carcinoma in situ
 - Pleomorphic lobular carcinoma in situ
 - Atypical lobular hyperplasia
 - Intraductal proliferative lesions Usual ductal hyperplasia
 - Columnar cell lesions including flat epithelial atypia Atypical ductal hyperplasia
 - Papillary lesions
 - Intraductal papilloma
 - Intraductal papilloma with atypical hyperplasia
 - Intraductal papilloma with ductal carcinoma in situ
 - Intraductal papilloma with lobular carcinoma in situ
 - Intraductal papillary carcinoma
 - Encapsulated papillary carcinoma
 - Encapsulated papillary carcinoma with invasion
 - Solid papillary carcinoma
 - In situ
 - Invasive
- Benign epithelial proliferations**
- Sclerosing adenosis Apocrine adenosis Microglandular adenosis
- Radial scar/complex sclerosing lesion Adenomas
- Tubular adenoma
 - Lactating adenoma
 - Apocrine adenoma
 - Ductal adenoma

Mesenchymal tumours Nodular fasciitis Myofibroblastoma

Desmoid–type fibromatosis

Inflammatory myofibroblastic tumour

Benign vascular lesions

- Haemangioma
- Angiomatosis
- Atypical vascular lesions Pseudoangiomatous stromal hyperplasia

Granular cell tumour

Benign peripheral nerve–sheath tumours

- Neurofibroma
- Schwannoma

Lipoma

- Angiolipoma **Sarcoma**

Liposarcoma Angiosarcoma Rhabdomyosarcoma Osteosarcoma Leiomyoma

Leiomyosarcoma

Fibroepithelial tumours

Fibroadenoma Phyllodes tumours

- Benign
- Borderline
- Malignant
- Periductal stromal tumour, low grade

Hamartoma

Tumours of the nipple

Nipple adenoma

Syringomatous tumour

Paget disease of the nipple

Malignant lymphoma

Diffuse large B-cell lymphoma Burkitt lymphoma

T-cell lymphoma

- Anaplastic large cell lymphoma, ALK negative

Etranodal marginal-zone B-cell lymphoma of MALT type Follicular lymphoma

Metastatic tumours

Tumours of the male breast Gynaecomastia

Carcinoma

- Invasive carcinoma
- In situ carcinoma

Clinical patterns

Inflammatory carcinoma

Bilateral breast carcinoma

REFERENCES

- [1]. Benider, A., et al., *Registre des cancers de la région du Grand Casablanca année 2004. 2007*
- [2]. Jemal, A., et al., *Global cancer statistics. CA Cancer J Clin*, 2011. **61**(2): p. 69–90.
- [3]. Millikan, R.C., et al., *Epidemiology of basal-like breast cancer. Breast cancer research and treatment*, 2008. **109**(1): p. 123–139.
- [4]. PONS.J.Y
Abrégé de sénologie – Edition Masson Paris 1985.
- [5]. NETTER.F.H, KAMINA.P
Atlas d'anatomie humaine. 4 ème édition–Masson
- [6]. LAHLAIDI.
Anatomie topographique – Applications anatomo–chirurgicales, volume III « le thorax ». 1ere édition 1986 : p57–61
- [7]. [ROUVIERE.H, DELMAS.A
Anatomie humaine. Masson 1992. 13eme édition, tome 2 : p332–5
- [8]. TRISTANT.H, BENMUSSA.M, BOKOBSA.J, ELBAZ.P
Variations du sein normal, Aspects mammographiques et échographiques – EMC (Paris), 810.G15, 1994 : p1–8.
- [9]. ELBAZ.J.S
Prothèses mammaires – Paris : MEDSI 1982, p136.
- [10]. CHEVREL.J.P
Anatomie clinique : le tronc tome 2 Edit Springer ;(1994) p622
- [11]. HOUDEBINE.L.
Action des hormones dans le développement de la glande mammaire. Reproduction humaine et hormones, 1993 tome VI : 483–494.

- [12]. SILBERNAG.S, DES POPOULOS A.
Atlas de poche de physiologie. Médecine sciences Flammarion, 2001: 436P;
303.
- [13]. SOBOTTA.J,
Précis d'histologie : cytologie, histologie, anatomie macroscopique (2004).
Lavoisier; 592
- [14]. MORROW.M
The natural history of ductal carcinoma . Implications for clinical decision
making. Cancer 1995 ; 76 : 1113–1115
- [15]. [15] MAC–GROGAN.G
Les néoplasies mammaires non invasives et invasives: VIème journées Franco
Africaines de pathologie : Niamey, 2003 ; 9–30.
- [16]. [16] MAUVAIS–JARVAIS.P, GOMPTEL.A
Hormones et sein. En amont du cancer, Paris : Flammarion, Médecine–sciences.
1989
- [17]. Hanahan D, Weinberg RA.
The hallmarks of cancer. Cell. 2000 Jan 7;100(1):57–70)
- [18]. Kinzler KW, Vogelstein B.
Cancer–susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers.. Nature. 1997 Apr
24; 386(6627):761, 763).
- [19]. PLU–BUREAU.G, TOURAINE.P, KUTTENN.F
Sein et hormones. EMC, 810–A–10, 2002, 19p
- [20]. BATTERSBY.S, ANDERSON.TJ
Histologic changes in the breast tissue that characterize recent pregnancy.
Histopathology 1989; 15: 415–19.

- [21]. CHOPIER.J, SALEM.C, BILLIERES.P, BALLEYGUIER.C.
Variations du sein normal. Aspects mammographiques et échographiques.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Radiodiagnostic – Urologie–Gynécologie,
34–800–A–15, 2003, 12 p
- [22]. Stella Winters, Charmaine Martin, Daniel Murphy, Navkiran K. Shokar1] Breast
Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening, Texas Tech University
Health Sciences Center, United States,2017, Progressin Molecular
BiologyandTranslational Science, Volume 151 ISSN 1877–1173.2017.07.002
- [23]. GLOBOCAN: Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in
2012. 2012.
- [24]. RCRGC: le registre des cancers de la région du grand Casablanca 2005–
2006–2007. Edition 2012.
- [25]. RECRA B : *Registre Des Cancers de Rabat*, Incidence des cancers à Rabat
2006–2008. Ministère de la santé Juin 2012.
- [26]. Tazi MA, Er–Raki A, Benjaafar N: Cancer incidence in Rabat, Morocco: 2006–
2008. *Ecancer* 2013, 7:338.
- [27]. M. Espie, A.–S. Hamy, S. Eskenazy, C. Cuvier, S. Giacchetti, Epidemiologie du
cancer du sein,2012.
- [28]. C.GohfiB. et al Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual
data from 52 epidemiological studies including 58209 women with breast
cancer and 101986 women without the disease.
Lancet, 2001; 358:1389–99.
- [29]. Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer .
N Engl J Med 2003;348:2339–47

- [30]. Peto J, Collins N, Barfoot R et al.
Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer.
J Natl cancer Institut, 1999; 91: 943–9.
- [31]. Eng C, Schneider K, Fraumeni JF, Li FP. Third international workshop on collaborative interdisciplinary studies of p53 and other predisposing genes in Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6, P : 379–83.
- [32]. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history .
Am J Hum Genet, 2003; 72:1117–1130
- [33]. Rouvière H., *Anatomie des lymphatiques de l'homme*. In Masson, Ed.
Paris, 1932.
- [34]. John EM, Miron A, Gong G et Al. Prevalence of pathogenic BRCA1 mutation carriers in 5 US racial/ethnic groups
JAMA, 2007; 298:2869–2876
- [35]. Foxcroft, E.B. Evans, C. Hirst and B.J. Hicks, Presentation and diagnosis of adolescent breast disease.
Breast, 2001; 10: 399–404.
- [36]. Morgan A, Osborn GD, E-Saify W, Vaughan-Williams E, Young women with breast cancer; clinical, histopathological and prognostic Considerations
Williams RJL. Royal Glamorgan Hospital March 2004

- [37]. Higginson J MC, et al. Human cancer; epidemiology and environmental causes.
Cambridge Monographs on cancer research.
Cambridge University Press, 1992.
- [38]. Freund, L. Mirabel, K. Annane, and C. Mathelin. Allaitement maternel et cancer du sein, Breastfeeding and cancer.
Gynécol Obstét Fert, 2005 ; 33 (10) : 739–44.
- [39]. Bakkali, C. Marchal, A. Lesur–Schwander and J. –L. Verhaeghe Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins
Cancer/Radiothérapie . 2003, 7(3) : 153–9.
- [40]. Helena Jernström, Niklas Loman, Oskar T. Johannsson Impact of teenage oral contraceptive use in a population–based series of earlyonset breast cancer cases who have undergone BRCA mutation testing.
Eur J Cancer, 2005; 41(15) : 2312–20.
- [41]. Kumle, E. Weiderpass and T. Braaten. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: the Norwegian–Swedish Women’s Lifestyle and Health Cohort Study,
Cancer Epidem Biomar Prev, 2002; 11 (11) : 1375–81
- [42]. F. Clavel–Chapelon, M. Touillaud, A. Fournier, Facteurs de risque de cancer du sein
- [43]. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel–Chapelon F.,Breast cancer risk in relation to different types of hormonereplacement therapy in the E3N–EPIC cohort. Int J Cancer2005;114:448—54]
- [44]. Prentice RL, Manson JE, Langer RD, et al. Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause.
Am J Epidemiol 2009;170:12—23.

- [45]. Cho E SD, Hunter DJ, Chen WY, Stampfer MJ, Colditz GA. Premenopausal fat intake and risk of breast cancer.
J Natl Cancer Inst, 2003; 95(14):1079–80.
- [46]. Riboli E, Norat Tet al. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk.
Am J Clin Nutr 2003 ;78 : 559S–569S
- [47]. Zhang SM, Lee IM, Manson JE, Cook NR, Willett WC, Buring JE. Alcohol consumption and breast cancer risk in the Women’s Health Study.
Am J Epidemiol 2007; 165:667 – 76
- [48]. Kerry W et al Effect of Prediagnostic Alcohol Consumption on Survival after Breast Cancer in Young Women
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17(8):1988–96
- [49]. Couch. FJ, Cerhan JR, Vierkant RA, Grabrick DM. Cigarette smoking increases risk of breast cancer in high risk breast cancer families.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2001; 4 : 327–32
- [50]. Lundell M, Mattsson A, Hakulinen T, Holm LE. Breast cancer after radiotherapy for skin hemangioma in infancy
Radiat Res, 1996 ; 145 :225–30
- [51]. Sabel M, Aichinger U, Schultz–Wendtland R. Radiation exposure in x ray mammography.
Rofo 2001; 173: 79–91
- [52]. McGrath KG. An earlier age of breast cancer diagnosis related to more frequent use of antiperspirants/deodorants and underarm shaving. Eur J Cancer Prev 2003;12:479–80
- [53]. Mirick DK, Davis S, Thomas DB. Antiperspirant use and the risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 2002; 94:1578–80

- [54]. Rovert SA, Strombom I, Trentham-Dietz A et al. Socioeconomic risk factors for breast cancer/distinguishing individual-and community-level effects. *Epidemiology* 2004; 15: 442-450
- [55]. Wenten M, Gilliland FD, Baumgartner K, Samet JM. Associations of weight, weight change, and body mass with breast cancer risk in Hispanic and non Hispanic white woman
Ann Epidemiol, 2002; 12: 435-4;
- [56]. Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed New York Springer. 2010.
- [57]. Jennifer K. Plichta, MD, MS, Brittany M. Campbell, BS, Elizabeth A. Mittendorf, MD, PhD, E. Shelley Hwang, MD, MPH, *Anatomy and Breast Cancer Staging: Is It Still Relevant?*, *Surg Oncol Clin N Am* 27 (2018) 51- 67
- [58]. Fattaneh A. , Tavasoll, Peter devilee , *WHO Pathology and genetics. Tumors of the breast and femal genital organs* 2012
- [59]. Anna M. Badowska-Kozakiewicz, Anna Liszcz, Maria Sobol and Janusz Patera, Retrospective evaluation of histopathological examinations in invasive ductal breast cancer of no special type: an analysis of 691 patients, *Arch Med Sci*. 2017 Oct; 13(6): 1408-1415
- [60]. MARTINEZ V, AZZOPARDI JG. Invasive lobular carcinoma of the breast: incidence and variants. *Histopathol* 1979 ; 3 : 467-488
- [61]. J.-M. Guinebretière, *Cancers canaux et lobulaires :Quelles sont les différences pour l'anatomo-cyto-pathologiste ?*
- [62]. Elston CW, Ellis IO: Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991, 19(5):403-410.

- [63]. Amat S, Penault-Llorca F, Cure H, Le Bouedec G, Achard JL, Van Praagh I, Feillel V, Mouret-Reynier MA, Dauplat J CP: Scarff-Bloom-Richardson (SBR) grading: A pleiotropic marker of chemosensitivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy. *Int J Oncol* 2002, 20:791-796.
- [64]. P.-J. Lamy a, G. Romieu b, P. Rouanet c, W. Jacot b, Classification moléculaire des cancers du sein : utilité en clinique, *Médecine Nucléaire* 34 (2010) 32-43
- [65]. Lakhani SR EI, Schnitt SJ, Hoon Tan P, Van de Vijer MJ. WHO classification of tumours of the breast 4th edition. 2012.
- [66]. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16: 1569-1583
- [67]. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20: 1319-1329.
- [68]. Lee AH, Pinder SE, Macmillan RD et al. Prognostic value of lymphovascular invasion in women with lymph node negative invasive breast carcinoma. *Eur J Cancer* 2006; 42: 357-362.
- [69]. Pinder SE, Ellis IO, Galea M et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascularinvasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1994; 24: 41-47.
- [70]. Gujam FJ, Going JJ, Edwards J et al. The role of lymphatic and blood vessel invasion in predicting survival and methods of detection in patients with primary operable breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 89: 231-241.

- [71]. Barnes DM, Harris WH, Smith P, Millis RR, Rubens RD. Immunohistochemical determination of oestrogen receptor: comparison of different methods of assessment of staining and correlation with clinical outcome of breast cancer patients. *Br J Cancer* 1996;74:1445-51.
- [72]. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *JCO* 1999; 17:1474.
- [73]. Elledge RM, Green S, Pugh R, Allred DC, Clark GM, Hill J, et al. Estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PgR), by ligand-binding assay compared with ER, PgR and pS2, by immuno-histochemistry in predicting response to tamoxifen in metastatic breast cancer: a Southwest Oncology Group study. *Int J Cancer* 2000;89:111-7.
- [74]. Dowsett M, Allred C, Knox J, Quinn E, Salter J, Wale C, et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the arimidex, tamoxifen, alone or in combination trial. *J Clin Oncol* 2008; 26:1059-65.
- [75]. Yamashita H, Yando Y, Nishio M, Zhang Z, Hamaguchi M, Mita K, et al. Immunohistochemical evaluation of hormone receptor status for predicting response to endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Breast Cancer* 2006;13:74-83.
- [76]. Mohsin SK, Weiss H, Havighurst T, Clark GM, Berardo M, Roanh LD, et al. Progesterone receptor by immunohistochemistry and clinical outcome in breast cancer: a validation study. *Mod Pathol* 2004;17:1545-54.

- [77]. Viale G, Regan MM, Maiorano E, Mastropasqua MG, Dell'Orto P, Rasmussen BB, et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007;25:3846-52.
- [78]. Jalava P, Kuopio T, Huovinen R, Laine J, Collan Y. Immunohistochemical staining of estrogen and progesterone receptors: aspects for evaluating positivity and defining the cutpoints. *Anticancer Res* 2005;25:2535-42.
- [79]. Ogawa Y, Moriya T, Kato Y, Oguma M, Ikeda K, Takashima T, et al. Immunohistochemical assessment for estrogen receptor and progesterone receptor status in breast cancer: analysis for a cut-off point as the predictor for endocrine therapy. *Breast Cancer* 2004;11:267-75.
- [80]. Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, MacGrogan G, Roger P, Treilleux I, Valent A, et al. [2014 update of the GEPICS' recommendations for HER2 status determination in breast cancers in France]. *Ann Pathol* 2014;34:352-65.
- [81]. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244:707-12.
- [82]. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82
- [83]. Seshadri R, Firgaira FA, Horsfall DJ, McCaul K, Setlur V, Kitchen P. Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. The South Australian Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1993;11: 1936-42.

- [84]. Y. Zemmouri, D. De Croze, A. Vincent Salomon, R. Rouzier, C. Bonneau. Caractérisation moléculaire des cancers du sein en pratique clinique. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 44 (2016) 285–292.
- [85]. Lopez F, Belloc F, Lacombe F, Dumain P, Reiffers J, Bernard P, et al. Modalities of synthesis of Ki67 antigen during the stimulation of lymphocytes. *Cytometry* 1991;12:42–9. <http://dx.doi.org/10.1002/cyto.990120107>
- [86]. Starborg M, Gell K, Brundell E, Höög C. The murine Ki-67 cell proliferation antigen accumulates in the nucleolar and heterochromatic regions of interphase cells and at the periphery of the mitotic chromosomes in a process essential for cell cycle progression. *J Cell Sci* 1996;109(Pt 1):143–53.
- [87]. Luporsi E, André F, Spyrtos F, Martin P-M, Jacquemier J, Penault-Llorca F, et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132:895–915.
- [88]. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast* 2008;17:323–34.
- [89]. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:736–50.
- [90]. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 2010;11:174–83.
- [91]. Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer* 2011; 11:486.

- [92]. Polley M-YC, Leung SCY, McShane LM, Gao D, Hugh JC, Mastropasqua MG, et al. An international Ki67 reproducibility study. *J Natl Cancer Inst* 2013;105: 1897-906.
- [93]. Dumontet C, Krajewska M, Treilleux I, Mackey JR, Martin M, Rupin M, et al. BCIRG 001 molecular analysis: prognostic factors in node-positive breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2010;16: 3988-97.
- [94]. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-52.
- [95]. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869-74.
- [96]. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8418-23.
- [97]. Sotiriou C, Neo S-Y, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:10393-8.
- [98]. Cirier J, J. Cirier a, G. Body, M.-L. Jourdan , L. Bedouet , C. Fleurier, J. Pilloy, F. Arbion e, L. Ouldamer Impact de la réponse histologique complète a la chimiothérapie néo-adjuvante pour cancer du sein selon le sous-type moléculaire. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* (2017),

- [99]. Jackisch C, Harbeck N, Huober J, von Minckwitz G, Gerber B, Kreipe H-H, Liedtke C, Marschner N, Möbus V, Scheithauer H: 14th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2015: Evidence, controversies, consensus—primary therapy of early breast cancer: opinions expressed by German experts. *Breast care* 2015, 10(3):211–219.
- [100]. Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, Penault-Llorca F, van der Vijver M, Parry S, et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res* 2005;11:5175– 80.
- [101]. Thiesse P. La mammographie. *Bulletin du Cancer*, 2002; 89(12): 1081–1082.
- [102]. Desjeux G, Aspar AM, Colonna E, Raude D, Audet -Lapointe M, Balaire C, Codaccioni A. Connaissance de la double lecture dans le dépistage du cancer du sein double reading in breast-cancer screening: What women know about it. *La Presse Médicale*, 2008; 37(9): 1205–1211.
- [103]. Thomas DB, Gao DL, Ray RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst*, 2002 ; 94 : 1445–1457.
- [104]. Eisinger F. Département d'oncogénétique, Institut Paoli-Calmettes, Inserm E9939, 232, bd Sainte-Marguerite, 13009 Marseille. Le dépistage des cancers du sein chez les femmes à haut risque familial. *Bulletin du Cancer*, 2005 ;92 (10): 874–84.
- [105]. Saglier J, Pommeyrol A, Bouillet T, Hennebicque AS. Cancer du sein. Questions et réponses au quotidien. 2e ed. Paris : Masson, 2003 ; 104–173.
- [106]. Donegan W.L. Diagnosis of Breast Cancer. In: Donegan WL, Spratt JS editors, *Cancer of the Breast*, 5th ed., Saint-Louis, Missouri: WB Saunders, 2002, 311–345.

- [107]. Balu-Maestro C, Chapellier C, Souci J, Caramella T et Marcotte-Bloch C. Dépistage du cancer du sein : quelle imagerie pour quelles femmes ? *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2010 ; 39(1) : 3-10.
- [108]. Mousseau M, Garnier C. Cancer du sein: épidémiologie, bilan d'extension, modalités thérapeutiques. *Med. Nucl*, 2002 ; 26 : 7-21.
- [109]. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. *AMA*, 2005; 293: 1245-1256.
- [110]. Leconte I. Quelle est la place de l'échographie dans le dépistage du cancer du sein ? *Imagerie de la Femme*, 2006; 16(2): 95-100.
- [111]. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*, 2002; 225: 165-75.
- [112]. Baker JA, Kornguth PJ, Soo MS, Walsh R, Mengoni P. Sonography of solid breast lesions: observer variability of lesion description and assessment. *Am J Roentgenol*, 1999; 172: 1621-1625.
- [113]. CAROLE MATHELIN, BEATRICE GAIRARD, JEANPHILIPPE BRETTE, ROBERT RENAUD : Examen clinique du cancer de sein, ELSEVIER SAS 1997 GYNECOLOGIE 865-C-10
- [114]. GIRAUD J.R :
Abregés connaissance et pratique en gynécologie 4ème édition 2002 p174
- [115]. ROCHARD F.
Cancer de sein Gynécologie Edition ELLISES AUPLEF/UREF 1998 189-190p

- [116]. Bensouda Y. L'association doxorubicine–cyclophosphamide en situation néoadjuvante dans le cancer du sein, à travers une étude rétrospective de 126 cas à l'INO. *thèse en médecine*, 2005 ; 341.
- [117]. [117] Gilles Grangé, Guide pratique de l'échographie obstétricale et gynécologique (2^{ème} édition), 2016, pages 357–375
- [118]. Sickles EA. Management of probably benign lesions of the breast. *Radiology* 1994;3193:582–3.
- [119]. S. Houdebine , I. Doutriaux, D. Geffroy, C. Labbe, D. Nenciu, P. Meingan, M. Ricaud, Dépistage du cancer du sein 0928–1258/(2014)
- [120]. Boisserie–Lacroix M, Lebiez–Michel N, Cavigni P, Bentolila J, Laumonier H, Bouzgarrou M, Trillaud H. Examens complémentaires Échographie du sein : nouvelles approches Breast ultrasonography: an overview. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2006 ; 34(12): 1170–1177.
- [121]. Morris EA, Schwartz LH, Drotman MB, Kim SJ, Tan LK, Liberman L et al. Evaluation of pectoralis major muscle in patients with posterior breast tumors on breast MR images: early experience *Radiol* 2000 ; 214:67–72
- [122]. Stijven S, Gielen E, Bevernage C, Horvath M, Meylaerts L. Magnetic resonance imaging: value of diffusion–weighted imaging in differentiating benign from malignant breast lesions *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2013 ; 166:215–220
- [123]. Pilewskie M, Morrow M. Applications for Breast Magnetic Resonance Imaging *Surgical Oncology Clinics of North America* 2014 ; 23:431–449
- [124]. [124] Boyd NF, Helen Guo D, Martin LJ et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *NEJM* 2007;356:227–36.
- [125]. [125] Balu Maestro C. Imagerie par résonance magnétique du sein. *J Radiol* 200;82:17–26.

- [126].Teifke A, Hlawatsch A, Beier T et al. Undetected malignancies of the breast: dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging at 1.0 T. *Radiology* 2002;224:881–88.
- [127].Taourel P, Thomassin I, Tardivon A.
Indications actualisées de l'IRM du sein: synthèse du référentiel édité par The European Society of Breast Cancer Specialist (EUSOMA). *Imag. Femme* 2011;21:154–159
- [128].BISBIS W. ZINOUN N. EL MOUATACIM K. HIMMI A.
Cytoponction d'un nodule du sein, *Espérance médicale* 2000 207–208p
- [129].BUSSIERS E., BARREAU B ET COLL.
Les prélèvements mammaires en stéréotaxie : macrobiopsies avec aspiration et biopsies chirurgicales stéréotaxiques. *Gynécologie obstétrique et fertilité* 2013 256–264p
- [130].SERROY J.Y. ANTOINE M.SCETBON F.ET COLL.
Apport de macrobiopsies stéréotaxiques par aspiration dans la stratégie de prise en charge des microcalcifications mammaires : Première série prospective de 115 cas *Gynécologie obstétrique et fertilité* 2000 806– 819p
- [131].Müller D, Köhler G, Ohlinger R. Staging procedures in primary breast cancer. *Anticancer Res* 2008;28:2397–400.
- [132].Debald M, Wolfgarten M, Kreklau P, Abramian A, Kaiser C, Höller T, et al. Staging of primary breast cancer is not indicated in asymptomatic patients with early tumor stages. *Oncol Res Treat* 2014;37:400–5,
- [133].Brennan ME, Houssami N. Evaluation of the evidence on staging imaging for detection of asymptomatic distant metastases in newly diagnosed breast cancer. *Breast* 2012;21:112–23,

- [134]. Abuzallouf S, Motawy M, Thotathil Z. Baseline staging of newly diagnosed breast cancer — Kuwait cancercontrol center experience. *Med Princ Pract* 2007;16:22—4,
- [135]. Puglisi F, Follador A, Minisini AM, Cardellino GG, Russo S, Andretta C, et al. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. *Ann Oncol* 2005;16:263—6
- [136]. Schneider C, Fehr MK, Steiner RA, Hagen D, Haller U, Fink D. Frequency and distribution pattern of distant metastases in breast cancer patients at the time of primary presentation. *Arch Gynecol Obstet* 2003;269:9—12, <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-002-0445-x>.
- [137]. C. de Bazelaire, M. Albiter, É. de Kerviler, Impact de l'imagerie sur le classement TNM : le M, *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* (2017)
- [138]. Groheux D, Giacchetti S, Espié M, Vercellino L, Hamy A-S, Delord M, et al. The yield of 18F-FDG-PET/CT in patients with clinical stage IIA, IIB, or IIIA breast cancer: a prospective study. *J Nucl Med* 2011;52:1526—34,
- [139]. <https://www.agora-inscription.ca/documents/639/files/NeoadjuvantBOUDREAU-Final.pdf>
- [140]. <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/2926.pdf>
- [141]. D. Groheux, C. Rousseau, F. Kraeber-Bodéré, L. Quéro, S. Delanian, C. de Bazelaire *Cancers du sein : diagnostic, traitement et aspect post-thérapeutique* Chapitre 5, *Imagerie post-thérapeutique en oncologie* 2014
- [142]. Léon Perlemuter et Gabriel Perlemuter, *Guide de thérapeutique* Perlemuter 2017 9e édition , Cancer du sein.

- [143].Frénel J.S., Campone M. Chimiothérapie des cancers du sein non métastatiques : état des lieux en 2010. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction 2010 ; 39S ; F79-F84.
- [144].<https://www.rose-up.fr/cancer-sein-triple-negatif-precoce-immunotherapie-esmo-2019>
- [145].Faneyte IF, Schrama JG, Peterse JL, et al. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy : predictive markers and relation with outcome. Br J Cancer 2003 ; 88 : 406-12.
- [146].Belembaogo E, Feillel V, Chollet P, et al. Neoadjuvant chemotherapy in 126 operable breast cancers. Eur J Cancer 1992 ; 28A : 896-900.
- [147].Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer : eight-year experience at the Milan Cancer Institute. J Clin Oncol 1998 ; 16 : 93-100.
- [148].Gradishar WJ. Docetaxel as neoadjuvant chemotherapy in patients with stage III breast cancer. Oncology (Williston Park) 1997 ; 11 : 15-8.
- [149].Abraham DC, Jones RC, Jones SE, et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of locally advanced breast cancer by magnetic resonance imaging. Cancer 1996 ; 78(1) : 91-100.
- [150].E. Mery, H. Charitansky, F. Dalenc, B. Boulet, C. Massabeau, Chapitre 19 : Forme avancée de carcinome infiltrant, Cancer du sein Dépistage et prise en charge, © 2016
- [151].Chevallier B, Roche H, Olivier JP, et al. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. Am J Clin Oncol 1993 ; 16(3) : 223-8.

- [152]. Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, et al. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast : a determinant of outcome. *J Am Coll Surg* 1995 ; 180(3) : 297–306.
- [153]. Penault-Llorca F, Abrial C, Raoelfils I, et al. Comparison of the prognostic significance of Chevallier and Sataloff's pathologic classifications after neoadjuvant chemotherapy of operable breast cancer. *Hum Pathol* 2008 ; 39(8) : 1221–8.
- [154]. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012 ; 30(15) : 1796–804.
- [155]. [Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. N Engl J Med 2017; 376: 2147–2159, first published online 1 June. doi: 10.1056/NEJMoa1612645](#)
- [156]. D. Naumann, V. Ruisius, C. Margiotta. Et al. Factors Predicting Trastuzumab-related Cardiotoxicity in a Real-world Population of Women with HER2+ Breast Cancer. *Anticancer research* 33: 1717–1720 2013.
- [157]. Bensouda Y. L'association doxorubicine-cyclophosphamide en situation néoadjuvante dans le cancer du sein, à travers une étude rétrospective de 126 cas à l'INO. *Thèse en médecine*, 2005 ; 341.
- [158]. Alleman I, Couvert-Mullot H, Béranger C, Gisserot O. Prise en charge du cancer du sein en cas de récepteurs hormonaux négatifs. *Le Pharmacien Hospitalier*, 2010 ; 45(1) : 25–32.
- [159]. http://www.oncolor.org/referentiels/sein/sein_ttt_acc.htm.
Référentiels cancer du sein : principes de prise en charge.

- [160]. La technique du ganglion sentinelle dans le cancer du sein. *Rapport d'étape de l'HAS*, 2002 ; 90.
- [161]. Institut National Du Cancer en France; Agence nationale sanitaire et scientifique en cancérologie. *Les cancers du sein*. 2010.
- [162]. Madelaine I, Faubre P. Cancer du sein : actualités diagnostiques et thérapeutiques. *Journal de Pharmacie Clinique*, 2003; 22(3): 117-222.
- [163]. http://www.oncolor.org/referentiels/sein/sein_ttt_rdth.htm.
- [164]. <http://www.e-cancer.fr/les-soins/recommandations/les-recommandations-destinees-aux-medecins-specialistes/recommandations-produites-par-l-inca>. Cancer du sein : indications de la radiothérapie. *Recommandations de l'Institut national du cancer*.
- [165]. Le centre Paul Strauss : Centre régional de lutte contre le cancer. Le cancer du sein : le traitement chirurgical. 2008
- [166]. http://www.oncopaca.org/upload/1-referentiel-sein-version_d-finitive-20080922.pdf.
- [167]. Saglier J, Pommeyrol A, Bouillet T, Hennebicque AS. Cancer du sein. Questions et réponses au quotidien. *2e ed. Paris: Masson*, 2003; 104-173.
- [168]. C.Roemer-becuwe. Traitements anticancéreux et douleurs dans le cancer du sein. *Thèse médecine*, 2002 ; 23.
- [169]. JL. Haybittle, D.Brinkley, J.Houghton, et al. Postoperative radiotherapy And late mortality: evidence from the Cancer research Campaign trial for early breast Cancer. *Br Med J* 1989; 298:1611-1614.
- [170]. Curigliano G, Burstein JH, Winer EP et al. Deescalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue 8, August 2017, 1700-1712

- [171].http://www.nccn.org/professionals_physician_gls/f_guidelines.asp#breast
- [172].Instituts Gustave Roussy et Curie. Cancers et pathologies du sein : Attitudes diagnostiques et thérapeutiques, protocoles de traitement 2016 – 2017
- [173].Spring L,et al . Pathological complete response and impact in breast cancer: recurrence and survival : Patient –level analysis. SABCS 2101
- [174].<http://cancers-gynecologiques.com/files/3/2020/06.actualit%C3%A9s-k-sein-gynaix-2020-FRANKE.pdf>
- [175].V. Doridot a, C. Nos a, J.S. Aucouturier a , B. Sigal-Zafrani b , A. Fourquet c , K.B. Clough a, Le traitement chirurgical conservateur du cancer du sein, Cancer/Radiothérapie 8 (2004) 21–28
- [176].Classe JM, Sentilhes L, Jaffré I, Mezzadri M, Lefebvre-Lacoeuille C, Dejode M, et al. Chirurgie des cancers invasifs du sein (à l’exception de la reconstruction mammaire Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2010 ; 39:43–62
- [177].J.M. CLASSE , C. LEFEBVRE , M. DEJODE, V. BORDES , L. CATALA , I. JAFFRÉ , F. DRAVET , P. DESCAMPS , Les principes du traitement chirurgical initial du cancer infiltrant du sein (2010)
- [178].Christoph J. Ragetha,b, Christoph Tausch, Chirurgie mammaire de la femme à haut risque : importance d’une stratégie multidisciplinaire thérapeutique en cas de cancer du sein Imagerie de la Femme (2016) 26, 129—133
- [179].Référentiel diagnostique et thérapeutique SEIN – REMAGUS 2019–2021
- [180].<http://oncologik.fr/referentiels/rrc/sein-principes-de-prise-en-charge>
- [181].Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†
- [182].Reis-Filho JS, Tutt AN.— Triple negative tumours : a critical review. Histopathology, 2008, 52, 108–118.

- [183]. P. Freres (1), J. Collignon (2), C. Gennigens (2), I. Scagnol (3), A. Rorive (2), A. Barbeaux (4), P.A. Coucke (5), G. Jérusalem (2) cancer du sein triple négatif
- [184]. T. Derkaoui^{1*}, J. Bakkach¹, M. Mansouri^{1,2}, A. Loudiyi², M. Fihri³, F. Alaoui¹, A. Barakat¹, B. El Yemlahi¹, H. Bihri¹, N. Ghailani Nourouti¹ and M. Bennani Mechita¹ Triple negative breast cancer in North of Morocco: clinicopathologic and prognostic features 2016 10.1186/s12905-016-0346-y
- [185]. Y. Akasbi, S. Bennis, F. Abbass, K. Znati, K. Amrani Joutei, A. Amarti et al. Clinicopathological, therapeutic and prognostic features of the triplenegative tumors in Moroccan breast cancer patients experience of Hassan II university hospital in Fez BMC Research Notes 2011, 4:500
- [186]. G. Rais^{1*}, S. Raissouni¹, M. Aitelhaj¹, F. Rais², S. Naciri¹, S. Khoyaali¹, H. Abahssain¹, Y. Bensouda¹, B. Khannoussi³, H. Mrabti¹ and H. Errihani¹ Triple negative breast cancer in Moroccan women: clinicopathological and therapeutic study at the National Institute of Oncology Rais et al. BMC Women's Health 2012
- [187]. Z. Bekkouche · Y. Guedouar · F. Ben Ali · F.Z. El Kebir Caractéristiques des carcinomes mammaires triple-négatifs dans l'Ouest-algérien. J. Afr. Cancer (2013) 5:155-161
- [188]. M. Gueye · S.M.K. Gueye · M. Mbaye · F. Niasse Dia · M.E. Faye Diémé · M.M. Niang · A.A. Diouf · J.-C. Moreau Clinical features and prognosis of triple negative breast cancer at the senology unit of Aristide-Le-Dantec teaching hospital 10.1007/s12558-013-0252-2

- [189]. Schneider BP, Winer EP, Foulkes WD, et al (2008) Triplenegative breast cancer: risk factors to potential targets. Clin Cancer Res 14:8010-8
- [190]. Gilles R, Feger C (2010) Imagerie des cancers du sein triplenégatifs. La lettre du sénologue 50:15
- [191]. P. Freres , J. Collignon , C. Gennigens
Le cancer du sein triple négatif
Rev .Med. Liege 2010; 65 : 3 : 120-126
- [192]. Hernandez-Aya LF, Chavez-Macgregor M, Lei X, et al
Nodal Status and Clinical Outcomes in a Large Cohort of Patients With Triple- Negative Breast Cancer
Journal of Clinical Oncology 2011;29(19):2628-2634
- [193]. R.Dent, M. Trudeau, KI. Pritchard et al.
Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence
Clin Cancer Res August 1, 2007 13; 4429
- [194]. Krop I, Ismaila N, Andre F et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. J Clin Oncol 2017; 35(24): 2838-2847.
- [195]. Robertson IJ, Hand F, Kell MR. FDG-PET/CT in the staging of local/regional metastases in breast cancer. Breast 2011; 20(6): 491-494
- [196]. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of longterm outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet 2012;379:432-44.

- [197]. Verma S, Provencher L, Dent R. Emerging trends in the treatment of triplenegative breast cancer in Canada: a survey. *CurrOncol Tor Ont* 2011;18:180– 90.
- [198]. Amir E, Ocana A, Freedman O, Clemons M, Seruga B. Chemotherapy: dose–dense treatment for triple–negative breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7(2):79–80.
- [199]. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, WickerhamDL, Begovic M, DeCillis A, Robidoux A et al.
Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer
J ClinOncol 1998;16(8):2672–2685.
- [200]. Van der Hage JA, van de VeldeCJ, Julien JP, Tubiana–Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J ClinOncol* 2001;19(22):4224–4237.
- [201]. Wang P, Heitman J. The cyclophilins. *Genome Biol* 2005. 6 ;226
- [202]. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, Andre´ F, Tordai A, Mejia JA, et al.
Response to neoadjuvant therapy and long–term survival in patients with triple– negative breast cancer. *J ClinOncol Off J Am SocClinOncol* 2008;26: 1275–81.

[203]. Keam B, Im SA, Kim HJ, Oh DY, KimJH, Lee SH, Chie EK, Han W, Kim DW, MoonWK et al.

Prognostic impact of clinicopathologicparameters in stage II/III breast cancer treatedwith neoadjuvant docetaxel and doxorubicinchemotherapy:paradoxical features of the triplenegative breast cancer. BMC Cancer 2007;7:203.

[204]. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L,Moore DT, Collichio F, Ollila DW, Sartor CI,Graham ML, Perou CM.

The triple negativeparadox: primary tumor chemosensitivity ofbreast cancer subtypes. Clin Cancer Res 2007;13(8):2329–2334.

أطروحة رقم 21/106

سنة 2021

العلاج القبلي لسرطان الثدي الثلاثي السلبي:
تجربة مصلحة الأنكولوجيا بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس
(بصدد 10 حالات)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/03/08

من طرف

الآنسة أوفريد عبير
المزداة في 09 نونبر 1995 بانشادن اشتوكة آيت بها

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

سرطان الثدي - الثلاثي السلبي - علاج كيماوي قبلي - استجابة نسيجية كاملة

اللجنة

الرئيس والمشرف السيد الفتوح محمد
أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية
السيد بازين عزيز.....
أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية
أعضاء { السيد سينا محمد
أستاذ مبرز في علم التشريح المرضي
..... السيد أفريشة
أستاذ مبرز في علم الأشعة