



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

Année 2019

Thèse N°163

Etude des facteurs pronostiques de récurrences du cancer du sein après un traitement conservateur

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19/06/2019

PAR

Mr. Mohamed Mansour

Né le 04/09/1991 à Zagora

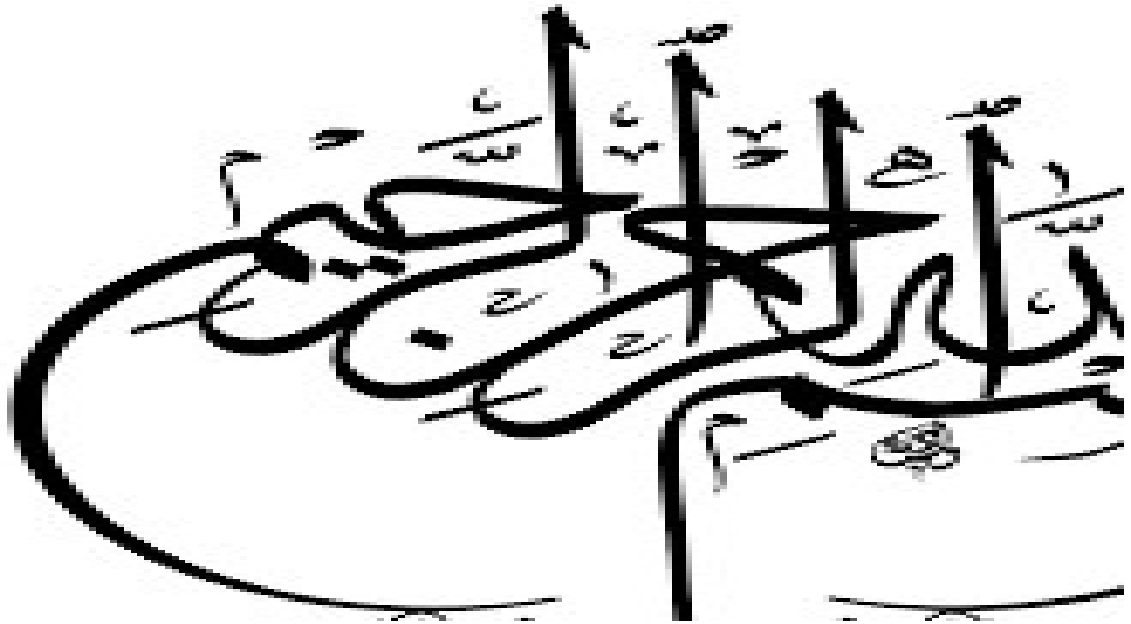
POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer du sein, traitement conservateur, récurrence, facteur pronostic.

JURY

M. A.SOUMMANI Professeur de Gynécologie-Obstétrique	PRESIDENT
Mme. B. FAKHIR Professeur de Gynécologie Obstétrique	RAPPORTEUR
Mme. A.BASSIR Professeur de Gynécologie- obstétrique	} JUGES
Mme. R.BELBARAKA Professeur agrégé en Oncologie	
M. A. EL OMRANI Professeur agrégé en Radiothérapie	



"سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك أنت العليم

الحكيم."

صورة البقرة: الآية 31

صدق الله العظيم.



*SERMENT
D'HIPPOCRATE*

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

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

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur

LISTEDES

PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirmaxillo faciale	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HAJJI Ibtissam	Ophthalmologie
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HOCAR Ouafa	Dermatologie
ADMOU Brahim	Immunologie	JALAL Hicham	Radiologie
AGHOUTANE EI Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	KAMILI EI Ouafi EI Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHOUCANI Mouna	Radiothérapie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KOULALI IDRISSEI Khalid	Traumato- orthopédie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie

AMAL Said	Dermatologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
ASRI Fatima	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirumaxillo faciale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUFID Kamal	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAFIK Redda	Neurologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies	SAMKAOUI Mohamed	Anesthésie- réanimation

	métaboliques	Abdenasser	
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirmaxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MAOULAININE FadlMrabihrabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire

BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOURRAHOuat Aicha	Pédiatrie	RADA Noureddine	Pédiatrie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
FADILI Wafaa	Néphrologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	ELQATNI Mohamed	Médecine interne
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AMINE Abdellah	Cardiologie	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	Hammoune Nabil	Radiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELLASRI Salah	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie

CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DAMI Abdallah	Médecine Légale	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organnique	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	WARDA Karima	Microbiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation

En tout premier lieu et avant tout, je remercie ALLAH, tout puissant, de m'avoir donné la force pour surpasser toutes les difficultés, de m'avoir appris ce que j'ignorais et de m'avoir donné le courage et la patience d'achever ce modeste travail

Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif.

C'est avec amour, respect et gratitude que je dédie cette thèse à :

A mes très chers parents

Abdellah Mansour et Rkia Esalhi

Mes chers parents je vous aime, je vous admire, vous êtes ma fierté, et j'espère que je vous ai rendu aussi fier de moi, vous m'avez soutenu durant tous ce parcours, aucune expression ne peut traduire ma gratitude et mes respects envers vous, je vous dédie ce travail car c'est grâce à vous et à vos prières que j'ai pu le réaliser.

Puisse Allah tout puissant vous protéger, vous procurer longue vie, santé et bonheur.

A mes adorables sœurs

Fatimaezohra, Hasna et Ibtissam

A mes frères

Mostapha et Ayoub

Je vous aime tous, merci pour tous les moments de joie qu'on partage chaque jour, je vous souhaite une longue belle vie, que vous réaliserez vos rêves, et sachez que je serai toujours à vos côtés. Puisse Allah tout puissant vous protéger, vous procurer longue vie, santé et bonheur.

A ma Chérie GhizlaneEddaouiy

Votre présence dans ma vie, votre support et votre amour étaient la pièce manquante dans ma vie et maintenant, avec vous, je ne peux que penser au bonheur qui sera dans notre avenir. Merci d'être dans ma vie.

A la mémoire de mes grands-parents

AbdlohabEsalhi, Ahmed Mansour, Khadija Ait Kaiid

Puisse vos âmes reposer en paix. Que Dieu, le tout puissant, vous couvre de sa sainte miséricorde et vous accueille au paradis.

A ma Grand-mèreZahra Ait Kaiid

A mes oncles et tantes maternels et paternels

A mes cousins et cousines

A tous les membres de ma famille, petits et grands

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection la plus sincère

A mes barons

Mes très chers amis et collègues

Yassine Antara, Adil Mansouri, Ouassim Mansouri. Votre compagnie a rendu ce long parcours plein de beaux souvenirs inoubliables. Nous avons partagé ensemble le meilleur et le pire. Merci pour votre amitié, pour votre soutien et votre encouragement. Je vous souhaite tout le succès et bonheur du monde.

A mes précieux Abdelatif el Karimi, Ziwa Idriss, Ahmed Naciri, Imad El Fadili, Mohamed Berakoui, Madoun Rabab, Ilham Medhat, Najoua Mikdamr et Sara Modafar.

A TOUS MES COLLEQUES DE PROMOTION :

Vous m'étiez d'un grand soutien tout au long de mes études. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon respect et de ma considération

A toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail

A tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer.

A mon maître et présidente de thèse
Monsieur Professeur Abderraouf SOUMMANI
Professeur de gynécologie et obstétrique
ET CHEF DE SERVICE DE GYNECOLOGIE au CHU Mohammed
VI de Marrakech

Votre gentillesse extrême, vos qualités humaines et professionnelles, ainsi que votre compréhension à l'égard des étudiants, nous inspirent une grande admiration et un profond respect. En présidant ce jury, vous nous faites un grand honneur, nous vous remercions énormément. Que ce travail soit un témoignage de notre profonde gratitude.

A mon maître et rapportrice de thèse
Madame le Professeur Bouchra FAKHIR
Professeur de gynécologie et obstétrique au CHU Mohammed VI de
Marrakech

Pour tous les efforts que vous avez déployés dans l'élaboration de ce travail. Pour votre disponibilité, vos conseils et encouragements
Pour vos qualités humaines et professionnelles exemplaires
Ce fut un honneur pour moi d'élaborer ce travail sous votre direction

*A mon maître et juge de thèse : Professeur Hamid ASMOUKI
Professeurs de Gynécologie- obstétrique. CHU Mohammed VI de
Marrakech.*

*Nous vous remercions de nous avoir honoré par votre présence. Vous
avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche
infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde
reconnaissance. Veuillez accepter, cher maître, l'assurance de notre
estime et notre profond respect.*

*A mon maître et juge de thèse : Professeur Ahlam BASSIR
Professeur de Gynécologie- obstétrique. CHU Mohammed VI de
Marrakech*

*C'est pour nous un très grand honneur que vous acceptiez de siéger
parmi notre honorable jury. Vos compétences professionnelles et vos
qualités humaines seront pour nous un exemple dans l'exercice de la
profession. Recevez cher maître l'expression de notre profond respect et
l'assurance de notre grande admiration.*

*A mon maître et juge de thèse : Professeur Rhizlane BELBARAKA
Professeur d'Oncologie médical, CHU Mohammed VI de Marrakech
Nous tenons à vous exprimer nos plus sincères remerciements pour avoir
accepté de siéger auprès de ce noble jury. Votre présence nous honore.
Veuillez trouver ici, professeur, l'expression de notre profond respect.*

*A notre Maître et Juge de thèse : Professeur Abdelhamid EL OMRANI
Professeur de Radiothérapie. CHU Mohammed VI de Marrakech
Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger notre travail. C'est pour nous l'occasion de vous
témoigner estime et respect. Nous vous prions de croire en l'expression
de notre grande considération*

ABBREVIATIONS

OMS	: Organisation mondiale de la santé
ACR	: American college of radiology
CIS	: carcinome in situ
GS	: ganglion sentinelle
SBR	: scraffbloomc et richarson
INCa	: L'Institut national du cancer
IRM	:Imagerie par résonance magnétique
QII	: quadrant inféro- interne
QSE	: Quadrant supéro- externe
QSI	: Quadrant supéro- interne
RE	: récepteur à l'oestrogène
RH	: Récepteurs hormonaux
HER 2	: Human EpidermalGrowth Factor Receptor-2
RP	: récepteur à progesterone
CCI	: carcinom canalaire infiltrant
FISH	: Fluorescence in situ hybridization
uPA	: activateur du plasminogène de type urokinase
PAI-1	: inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1
TAM	: TAMOXIFÈNE
TDM	: tomodensitométrie
BIRADS	: BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM
CA15-3	: Cancer Antigen 15-3
TEP	: tomographie par émission de positons
TNM	: Tumor, Node, Metastasis
PS	: Etat générale de la patiente
IMC	: Indice de la masse corporelle
EORTC	: Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer

Liste des illustrations

Liste des figures :

Figure 1: Diagramme de sélection des patientes _____	11
Figure 2 : Répartition des patientes en fonction des tranches d'âge. _____	12
Figure 3 : Répartition des patientes en fonction de l'IMC _____	13
Figure 4 : Répartition des patientes selon le délai de consultation _____	14
Figure 5 : Répartition des cas en fonction du mode de découverte du cancer primitive : _____	14
Figure 6 : Répartition des patientes en fonction de la localisation de la tumeur. _____	15
Figure 7 : Répartition des patientes en fonction du siège de la tumeur. _____	15
Figure 8 : Répartition des cas selon le stade T clinique de la classification TNM. _____	16
Figure 9 : Répartition selon le type histologique _____	17
Figure 10 : Répartition selon la taille tumorale anatomopathologique selon la classification TNM. _____	17
Figure 11 : Répartition des patientes selon le grade SBR. _____	18
Figure 12 : Répartition selon la présence ou l'absence d'embolies vasculaires _____	18
Figure 13 : Répartition des cas selon la plurifocalité de la tumeur : _____	19
Figure 14 : Répartition des cas selon la classification moléculaire _____	20
Figure 15 : Répartition des cas selon le stade pN anatomopathologique de la classification TNM. _____	21
Figure 16 : Répartition des cas selon le délai d'accès à la chimiothérapie post-opératoire _____	22
Figure 17 : Répartition des patientes selon le délai d'accès à la radiothérapie. _____	23
Figure 18 : Répartition des patientes selon le délai total de la prise en charge : _____	24
Figure 19: la répartition des patientes selon le type de récidive _____	24
Figure 20 : la répartition des patientes selon le délai d'apparition de la récidive _____	25
Figure 21 : Répartition des cas en fonction du mode de découverte de la récidive locorégionale : _____	26
Figure 22 : Répartition des patientes selon le grade SBR _____	30
Figure 23 : Répartition des cas en fonction du mode de découverte de la récidive locorégionale : _____	32
Figure 24 : Estimation de l'incidence du cancer du sein dans le monde, 2018 _____	36
Figure 25 : Estimation de la mortalité au cancer du sein dans le monde, 2018 _____	37
Figure 26 : Les Localisations Les Plus Fréquentes Chez Le Sexe Féminin, Registre Des Cancers Du Grand Casablanca 2008 – 2012 _____	38

Figure 27 : répartition des cancers chez la femme selon leurs taux de mortalités au Maroc _____	39
Figure 28 : la conduite à tenir devant une chirurgie conservatrice d'un cancer mammaire infiltrant _____	48
Figure 29 : la conduite à tenir devant une chirurgie axillaire _____	53
Figure 30 : Conclusions du rapport INCa-SFSPM de 2009 sur les biomarqueurs tissulaires _____	76
Figure 31 : Arbre décisionnel permettant de classer les patientes selon leur risque de récurrence locorégionale__	78

Liste des tableaux :

Tableau I : Répartition des patientes selon la présence d'adénopathie _____	16
Tableau II : Répartition selon la présence ou l'absence du CIS : _____	18
Tableau III : Répartition des cas selon le statut des récepteur hormonaux _____	19
Tableau IV : Répartition des cas selon la valeur de l'antigène Ki 67 _____	20
Tableau V : Répartition des patientes selon le type de la chirurgie. _____	21
Tableau VI : Protocoles de chimiothérapie en traitement du cancer du sein en adjuvant _____	22
Tableau VII : Répartition des patientes selon le protocole de la radiothérapie. _____	23
Tableau VIII : Répartition des patientes en fonction de la localisation de la tumeur _____	26
Tableau IX : Répartition des patientes en fonction du siège de la tumeur _____	27
Tableau X : Répartition des patientes en fonction de la taille tumorale clinique _____	27
Tableau XI : Répartition des patientes selon les résultats de CA15-3. _____	28
Tableau XII : Modalités de confirmation histologique de malignité _____	28
Tableau XIII : Répartition des patientes en fonction de la taille tumorale anatomopathologique _____	29
Tableau XIV : Répartition des cas selon le statut des récepteur hormonaux : _____	31
Tableau XV : Répartition des patientes en fonction de type de la biopsie _____	32
Tableau XVI : Répartition des patientes selon les résultats de CA15-3. _____	33
Tableau XVII : Répartition des patientes en fonction de la localisation métastatique _____	33

INTRODUCTION	1
MATERIEL ET METHODES	4
I. TYPE DE L'ETUDE :	5
II. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION :	5
III. DEFINITION DES VARIABLES DE L'ETUDE :	6
IV. RECUEIL ET NATURE DES DONNEES :	7
V. LIMITES DE L'ETUDE	8
VI. ANALYSE STATISTIQUE :	9
RESULTAT	10
I. CARACTERISTIQUES GENERALES DE L'ECHANTILLON.	11
II. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES DES PATIENTES (N=20 PATIENTES) :	12
1. AGE :.....	12
2. LE STATUT HORMONAL ET AGE DE LA MENOPAUSE :.....	12
3. ANTECEDENT FAMILIALE DE CANCER DU SEIN :	12
4. INDICE DE MASSE CORPORELLE :	12
5. AUTRES CARACTERISTIQUES DIVERSES :.....	13
III. LA TUMEUR PRIMITIVE :	13
1. ASPECT CLINIQUE :.....	13
2. ASPECTS ANATOMO-PATHOLOGIQUES :	16
3. BILAN D'EXTENSION :	21
4. DONNES DU TRAITEMENT :	21
5. DELAI TOTALE DE LA PRISE EN CHARGE :	24
IV. LA TUMEUR RECIDIVANTE :	24
1. LE DELAI D'APPARITION DE LA RECIDIVE :	25
2. LA RECIDIVE LOCOREGIONALE	25
3. LA RECIDIVE A DISTANCE :.....	32
V. EVOLUTION :	34
DISCUSSION	35
I. EPIDEMIOLOGIE :	36
1. INCIDENCE ET MORTALITE DU CANCER DU SEIN A TRAVERS LE MONDE :.....	36
2. INCIDENCE ET MORTALITE DU CANCER DU SEIN AU MAROC	37
II. LE TRAITEMENT CONSERVATEUR DU CANCER DU SEIN :	39
1. HISTORIQUE :.....	40
2. VALIDATION DU TRAITEMENT CONSERVATEUR :	41
3. INDICATIONS ET LIMITES DU TRAITEMENT CONSERVATEUR :	42

4.	BILAN D'EXTENSION LOCALE ET A DISTANCE :.....	43
III.	MODALITES THERAPEUTIQUES	46
1.	TRAITEMENT CHIRURGICAL.....	46
2.	TRAITEMENTS ADJUVANTS	56
3.	SURVEILLANCE APRES UN TRAITEMENT CONSERVATEUR DU SEIN	64
IV.	LA RECIDIVE APRES TRAITEMENT CONSERVATEUR :	66
1.	LE TAUX DE RECIDIVE DU CANCER DU SEIN.....	66
2.	LES FACTEURS PRONOSTIQUES ET PREDICTIFS DE RECIDIVE :	66
3.	TRAITEMENT DE LA RECIDIVE LOCALE :	78
4.	TRAITEMENT DE LA RECIDIVE METASTATIQUE :.....	81
5.	IMPACT DE LA RECIDIVE LOCALE SUR LA SURVIE	83
V.	RECOMMANDATION :	89
	CONCLUSION.....	90
	ANNEXES.....	90
	RESUMES	90
	BIBLIOGRAPHIE	90

Introduction

Introduction :

Le cancer du sein est la forme de cancer la plus répandue chez la femme, avec une incidence estimée à 2,1 million de patientes par an dans le monde et représente environ 11,6% du fardeau total de l'incidence du cancer[1]

Dans notre contexte, le cancer du sein est caractérisé par la découverte tardive par le manque de dépistage et le retard diagnostique, d'où la fréquence élevée des stades localement avancés.[2]

La chirurgie constitue l'arme princeps du traitement du cancer du sein, cette chirurgie a connu d'énormes progrès avec une désescaladethérapeutique de plus en plus conservatrice.

Elle est passée de la chirurgie supra radicale de Halsted sacrifiant la glandemammaire, les muscles pectoraux avec un curage ganglionnaire axillaire étendu, à la chirurgie radicale(Halsted modifié et Patey) conservant les pectoraux, à la chirurgie conservatrice(tumorectomie) rendu possible grâce aux traitements adjuvants notamment la radiothérapie externe précédé parfois par la chimiothérapie[3, 4]

la qualité de vie des patientes traitées avec une chirurgie mammaire conservatrice était meilleure mais leur taux de récurrence locale était supérieur à celui des patientes ayant subi une mastectomie totale[5, 6], ces taux de récurrence locorégionale ont été réduits au fil du temps, généralement il varie entre 2% à 5% .[7-11]. Dans la plupart du temps un tiers des patients avaient une récurrence loco-régionale et les deux tiers avaient une récurrence à distance[12].

De nombreux facteurs pronostiques, cliniques, anatomo-pathologiques et immunohistochimiques ont été analysés pour tenter de prédire le risque de récurrence après le traitement conservateur entre autres : l'âge, le Statut ménopausale, la focalité de la tumeur, la taille clinique de la tumeur lors du diagnostic, la présence d'embolies vasculaires, le type tumoral, le statut ganglionnaire, les récepteurs hormonaux, le grade histopronostique de Scarff, Bloom et Richardson et Le délai du traitement adjuvant[13-16]

L'objectif principal de la présente étude est de décrire les principaux facteurs pronostiques de récurrence du cancer du sein après un traitement conservateur initial réalisé au service de gynécologie obstétrique de CHU Mohammed VI de Marrakech et de les comparer avec les données de la littérature afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique.

Les objectifs secondaires sont :

-Analyser les caractères épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs des patientes ayant eu une récurrence après traitement conservateur dans notre série.

-Confronter la qualité de prise en charge dans notre structure hospitalière et la littérature

Matériel et méthodes

I. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective unicentrique, étalée sur une période de 7 ans, allant de 1 Janvier 2011 à 31 Décembre 2017 au Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech, entre le service de gynécologie-obstétrique de l'hôpital Mère-Enfant et le Centre d'Oncologie-Hématologie.

II. Critères d'inclusion et d'exclusion :

Critères d'inclusion :

Sont incluses, toutes les patientes présentant l'ensemble des caractéristiques suivantes :

- ✚ Tumeur primitive infiltrante classée T1 ou T2, N0/N1, M0 ayant été traitée initialement par un traitement conservateur (chirurgie mammaire conservatrice + curages ganglionnaires + radiothérapie) avec ou sans chimiothérapie.
- ✚ Traitement conservateur de la tumeur primitive ayant été entre le 1er janvier 2011 et le 31 décembre 2017.

III. Définition des variables de l'étude :

- Age : l'âge au moment de diagnostic de tumeur primitive
- Marge d'exérèse : Les marges chirurgicales étaient considérées négatives en l'absence de cellules carcinomateuses invasives ou in situ au niveau des berges encrées. « No ink on tumor » Dans le cas inverse, les marges étaient définies positives [17].
- Progression de la maladie : La progression de la maladie est identifiée par des signes de croissance ou d'aggravation de la maladie sur les sites de maladie précédemment connus et / ou par l'apparition de nouveaux sites de maladie métastatique au cours de traitement [18].

Dans la littérature, il n'y a pas de définition consensuelle de la récurrence du cancer du sein. Dans notre étude nous avons retenu la définition suivante : Toute réapparition d'un cancer infiltrant ou in situ après le dernier traitement.

- La récurrence locale : une récurrence dans le sein traité
- La récurrence régionale : une récurrence ganglionnaire sus/sous-claviculaire, axillaire ou mammaire interne homolatérale.
- La récurrence métastatique : qui siègent à distance de la lésion initiale et dans un organe tout à fait différent.

La récurrence locorégionale était définie comme une récurrence locale ou régionale en tant que premier événement, c'est-à-dire en l'absence de risque concurrent :

- ✓ L'absence d'une récurrence métastatique, préalable ou simultanée (dans les 2 mois selon les définitions du STEEP system (Hudis et al, 2007) à la récurrence locorégionale
- ✓ Pas de survenue d'un second cancer primitif (mammaire ou autre), préalable ou simultanée
- ✓ Pas de décès préalable à la récurrence locorégionale.
- Le délai d'apparition de la récurrence : défini comme l'intervalle de temps entre la date de la chirurgie et la date de la récurrence.
- Le délai d'accès à la radiothérapie post-opératoire : délai entre l'intervention chirurgicale et la première séance de radiothérapie (date du début effectif de la radiothérapie)
- Le délai d'accès à la chimiothérapie post-opératoire : délai entre l'intervention chirurgicale et la première séance de chimiothérapie
- Le statut HER2 était considéré positif en cas de résultats 3+ à l'immunohistochimie (IHC) et/ou d'amplification par FISH
- Sous-types moléculaires :

L'évaluation de l'index de prolifération Ki67, utilisé dans la classification simplifiée du consensus de St Gallen 2011, n'était pas disponible à partir des données des fiches de recueil de données de l'étude. Nous avons remplacé le Ki67 par le grade histologique, avec grade 1-2 pour les tumeurs lumineuses A et grade 3 pour les tumeurs lumineuses B (ANNEXE N°5).

IV. Recueil et nature des données :

Les variables étudiées ont été recueillies à partir des dossiers d'hospitalisation dans l'archive du service de gynécologie-obstétrique ainsi que celui du service d'Oncologie médicale à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (cf. Annexe 1). Cette fiche a été renseignée pour chaque patiente incluse lors de l'analyse de son dossier et a comporté :

- Les données épidémiologiques,
- Les données cliniques,
- Les données paracliniques,
- Les données anatomopathologiques,
- Les données thérapeutiques.
- L'évolution.

V. Limites de l'étude

Notre étude a été fortement limitée à cause de son caractère rétrospectif par :

- ✚ Le manque de renseignements cliniques et paracliniques de certains dossiers n'ayant pas permis de recueillir des données parfois essentielles.
- ✚ La perte de vue de plusieurs patientes : soit au cours de la surveillance après le premier traitement conservateur, soit au cours du transfert vers le service d'Oncologie/Radiothérapie pour un complément de prise en charge, ou lors du suivi pendant le traitement.
- ✚ L'existence d'un nombre des cas traités initialement en dehors du CHU, d'où une prise en charge inhomogène.

Néanmoins, les résultats obtenus nous ont permis d'ouvrir la discussion avec les données de la littérature.

VI. Analyse statistique :

Les données ont été enregistrées sur une base de données Excel® 2016 pour Windows et analysées avec le logiciel de statistiques SPSS® version 13.0.

Elle a comporté une analyse descriptive avec calcul des fréquences. Les résultats ont été exprimés en pourcentage (effectif). Ils sont rapportés dans des tableaux, ou représentés sous formes d'histogrammes, de secteurs ou de courbes.

Résultat

I. Caractéristiques générales de l'échantillon.

409 patientes avaient un cancer du sein au stade précoce ont réalisé un traitement conservateur du sein entre le 1 janvier 2011 et le 31 décembre 2017 et ils ont été suivies au niveau du service de gynécologie-obstétrique de l'hôpital Mère-Enfant et le Centre d'Oncologie-Hématologie.

Parmi les 409 patientes, 87 patientes ont interrompu leurs suivis avant le 31/12/2018, et 22 patientes ont présenté une progression de la maladie.

Dans notre présente étude 20 patientes ont eu une récive du cancer de sein après un traitement conservateur, ils constituent l'échantillon de notre étude.

On a divisé l'échantillon en 3 groupes pour avoir un recul de 5 ans, 4 ans et moins de 4 ans afin de calculer le taux de récive à 5 ans et à 4 ans

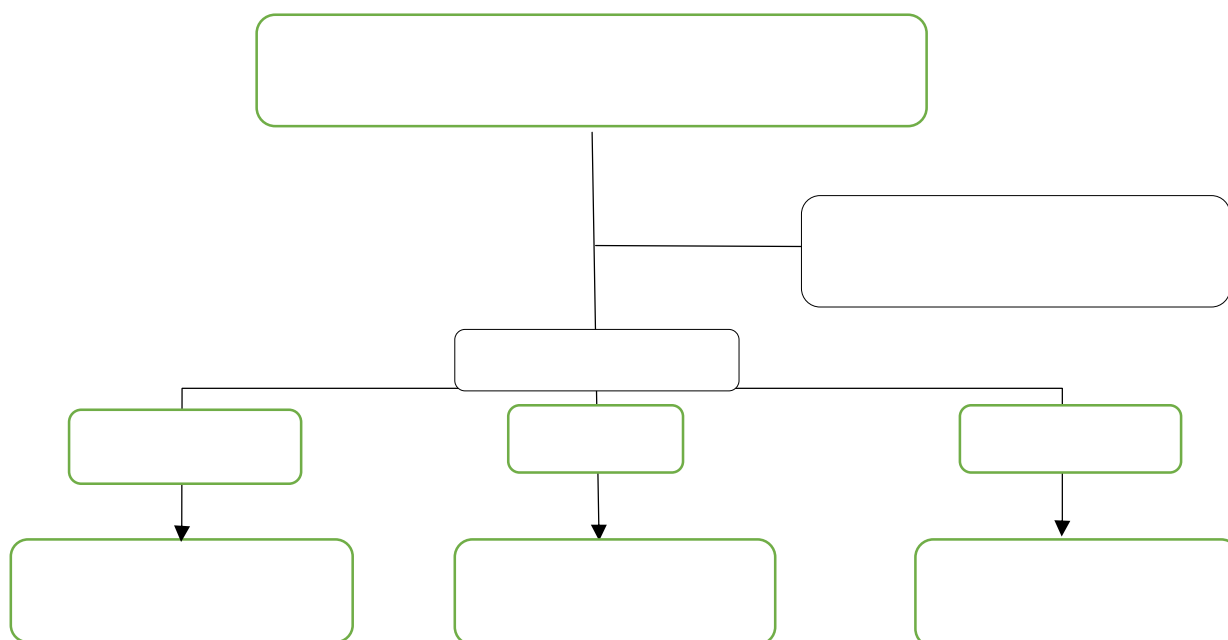


Figure 1: Diagramme de sélection des patientes

II. Caractéristiques démographiques des patientes (n=20 patientes):

1. Age :

L'âge moyen du groupe au moment du diagnostic initial était de 47.15 ans, avec un intervalle de 27 à 66 ans. 13 patientes (70%) ont un âge moins de 50 ans.

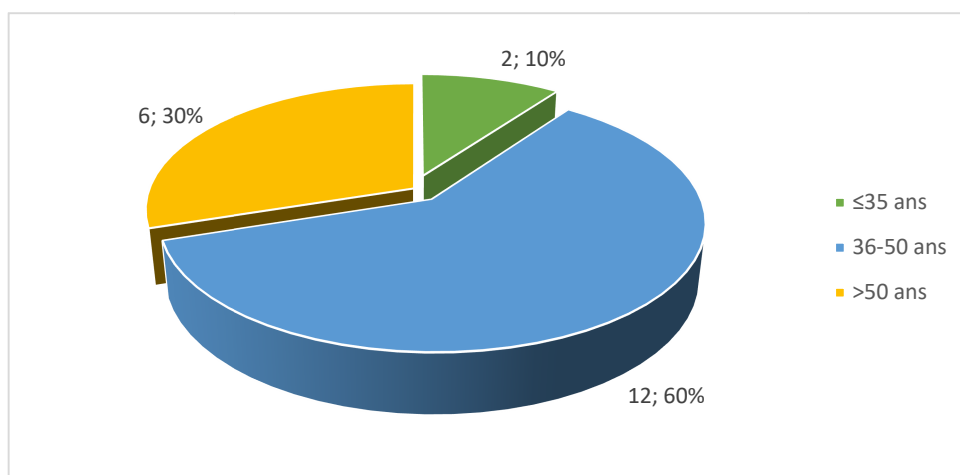


Figure 2 : Répartition des patientes en fonction des tranches d'âge.

2. Le Statut hormonal et âge de la ménopause :

La moitié des patientes (50%) étaient ménopausées, et l'âge moyenne de ménopause était de 49,75 ans avec des extrêmes allant de 47ans à 55 ans

3. Antécédentfamiliale de cancer du sein :

Parmi les patients de notre série, 1 patiente (5%) avaient un antécédent de cancer du sein de 1er degré.

4. Indice de masse corporelle (IMC) :

14 patientes (70%) étaient en surpoids ou obèse.

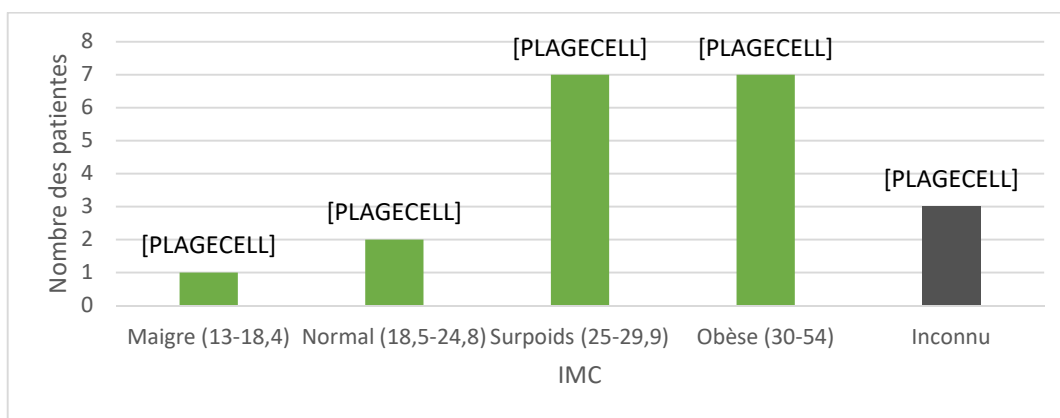


Figure 3 : Répartition des patientes en fonction de l'IMC

Ce paramètre était absent chez trois patientes

5. Autres caractéristiques diverses :

Dans la présente étude, aucune patiente a reçu un traitement hormonale substitutif ni avait une consommation d'alcool.

Il nous était difficile d'étudier certains paramètres comme l'ethnie et la présence d'une mutation du gène BRCA1 ou du BRCA2 qui ne figuraient pas dans les dossiers.

III. La tumeur primitive (n=20 patientes) :

1. Aspect clinique :

1.1 Le délai de consultation :

Dans notre étude ce délai était en moyenne 7,8 mois avec un minimum de 01 mois et un maximum de 24 mois. 9 patientes (45%) avaient un délai de consultation au-delà de 6 mois.

Ce paramètre était absent chez trois patientes.

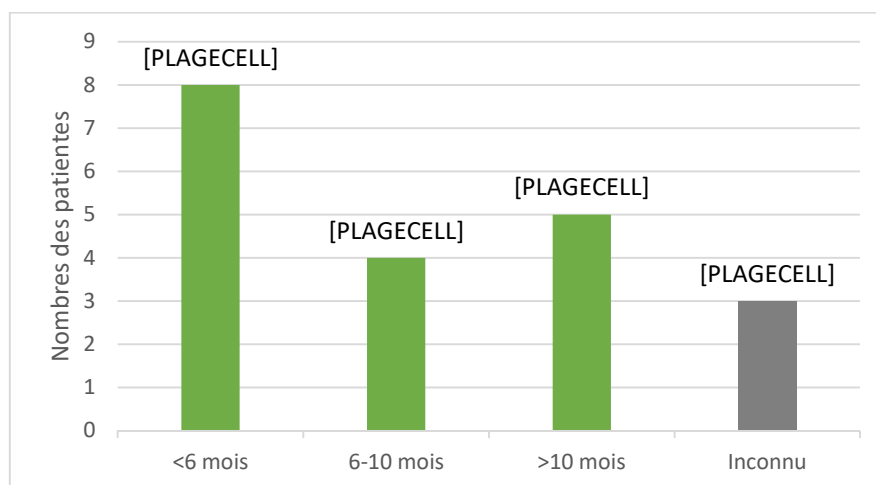


Figure 4 : Répartition des patientes selon le délai de consultation

1.2 Les circonstances de la découverte de la tumeur primitive :

Toutes les patientes ont découvert leur cancer suite un motif de consultation et n'est pas par un moyen du dépistage.

La découverte d'un nodule du sein par autopalpatation était le motif de consultation le plus fréquent dans cette série avec 19 cas (95 %).

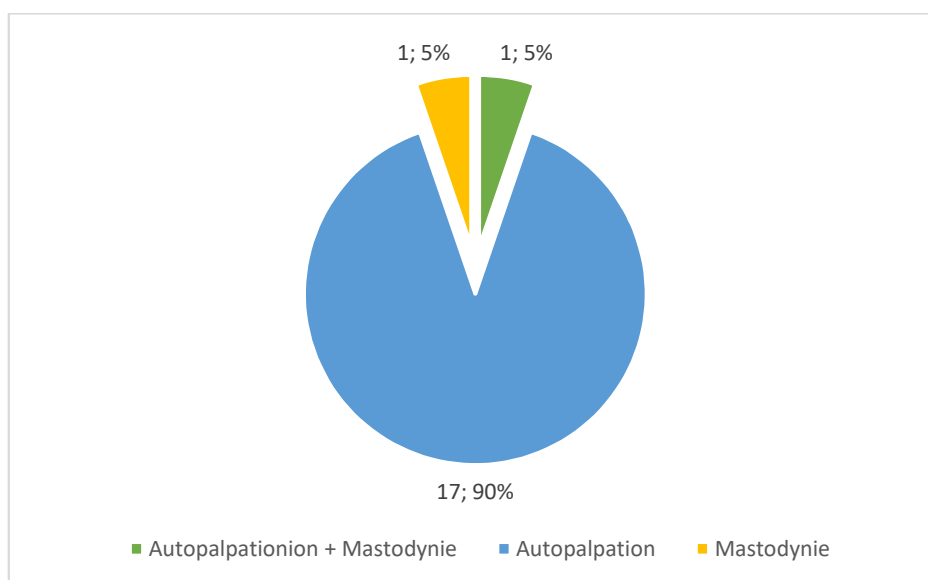


Figure 5 : Répartition des cas en fonction du mode de découverte du cancer primitive :

1.3 Les caractéristiques du nodule :

1.3.1. La Localisation de la tumeur :

12 patientes (60%) avaient le nodule au niveau de sein gauche.

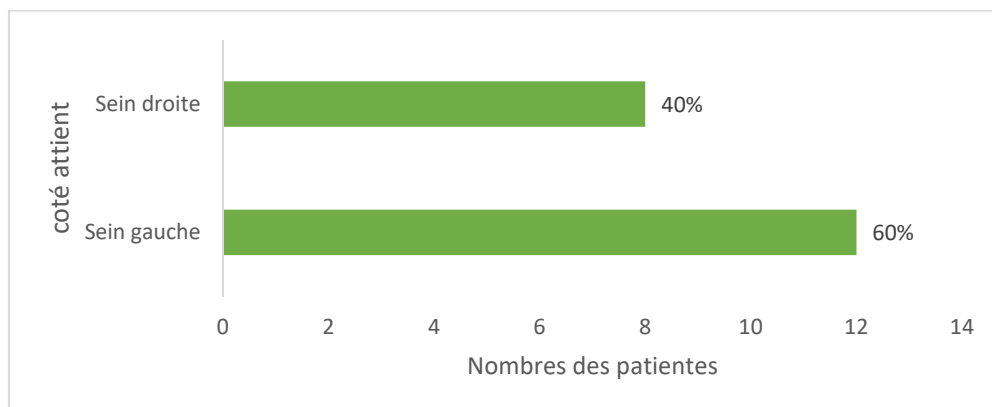


Figure 6 : Répartition des patientes en fonction de la localisation de la tumeur.

1.3.2. Le siège du nodule :

La moitié des patientes (50%) avaient un nodule siège au niveau du QSE.

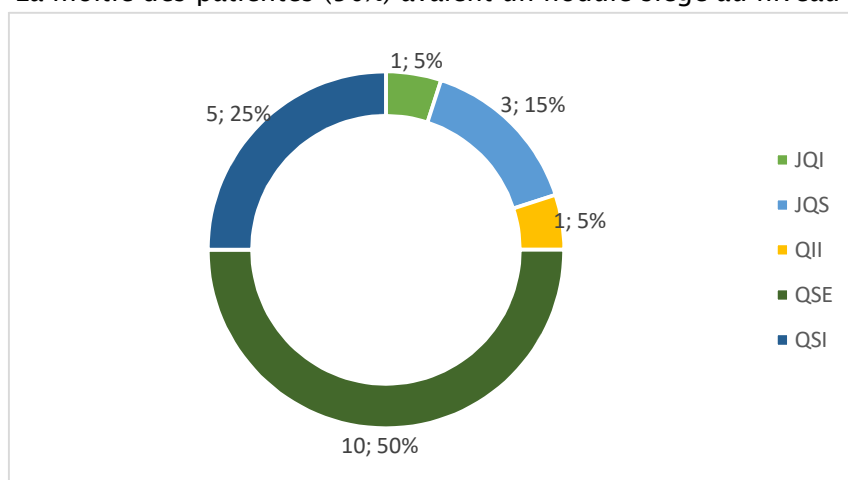


Figure 7 : Répartition des patientes en fonction du siège de la tumeur.

1.3.3. La Taille clinique du nodule :

La taille moyenne tumorale évaluée cliniquement est de 2,7 cm avec des extrêmes allant de 1.5 cm à 4 cm de grand axe. 3 patientes (15%) ayant une taille du nodule > 3cm.

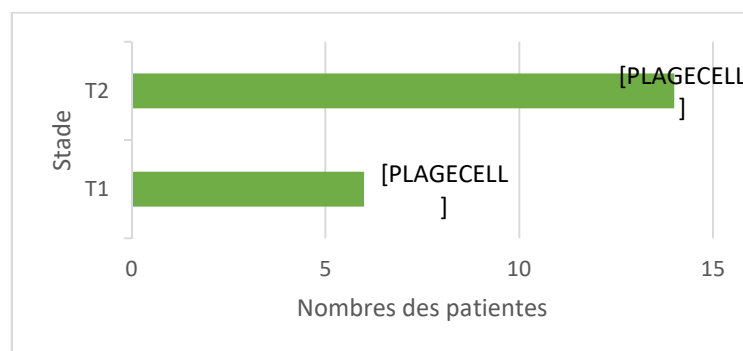


Figure 8 : Répartition des cas selon le stade T clinique de la classification TNM.

1.4 L'évaluation clinique des adénopathies axillaire :

L'étude clinique de l'état ganglionnaire a mis en évidence une proportion élevée de patientes sans adénopathies palpables soit 65% des cas.

Toutes les patientes (100%) ayant des adénopathies ont été classifiées N1 selon le stade N clinique de la classification TNM.

Ce paramètre n'était pas retrouvé chez 1 patiente

Tableau I : Répartition des patientes selon la présence d'adénopathie

Adénopathie	Nombres Des Patientes	Pourcentage
Non	13	65%
Oui	6	30%
Inconnue	1	5%
Totale	20	100%

2. Aspects anatomo-pathologiques :

2.1 Type histologique :

L'adénocarcinome canalaire infiltrant ou TNS (selon la classification des cancers du sein OMS 2012) était le type histologique le plus fréquemment retrouvé, il a été retrouvé chez 19 patientes (95%).

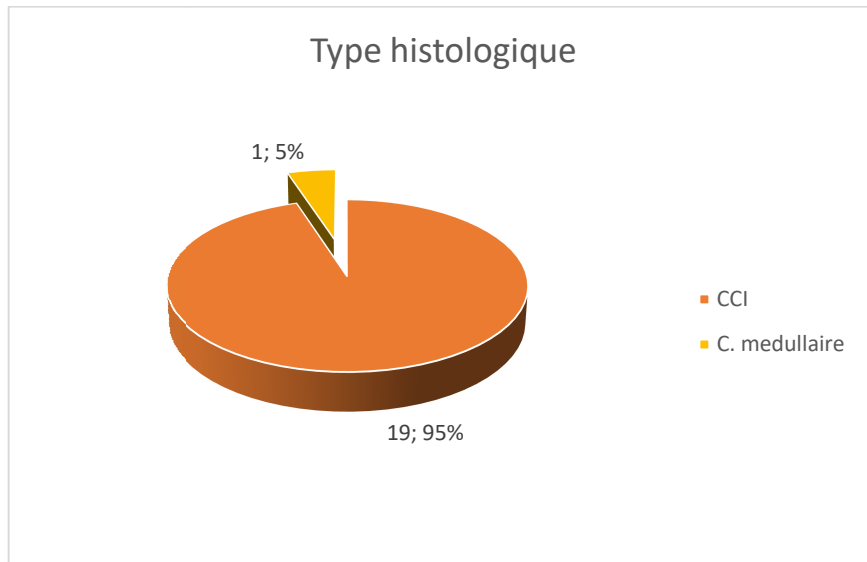


Figure 9 : Répartition selon le type histologique

2.2 La taille tumorale anatomopathologique :

Taille moyenne tumorale évaluée à 2,33 cm avec des extrêmes allant de 1cm à 4 cm de grand axe.

12 des patientes (60%) avaient une taille tumorale anatomopathologie ≤ 2 cm.

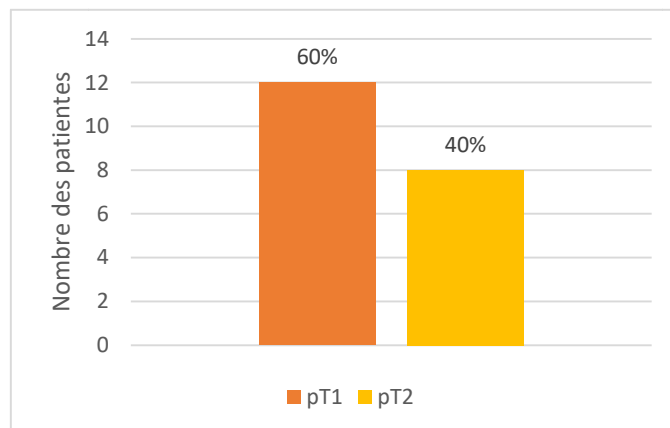


Figure 10 : Répartition selon la taille tumorale anatomopathologique selon la classification TNM.

2.3 Grade histo-pronostic de Scarff-Bloom-Richardson :

Dans notre étude aucune patiente avait un grade SBR de bas grade.

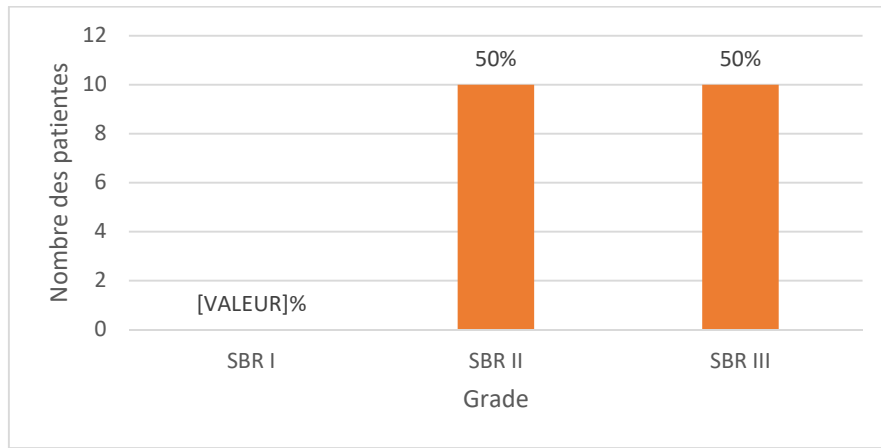


Figure 11 : Répartition des patientes selon le grade SBR.

2.4 Emboles tumorales vasculaires :

Dans notre série, les emboles vasculaires étaient présents chez 8 patientes (40%).

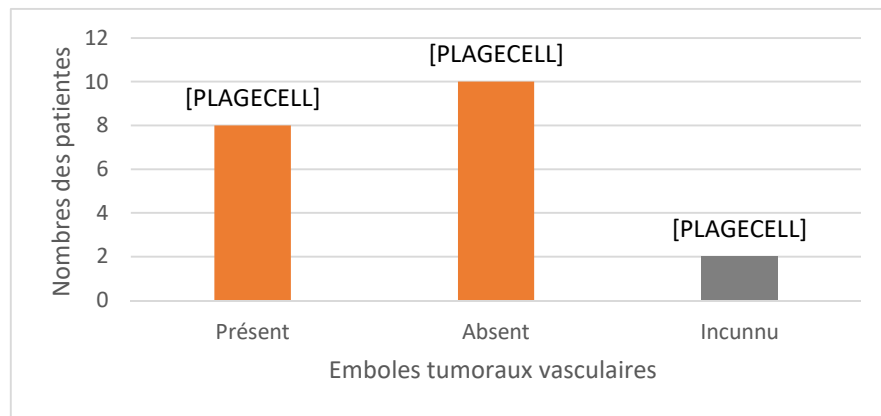


Figure 12 : Répartition selon la présence ou l'absence d'emboles vasculaires

2.5 Carcinome in situ associé :

9 patientes (45%) avaient un CIS associé à la tumeur.

Ce paramètre n'était pas retrouvé chez 10 patientes.

Tableau II : Répartition selon la présence ou l'absence du CIS :

	Nombres des patientes	Pourcentage
Présent	9	45%
Absent	1	5%
Inconnu	10	50%
Totale	20	100%

2.6 La Focalité de la tumeur :

18 patientes (90%) avaient une tumeur uni focal.

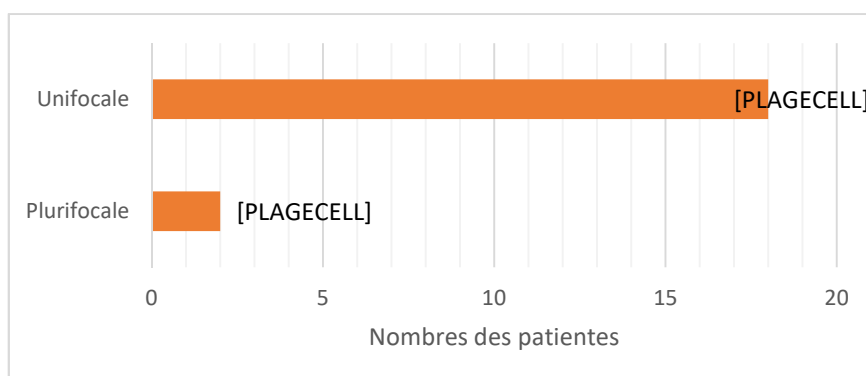


Figure 13 : Répartition des cas selon la plurifocalité de la tumeur :

2.7 La marge chirurgicale d'exérèse :

La marge d'exérèse a été saine chez toutes les patientes (100%).

2.8 Statut des récepteurs hormonaux :

65% des patientes avaient des récepteurs hormonaux positifs :

Tableau III : Répartition des cas selon le statut des récepteur hormonaux

Statut des récepteur hormonaux		Nombres des patientes	Pourcentage %
RH +	RP+RE+	12	60%
	RP-RE+	1	05%
	RP+ RE-	0	00%
RH -	RP-RE-	7	35%
Total		20	100%

2.9 Statut de l'oncogène HER2 :

Le statut HER2 a été recherché chez toutes les patientes de notre étude et seulement 3 patientes (15%) avaient un HER2 positif.

2.10 Antigène nucléaire Ki 67 :

Antigène nucléaire KI67 a été réalisé chez 11 patientes (55%)

Ce paramètre n'était pas retrouvé chez 9 patientes.

Tableau IV : Répartition des cas selon la valeur de l'antigène Ki 67

KI 67	Nombres des patientes	Pourcentage
<15%	5	25%
>15%	6	30%
Absent	9	45%
Totale	20	100%

2.11 Classification moléculaire :

Sur la base des paramètres immunohistochimiques, les cancers ont été divisés en sous-groupes suivants :

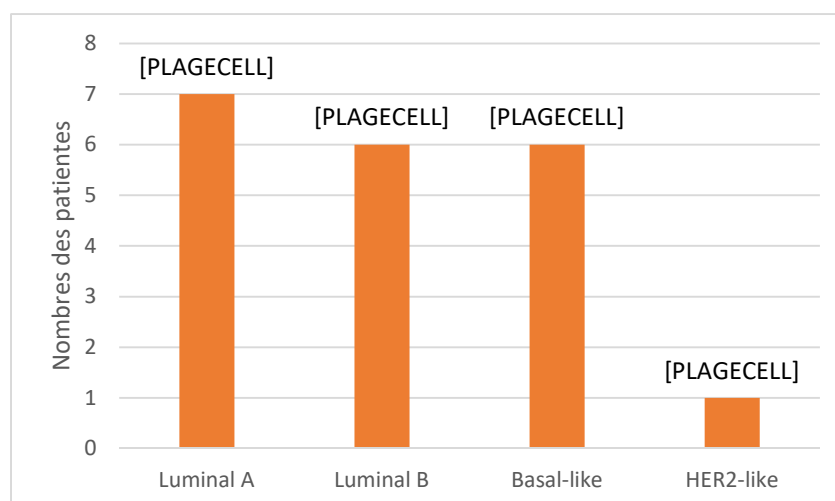


Figure 14 : Répartition des cas selon la classification moléculaire

2.12 L'envahissement ganglionnaire :

7 patientes (35%) avaient une métastase ganglionnaire dont 3 patientes avaient une effraction capsulaire.

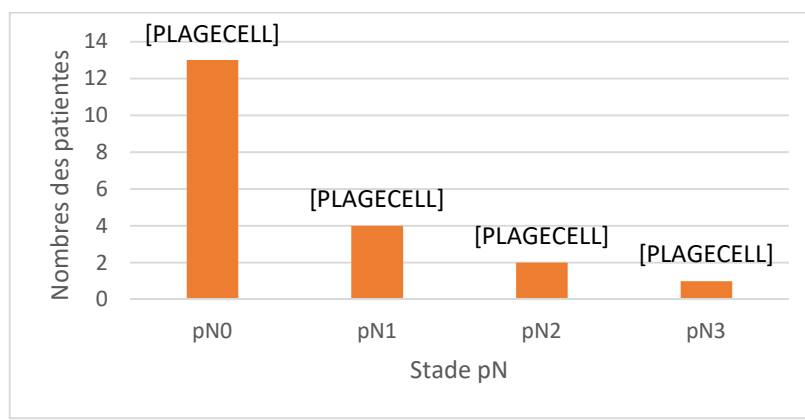


Figure 15 : Répartition des cas selon le stade pN anatomopathologique de la classification TNM.

3. Bilan d'extension :

Dans notre série toutes les patientes (100%) ayant réalisé un bilan d'extension clinique et radiologique comprenant une radiographie pulmonaire, une échographie hépatique et seulement 8 patientes (40%) ayant réalisé une scintigraphie osseuse.

Le bilan d'extension s'est révélé négatif chez toutes les patientes (100%).

4. Données du traitement :

4.1 Chirurgie du sein :

Au cours de la présente étude, toutes les patientes ont bénéficié d'une chirurgie mammaire conservatrice.

Tableau V : Répartition des patientes selon le type de la chirurgie.

Type de la chirurgie	Nombres des patientes	Pourcentage
Quadrantectomie + Curage Ganglionnaire	4	20%
Tumorectomie + Curage Ganglionnaire	16	80%
Total	20	100%

4.2 Chimiothérapie adjuvante et Trastuzumab :

18 patientes opérées (90%) ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante, dont les modalités (protocole et nombre de cures) ont été en fonction de la réponse tumorale, la tolérance et les moyens socioéconomiques des patientes.

Tableau VI : Protocoles de chimiothérapie en traitement du cancer du sein en adjuvant

		Nombres des patientes	Pourcentage%
Protocole	Anthracyclines+Taxanes	12	60%
	Anthracyclines+Taxanes+Trastuzumab	3	15%
	Anthracyclines	3	15%
Pas de Chimiothérapie		2	10%
Total		20	100%

Le délai d'accès à la chimiothérapie post-opératoire était en moyenne de 2,7 mois et variait de 0,46 mois à 11 mois.

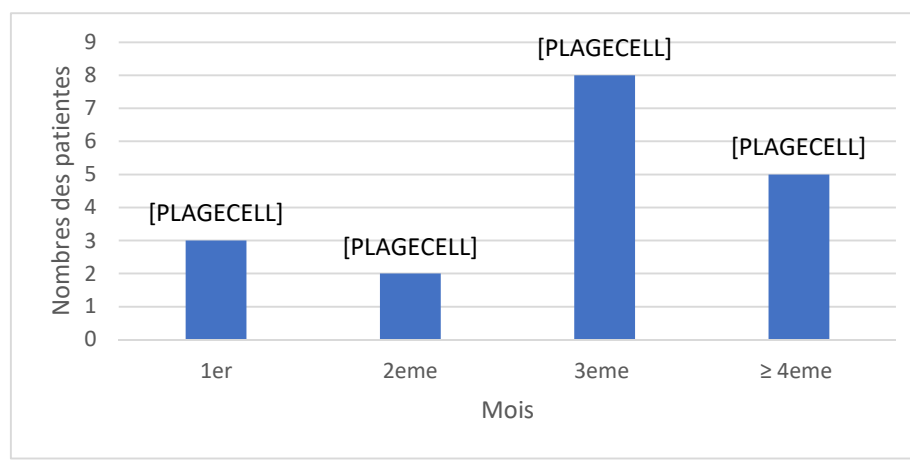


Figure 16 : Répartition des cas selon le délai d'accès à la chimiothérapie post-opératoire

4.3 La radiothérapie adjuvante :

Les 20 patientes opérées ont bénéficié d'une radiothérapie adjuvante à la dose de 40.5 à 50 Gy généralement en 25 fractions consécutives de 2 Gy, 5 jours par semaine dans tous les

volumes considérés. Le volume du « boost » la dose délivrée est de 12.5 ou 16 Gy en 5 ou 8 fractions.

Tableau VII : Répartition des patientes selon le protocole de la radiothérapie.

Dose	Nombres de patientes	Pourcentage %
45 à 50,4 Gy + Boost 16 Gy	17	85%
40 à 42,5 Gy + Boost 12.5 Gy	3	15%
Totale	20	100%

Chez 18 patientes (90%) le délai d'accès à la radiothérapie post-opératoire après une chimiothérapie adjuvante était en moyenne de 9,73 mois variait de 6 à 17,7 mois.

Chez 2 patientes, n'ayant pas reçu une chimiothérapie adjuvante, ont un délai d'accès à la radiothérapie de 1 mois chez une et de 6,63 mois chez l'autre.

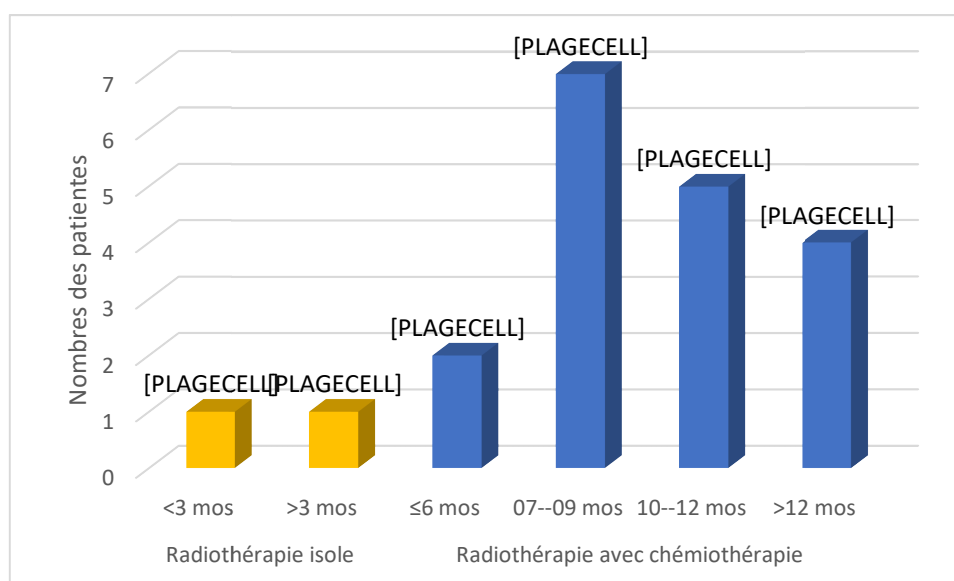


Figure 17 : Répartition des patientes selon le délai d'accès à la radiothérapie.

4.4 Hormonothérapie :

12 patientes présentant des récepteurs hormonaux positifs (60%) ont été mises sous hormonothérapie antioestrogénique. 9 patientes étaient en activité génitale et 3 patientes

ménopause n'ayant pas les moyennes pour un anti-aromatases étaient mises sous un antiœstrogène (tamoxifène).

5. Délai totale de la prise en charge :

Le délai total de la prise en charge de la tumeur primitive, allons de la date de diagnostique histologique jusqu'à la date de la dernière cure de la radiothérapie, il était en moyenne de 12.60 mois variait de 2.6 mois à 20,63 mois

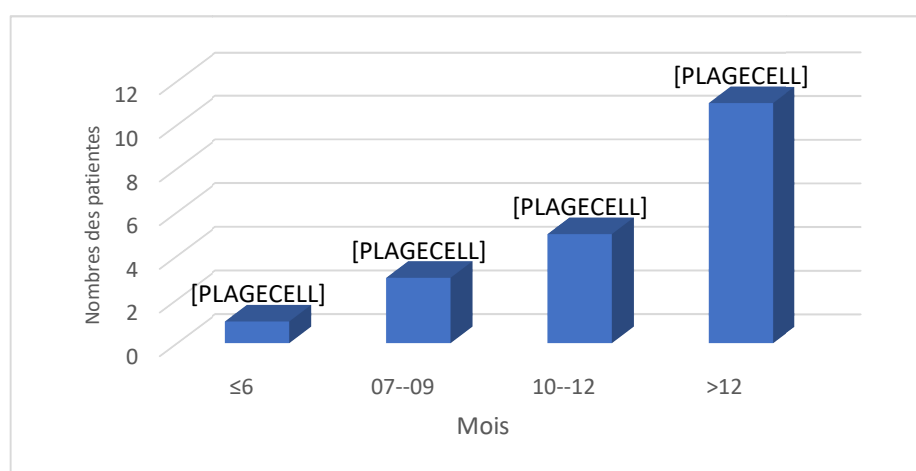
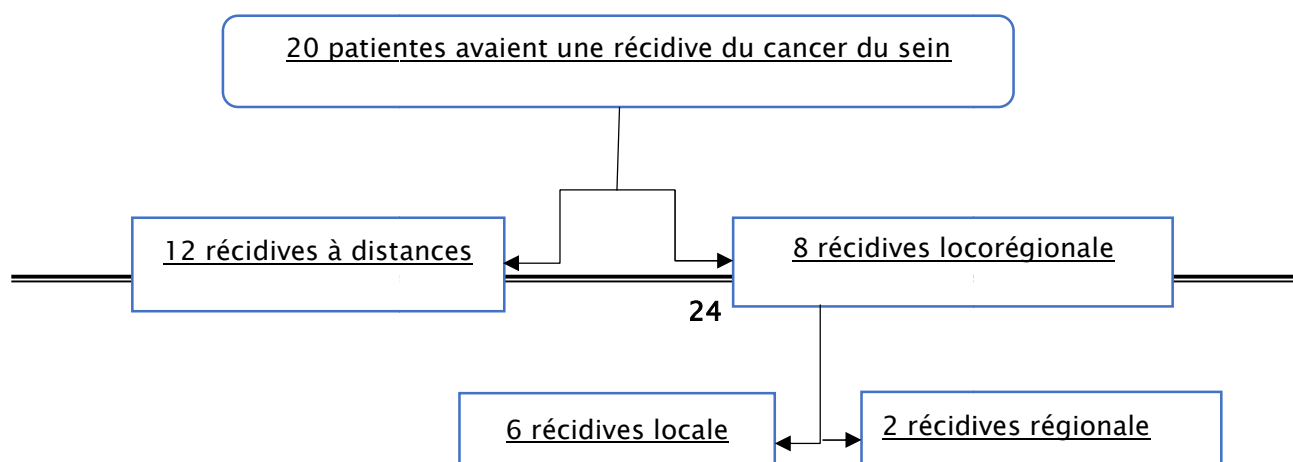


Figure 18 : Répartition des patientes selon le délai total de la prise en charge :

IV. La tumeur récidivante :

Entre les années 2011 et 2013 le taux de récive locorégionale et à distance à 5 ans est 17%. (Le taux de récive locorégionale est 7.9%, le taux de récive à distance 9%)

En 2014 le taux de récive locorégionale et à distance à 4 ans est 14 %



1. Le délai d'apparition de la récive (n= 20 patientes) :

Chez 17 patientes (85%), la récive mammaire apparait avant un délai de 5 ans.

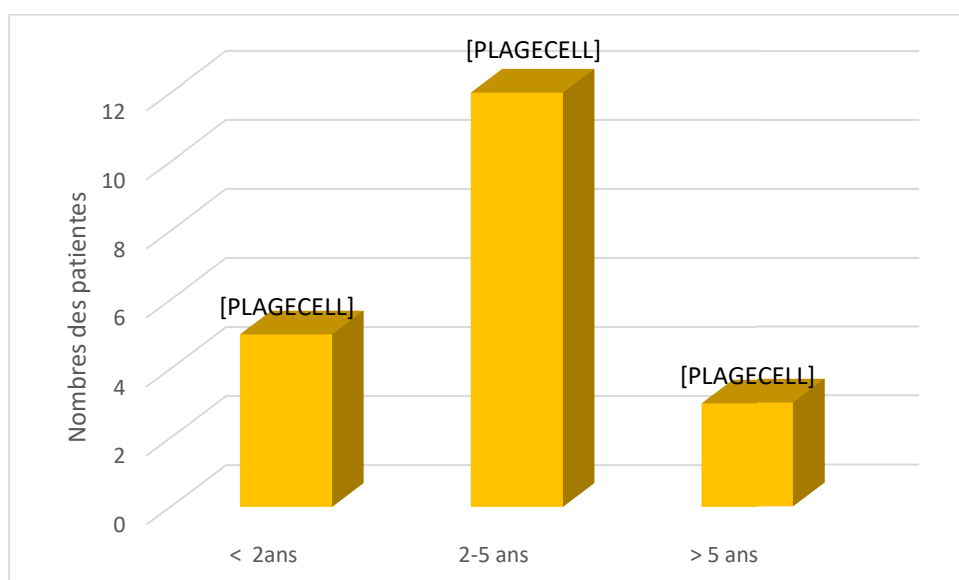


Figure 20 : la répartition des patientes selon le délai d'apparition de la récive

2. La récive locorégionale(n'= 8 patientes)

2.1. Les circonstances de découverte :

Dans toute la population étudiée la découverte de la récive locorégionale était cliniquement soit par un signe fonctionnel ou suite à un examen physique au cours de la surveillance.

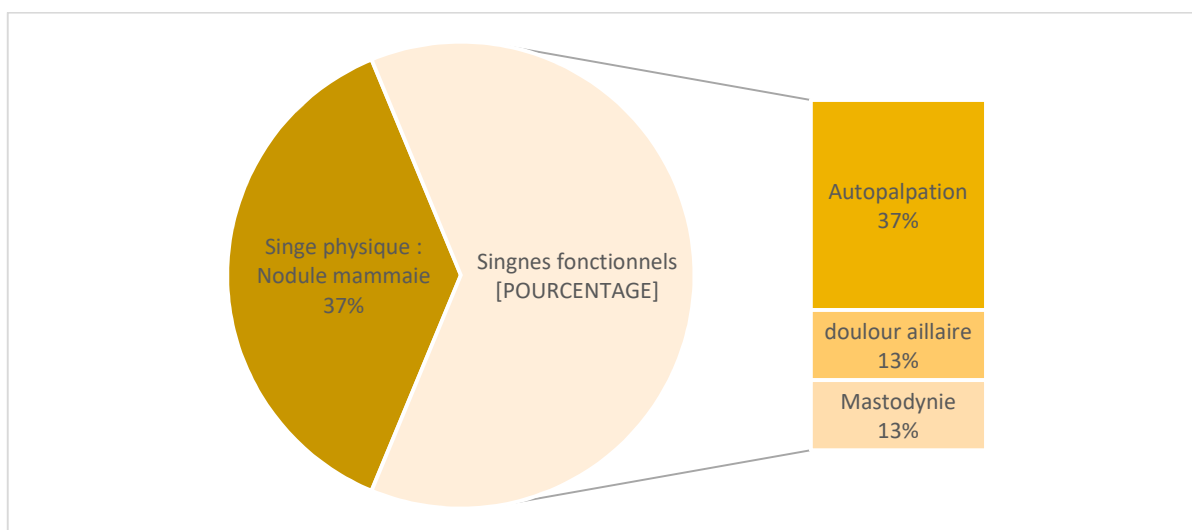


Figure 21 : Répartition des cas en fonction du mode de découverte de la récive locorégionale :

2.2. Examen clinique :

2.2.1. Etat du mamelon

Aucune patiente n'a rapporté une anomalie au niveau du mamelon.

2.2.2. Anomalies cutanées

2 patientes avaient un aspect du peau orange.

2.2.3. Localisation de la tumeur :

Toute les patientes de notre étude avaient une récive locorégionalehomolatérale.

Tableau VIII : Répartition des patientes en fonction de la localisation de la tumeur

Coté attient	Nombres des patientes	Pourcentage
Sein droit	2	25%
Sein gauche	6	75%
Totale	8	100%

2.2.4. Siege du nodule :

2 patientes ayant une localisation déférente du nodule par rapport à la localisation de la tumeur primitive

Tableau IX : Répartition des patientes en fonction du siège de la tumeur

Siege	Nombres des patientes	Pourcentage
QSE	5	63%
JQS	2	25%
JQE	1	13%
Totale	8	100%

2.2.5. La tille du nodule tumorale

Les huit patientes avaient un nodule mesurant entre 1,5 et 5 cm avec un moyenne de 2,5cm.

Tableau X : Répartition des patientes en fonction de la taille tumorale clinique

Taille	Nombres des patientes	Pourcentage
≤2 cm	4	50%
>2 cm	4	50%
Totale	8	100%

2.2.6. Mobilité du nodule :

Parmi les patientes ayant une récidiue locorégionale, 2 patientes avaient un nodule fixe par rapport au plan superficiel et aucune patiente n'avaient de nodule fixe par rapport au plan profond.

2.2.7. Aires ganglionnaires :

L'examen des aires ganglionnaires a objectivé la présence d'adénopathies axillaires chez 2 patientes, et aucune adénopathie sus claviculaire n'a été retrouvé.

2.3. Bilan radiologique :

2.3.1. Echo-Mammographie :

Toutes les patientes ont bénéficié d'une mammographie complétée par une échographie mammaire. 75% des lésions mammographiques étaient ACR 5 selon la classification ACR, suivie par les lésions ACR4 dans 2cas (25%).

2.3.2. IRM mammaire :

L'IRM mammaire a été réalisée chez une seule patiente, Elle a montré des lésions nodulaires associées à des adénopathies axillaires homolatérales d'allure suspectes (BiradsIV)

2.4. Bilan biologique : Dosage de l'antigène tumoral CA 15-3 :

Le dosage de CA15-3 n'a été effectué que chez 5 patientes (62,5%).

Tableau XI : Répartition des patientes selon les résultats de CA15-3.

<u>Dosage du CA15-3</u>	<u>Nombres des patientes</u>	<u>Pourcentage (%)</u>
<u>>30Ui/ml</u>	<u>0</u>	<u>0%</u>
<u><30Ui/ml</u>	<u>5</u>	<u>62.5%</u>
<u>Non réalisé</u>	<u>3</u>	<u>37,50%</u>
<u>Total</u>	<u>8</u>	<u>100%</u>

2.5. Modalités de confirmation histologique de malignité :

L'examen histologique a été pratiqué chez toutes les patientes en utilisant soit un prélèvement par microbiopsie ou l'examen extemporané.

Tableau XII : Modalités de confirmation histologique de malignité

<u>Type de prélèvement</u>	<u>Nombres des patientes</u>	<u>Pourcentage</u>
Microbiopsie	7	88%
Examen extemporané	1	13%
Totale	8	100%

2.6. Bilan d'extensions :

Toutes les patientes avaient réalisé un bilan d'extension clinique et radiologique comprenant un TDM thoracique, TDM abdominal et TDM pelvienne et une scintigraphie osseuse.

Le bilan d'extension s'est révélé négatif chez toutes les patientes

2.7. Traitement :

2.7.1. Chirurgie :

Le traitement par chirurgie radicale type (mastectomie) a été réalisé chez 7 patientes, il s'agissait d'une chirurgie d'emblée chez 6 patientes et une chirurgie après chimiothérapie néoadjuvante chez une patiente. 1 patiente a été perdue de vue après le diagnostic de la récurrence.

2.7.2. Examen anatomopathologique de la pièce opératoire :

a. Type histologique :

Le type histologique est compatible avec la tumeur primitive (CCI) chez toutes les patientes

b. Taille tumorale :

Chez les sept patientes ayant bénéficié de mastectomie la taille tumorale varie entre 1,5 à 5,5 cm avec une moyenne de 2,5 cm.

Tableau XIII : Répartition des patientes en fonction de la taille tumorale anatomopathologique

Taille tumorale	Nombres des patientes	Pourcentage
≤ 2 cm	3	37.5%
2-5 cm	3	37.5%
>5 cm	1	12.5%
Inconnue	1	12.5%
Totale	8	100%

c. Grade histo-pronostic de Scarff-Bloom-Richardson :

Une seule patiente avait un grade différent par rapport à la tumeur primitive.

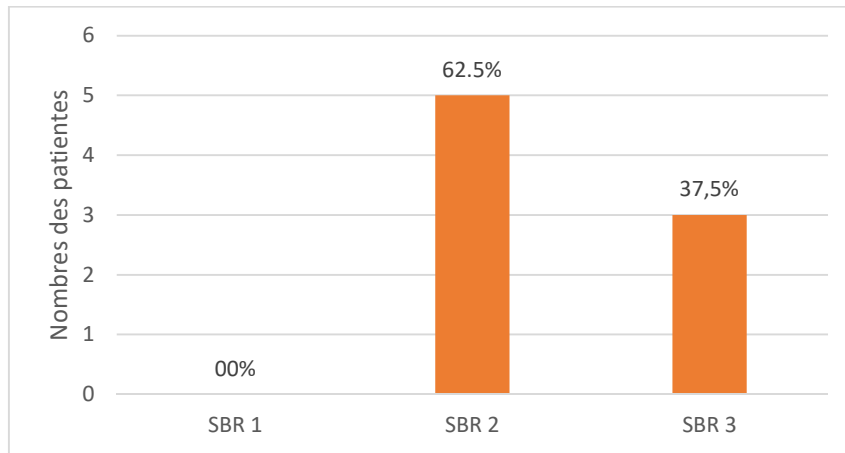


Figure 22 : Répartition des patientes selon le grade SBR

d. Emboles tumorales vasculaires

La recherche d'emboles vasculaires n'a été notée que dans 6 comptes rendus anatomopathologiques dont 4 cas se sont avérés positifs

e. Carcinome in situ

Parmi les patientes opérées le CIS a été recherché chez 3 patientes dont une avait un CIS associé à la tumeur

f. Focalité de la tumeur :

Toutes les 7 patientes avaient une tumeur unilocal

g. Marge d'exérèse

La marge d'exérèse a été saine chez toutes les patientes ayant été opérées (>5mm)

h. L'envahissement des ganglions :

Une seule patiente a été bénéficiaire d'un deuxième curage ganglionnaire avec envahissement d'un ganglion sans effraction capsulaire.

i. Statut des récepteurs hormonaux :

La récurrence locorégionale garde le même profil hormonal de la tumeur primitive

Tableau XIV : Répartition des cas selon le statut des récepteur hormonaux :

Récepteurs hormonaux		Nombres des patientes	Pourcentage
RH +	RP+RE+	6	75%
	RP-RE+	0	0%
	RP+ RE-	0	0%
RH -	RP-RE-	2	25%
Totale		8	100%

j. Statut de l'oncogène HER2 :

L'évaluation de l'expression de l'HER2 a été réalisée chez toutes les patientes, le résultat était positif dans 1 cas.

2 patientes ayant une expression de l'HER2 différente par rapport à la tumeur primitive

k. Ki 67 :

Parmi les 5 patientes ayant l'antigène nucléaire Ki67, une seule patiente avait un chiffre inférieur à 15%

2.8. Les traitements adjuvants ou néoadjuvants :

- ✓ 4 de nos patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie (3 adjuvants et 1 néoadjuvants).
- ✓ 1 patiente a reçu une radiothérapie de la paroi thoracique.
- ✓ 1 patiente a reçu l'hormonothérapie (inhibiteurs de l'aromatase).
- ✓ 1 patiente a reçu une thérapie ciblée.

3. La récurrence à distance (n° = 12 patientes) :

3.1. Les circonstances de découverte

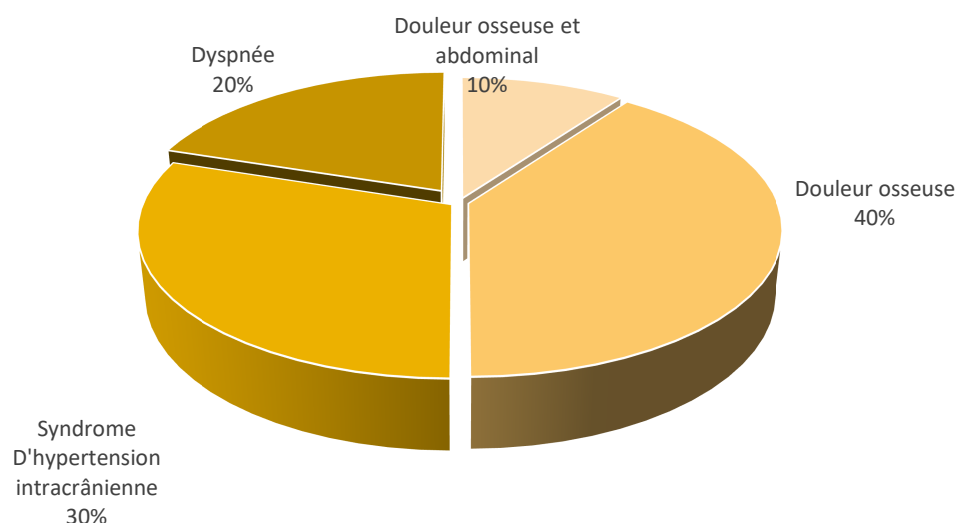


Figure 23 : Répartition des cas en fonction du mode de découverte de la récurrence locorégionale :

3.2. Modalités de confirmation histologique de malignité :

5 patientes (41,6%) avaient eu une biopsie de la lésion tumorale.

Tableau XV : Répartition des patientes en fonction de type de la biopsie

Type de biopsie	Nombres des patientes	Pourcentage
Biopsie hépatique	2	17%
Biopsie pulmonaire	1	8%
Biopsie médiastinale	1	8%
Biopsie osseuse	1	8%
Non réalisé	7	58%
Totale	12	100%

3.3. Bilan biologique : Dosage de l'antigène tumoral CA 15-3.

Le dosage de CA15-3 n'a été retrouvé que chez 10 patientes, le résultat était élevé chez 6 patientes.

Tableau XVI : Répartition des patientes selon les résultats de CA15-3.

Dosage du CA15-3	Nombres des patientes	Pourcentage (%)
>30Ui/ml	6	50%
<30Ui/ml	4	33,33%
Non réalisé	2	16,66%
Total	12	100%

3.4. Bilan d'extensions :

a. Clinique :

L'examen clinique a mis en évidence la présence associés ou non associés de :

- ❖ Signes neurologiques chez 5 patientes.
- ❖ Signes osseux chez 8 patientes.
- ❖ Signes digestifs chez 5 patientes.
- ❖ Signes respiratoires chez 4 patientes.

b. Para clinique :

Toutes les patientes avaient réalisé un bilan d'extension radiologique comprenant TDM thoraco-abdomino-pelvienne et/ou TDM cérébral et/ou IRM médullaire et une scintigraphie osseuse.

Tableau XVII : Répartition des patientes en fonction de la localisation métastatique

Localisation	Nombres des patientes	Sans autre localisation	Avec autre localisation
Osseuse	8	2	6
Hépatique	4	0	4
Pleural et/ou pulmonaire	9	2	7
Cérébrale	5	0	5

3.5. Traitement :

- ❖ Une radiothérapie des localisations métastatiques a été réalisée chez 6 patientes au niveau cérébrale ou lombaire.
- ❖ 10 de nos patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie curative ou palliative
- ❖ 4 patientes ayant été sous hormonothérapie (3 patientes sous inhibiteur de l'aromatase et 1 patientes sous antiœstrogène)
- ❖ 1 patiente a reçu Une thérapeutique ciblée

V. Evolution :

Dans notre étude parmi les patientes avaient une récurrence locorégionale ou à distance uniquement 9 patientes (45%) continuent leurs suivi et 11 patientes (60%) ont été perdu de vue pour des raisons indéterminé. Aucun cas du décès a été enregistré.

Discussion

I. Epidémiologie :

1. Incidence et mortalité du cancer du sein à travers le monde :

L'incidence et la mortalité de cancer du sein changent considérablement par région du monde [19].

Le cancer du sein est le deuxième cancer le plus fréquent dans le monde et, de loin, le cancer le plus fréquent chez les femmes avec une estimation de 2.1 millions de nouveaux cas de cancer diagnostiqués en 2018 (soit près de 1 cas de cancer sur 4 chez les femmes). Il est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué dans la grande majorité des pays (154 sur 185), à la fois dans les régions les plus développées et les moins développées.

Les taux d'incidence du cancer du sein sont les plus élevés en Australie / Nouvelle-Zélande, en Europe du Nord (Royaume-Uni, Suède, Finlande et Danemark), Europe occidentale (Belgique [avec un taux mondial la plus élevés], Pays-Bas et France), Europe du Sud (Italie) et Amérique du Nord[1](figure 24).

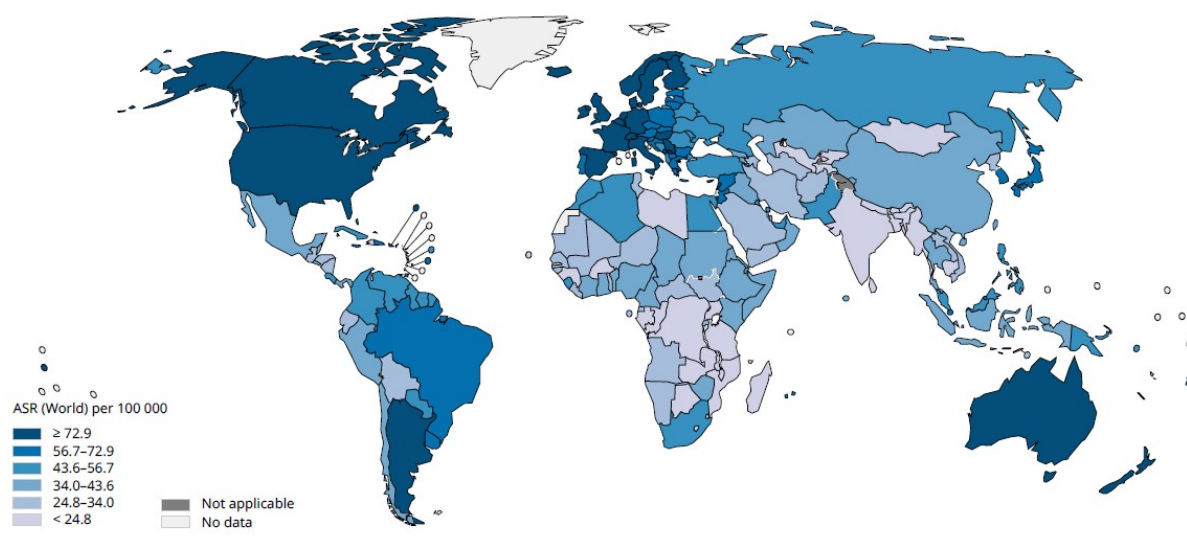


Figure 24 : Estimation de l'incidence du cancer du sein dans le monde, 2018

En termes de mortalité, les taux de cancer du sein sont moins variables, le taux de mortalité le plus élevé étant en Mélanésie, où les Fidji enregistrent les taux de mortalité les plus élevés au monde. Le cancer du sein se classe comme la cinquième cause de décès par cancer en général (626,679 morts) et alors qu'il est la cause la plus fréquente de décès par cancer chez la femme. Après le cancer du poumon. 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 [1] (figure25).

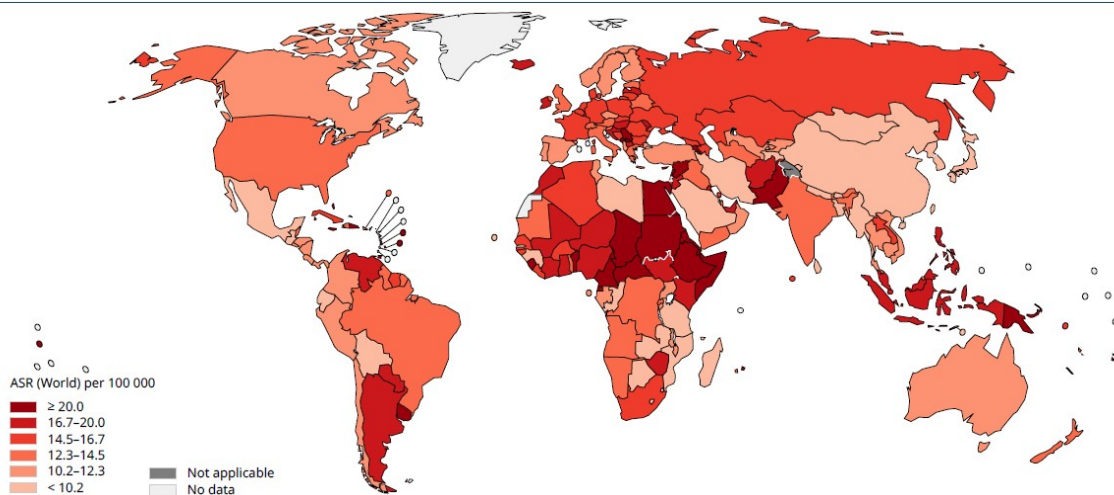


Figure 25 : Estimation de la mortalité au cancer du sein dans le monde, 2018

2. Incidence et mortalité du cancer du sein au Maroc

Au Maroc son incidence ne cesse d'augmenter le rendant actuellement le cancer le plus fréquent chez la femme. Il est responsable de 36,4 nouveaux cas / 100 000 habitants par an selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca et 43,4 nouveaux cas / 100 000 habitants selon le registre des cancers de Rabat[20, 21].

Il représente 35,8% de l'ensemble des cancers incidents féminins tandis que Le cancer du col de l'utérus occupait le deuxième rang avec une proportion de 11,2% des cas,

suivi par celui de la thyroïde puis du colo-rectum avec respectivement des proportions de 8,6% et de 5,9%.[21](figure 26).

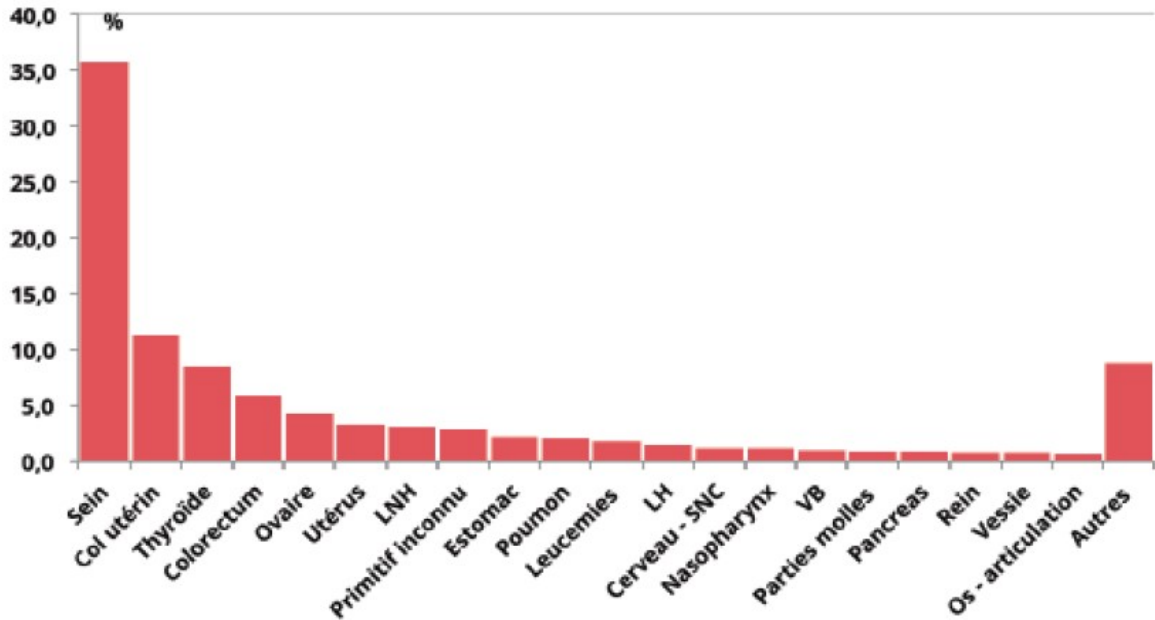


Figure 26 : Les Localisations Les Plus Fréquentes Chez Le Sexe Féminin, Registre DesCancers Du Grand Casablanca 2008 - 2012

Au Maroc, le cancer du sein est la première cause de décès par cancer en général [1](figure27).

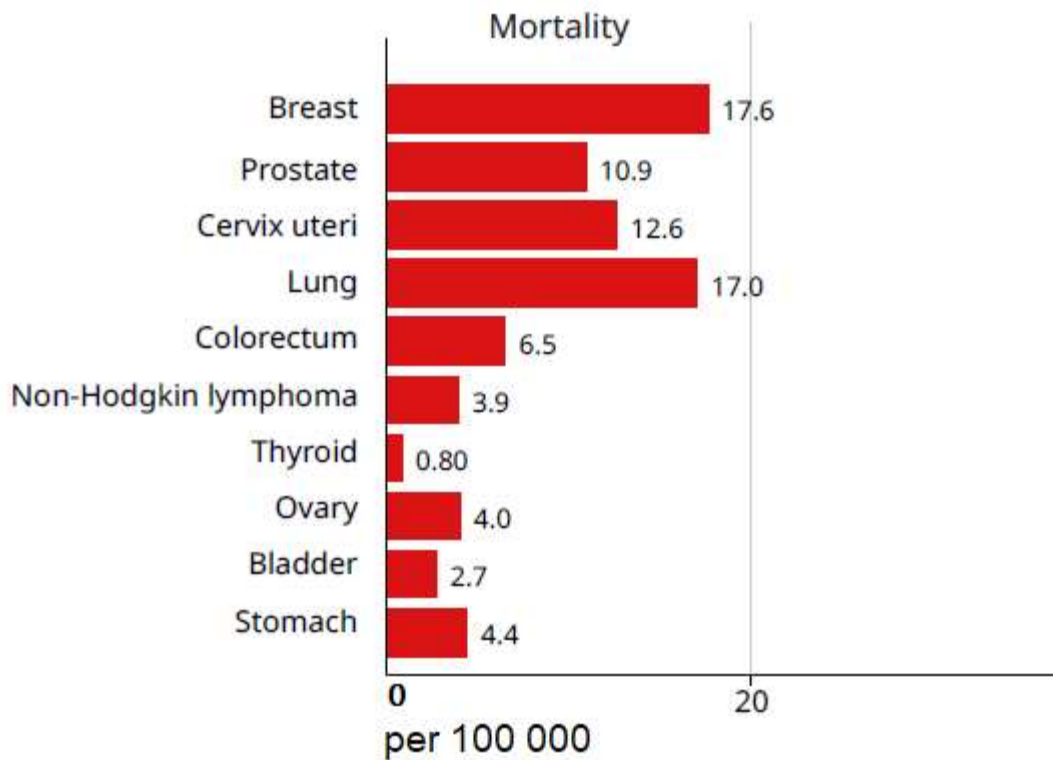


Figure 27 :répartition des cancers chez la femme selon leurs taux de mortalités au Maroc

II. Le traitement conservateur du cancer du sein :

Le traitement conservateur du cancer du sein associe une exérèse de la tumeur, le traitement des adénopathies axillaires et une irradiation du sein conservé.

Il doit répondre à trois conditions [16]:

- ❖ Une survie identique à celle obtenue par mastectomie totale
- ❖ Un risque de récurrence faible
- ❖ Un résultat esthétique satisfaisant

1. Historique :

Le traitement du cancer du sein a beaucoup évolué durant les quarante dernières années. Ces changements sont dus aux progrès des thérapeutiques médicales, aux résultats du dépistage, mais aussi à une meilleure compréhension de l'histoire naturelle du cancer du sein.

Le concept de Halsted, qui considérait le cancer du sein d'abord comme une maladie locorégionale nécessitant une chirurgie d'exérèse large, a longtemps prévalu. La mastectomie totale a donc été pendant plus de 100 ans le seul traitement du cancer du sein, elle était efficace et a sauvé de nombreuses vies. C'est en 1894 qu'Halsted a rapporté les résultats des 50 premières patientes traitées par mastectomie radicale au Johns Hopkins Hospital de Baltimore : le taux de récurrence locale ne dépassait pas 6% à 3 ans [22]. Cependant, une étude ultérieure reprenant cette série originelle et tenant compte du suivi additionnel, a rapporté un taux de récurrence locale se situant plutôt aux alentours de 32% [23]. La mastectomie radicale comme traitement de référence du cancer du sein n'avait donc pas résolu le problème de la récurrence locale surtout lorsqu'il s'agissait de tumeurs évoluées et étendues.

Fisher, en 1966, montra que les lymphatiques régionaux n'étaient pas des barrières contre la progression tumorale, et qu'il fallait considérer le cancer du sein comme une maladie générale à expression locale[24]. Sur un plan chirurgical, cette théorie trouva sa confirmation dans les résultats de l'étude randomisée du NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) conduite entre 1971 et 1974 sur 1765 patientes : il n'y avait aucune différence de survie globale ou sans événement entre les deux groupes de

femmes présentant des cancers de stades I et II traitées soit par mastectomie radicale, soit par mastectomie partielle [25, 26].

Parallèlement et s'appuyant sur les données préliminaires de Baclesse[27] concernant la radiosensibilité des cancers du sein, une série d'essais randomisés a évalué le rôle de la radiothérapie adjuvante après mastectomie totale. Ces études ont montré une diminution du taux de récurrence locale de 35 à 80% [28, 29].

Il n'y avait qu'un pas vers le traitement conservateur radio-chirurgical.

Le problème majeur restait celui de la maladie métastatique qu'on ne savait pas gérer, faute de moyens.

2. Validation du traitement conservateur :

De nombreux essais ont été menés avec pour objectif de comparer le traitement conservateur à la mastectomie en termes de récurrence locale et de survie.

Sept études randomisées comparant mastectomie totale et mastectomie partielle avec radiothérapie ont été publiées sur les trente dernières années [26, 30-35]. Elles retrouvent des survies globales équivalentes pour les deux traitements avec des tumeurs allant jusqu'à 5cm.

Récemment une étude de 7565 patientes ayant eu un cancer du sein au stade précoce a montré que les patients traités avec un traitement conservateur du sein suivi d'une radiothérapie avaient un résultat meilleur par rapport à une mastectomie radicale seule. Plus précisément, le contrôle local, le contrôle à distance et la survie globale étaient nettement meilleurs en utilisant l'approche conservatrice [36].

Parallèlement à cette extension des possibilités de conservation mammaire, la chirurgie des cancers du sein s'efforce de réduire les séquelles iatrogènes, à efficacité thérapeutique identique. C'est ainsi que se sont développées de nouvelles approches thérapeutiques, chirurgie oncoplastique, technique du GS et chirurgie stéréotaxique[37].

La chimiothérapie néoadjuvante [38] a permis aussi d'élargir les indications de traitement conservateur par la réduction de la taille tumorale avec des taux équivalents de survie.

Entre autres la qualité de vie des patientes traitées avec une chirurgie mammaire conservatrice était meilleure par rapport à la proche radicale[39].

3. Indications et limites du traitement conservateur :

Les indications initiales du traitement conservateur étaient limitées aux tumeurs de moins de 3 cm, unifocales, non inflammatoires. Actuellement, la généralisation du dépistage des petites lésions permet à un nombre plus important de patientes de bénéficier d'une conservation mammaire. Par ailleurs, l'utilisation de traitements préopératoires (chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie) permet d'étendre les indications du traitement conservateur à des tumeurs plus volumineuses.

Les RPC de Saint Paul de Vence (2007) :

Ces recommandations se limitent aux cancers épithéliaux invasifs du sein relevant d'une chirurgie conservatrice initiale, excluant ainsi les carcinomes intracanalaires, les cancers inflammatoires ou métastatiques et les traitements conservateurs après traitement néoadjuvant [40].

La patiente doit être informée :

- ❖ De la possibilité d'une reprise chirurgicale en cas de berges non saines
- ❖ De la nécessité d'une irradiation postopératoire
- ❖ Du risque plus élevé de récurrence locale par rapport à la mastectomie
- ❖ De l'équivalence des 2 traitements en termes de survie et de risque de métastase

Ne sont pas des contre-indications :

- ❖ La taille tumorale jusqu'à 5cm si le volume du sein le permet
- ❖ La topographie lésionnelle (centrale)
- ❖ Le type histologique (lobulaire infiltrant)

Sont une contre-indication :

- ❖ Les tumeurs multiples inaccessibles à une exérèse monobloc

Sont des indications à discuter au cas par cas

- ❖ Patientes porteuses d'une mutation génétique
- ❖ Faisabilité de l'irradiation.

4. Bilan d'extension locale et à distance :

4.1 Bilan locale [41]:

Le bilan local d'un cancer du sein comporte :

- ❖ Un examen clinique loco- régional

- ❖ Une mammographie bilatérale (2 incidences/sein + profil strict du côté atteint) et si besoin : agrandissements (lésions calcifiées), tomosynthèse, incidences complémentaires (tel que cliché localisé...)
- ❖ Une échographie mammaire bilatérale (sauf si seins clairs et calcifications isolées)
- ❖ Une échographie axillaire pour tout cancer infiltrant ou CCIS étendu relevant d'une procédure chirurgicale de GS(*INCa, 2012*) Tout ganglion suspect* sera prélevé (cytoponction ou microbiopsies sous guidage échographique)

*critères de suspicion de malignité : cortex focalement ou diffusément épaissi (≥ 3 mm), hile excentré ou non visible, contour irrégulier (*INCa, 2012*) [42].

Une IRM mammaire bilatérale sera proposée si (*Reco HAS, 2010*) [43].

- ❖ Age < 40 ans
- ❖ Mutation *BRCA* avérée ou au 1er degré, haut risque familial (score Eisinger)
- ❖ Traitement néoadjuvant programmé : recommandé
- ❖ Suspicion de cancers multiples en imagerie standard
- ❖ Discordance de l'évaluation tumorale (> 10 mm) entre clinique et imagerie std ou entre mammographie et écho et impactant sur l'acte chirurgical
- ❖ Chirurgie avec oncoplastie programmée
- ❖ Cancer lobulaire infiltrant (option, hors *Reco HAS*)
- ❖ Au cas par cas dans autres contextes cliniques (avis pluri- disciplinaire)

Une angio-mammographie peut être une alternative à l'IRM. Les données publiées montrent:

- ❖ Une sensibilité équivalente à celle de l'IRM pour le cancer index
- ❖ Une sensibilité un peu < de l'angio-mammographie/ IRM pour les cancers additionnels,
- ❖ Une meilleure spécificité (significatif) de l'angio-mammographie / IRM (moins de risque de faux +)
- ❖ Les faux négatifs de l'IRM sont surtout des CLI et des CCIS

4.2 Bilan d'extension à distance [42]:

Compte tenu des faibles prévalences observées chez les patientes atteintes de tumeur T1 et T2 sans envahissement ganglionnaire clinique, il n'est pas recommandé de réaliser un bilan d'extension systématique, en l'absence de point d'appel clinique chez ces patientes.

En l'absence de point d'appel clinique, un bilan d'imagerie d'extension est recommandé :

- ❖ Pour les tumeurs cT3-T4 ou cN+ (que les patientes reçoivent ou non un traitement systémique néoadjuvant)
- ❖ Après chirurgie, en cas d'envahissement ganglionnaire macrométastatique confirmé
- ❖ Si le CA15.3 de référence est supérieur à la normale (hors recommandation INCA)
- ❖ En cas de mastectomie justifiée par l'étendue tumorale

- ❖ En cas de récurrence

Le bilan de première intention peut reposer sur l'une des trois options suivantes :

- ❖ TDM thoraco-abdominale et scintigraphie osseuse
- ❖ Ou TEP-TDM
- ❖ Ou à défaut, radiographie de thorax, échographie abdominale et scintigraphie Osseuse

Dans notre série toutes les patientes ayant réalisé un bilan d'extension clinique et radiologique comprenant une radiographie pulmonaire, une échographie hépatique et seulement 8 patientes (60%) ayant réalisé une scintigraphie osseuse.

III. Modalités thérapeutiques

1. Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical du cancer du sein assure un rôle essentiel dans le contrôle mammaire de la maladie. Il répond à plusieurs objectifs [44] :

- ❖ Le premier est d'ordre cancérologique: réaliser l'exérèse macroscopique et microscopique de la tumeur, cet objectif définissant l'étendue du geste chirurgical
- ❖ Le deuxième est d'ordre esthétique et fonctionnel: préserver dans la mesure du possible l'esthétique du sein ou de la paroi thoracique

L'objectif esthétique ne doit jamais être obtenu au détriment de l'objectif cancérologique

La patiente est installée en décubitus dorsal, à proximité du bord latéral de la table. Le bras homolatéral repose à angle droit sur un appui-bras, avec un léger roulis vers le côté opposé.

1.1 Tumorectomie ou mastectomie partielle

Elle réalise l'exérèse au large de la tumeur en conservant le reste du parenchyme mammaire.

Le choix de l'incision doit se faire en fonction de la taille et de la localisation de la tumeur. L'exérèse en bloc s'étend depuis la peau jusqu'au fascia pré-pectoral. La résection en pleine épaisseur emportant la peau en regard est le plus souvent privilégiée, pour d'autres équipes, les résections cutanées sont rarement nécessaires sauf en cas de doute sur une atteinte de la peau. Le site opératoire doit être systématiquement remodelé pour limiter le risque de séquelles esthétiques.

La mise en place de clips non résorbables dans la zone d'exérèse est un artifice encouragé par les radiothérapeutes, permettant d'aider le centrage pour complément de dose [45].

La pièce opératoire est systématiquement orientée selon une technique validée au préalable avec les médecins radiologues et anatomopathologistes.

En cas de lésion non palpable, repérée au préalable par les radiologues, une radiographie de la pièce opératoire orientée sera systématiquement réalisée, permettant de confirmer la présence de la lésion et de donner une première idée des marges d'exérèse.

la figure ci-dessous (figure 28) elle résume la conduite à tenir devant une chirurgie conservatrice d'un cancer mammaire infiltrant[41] :

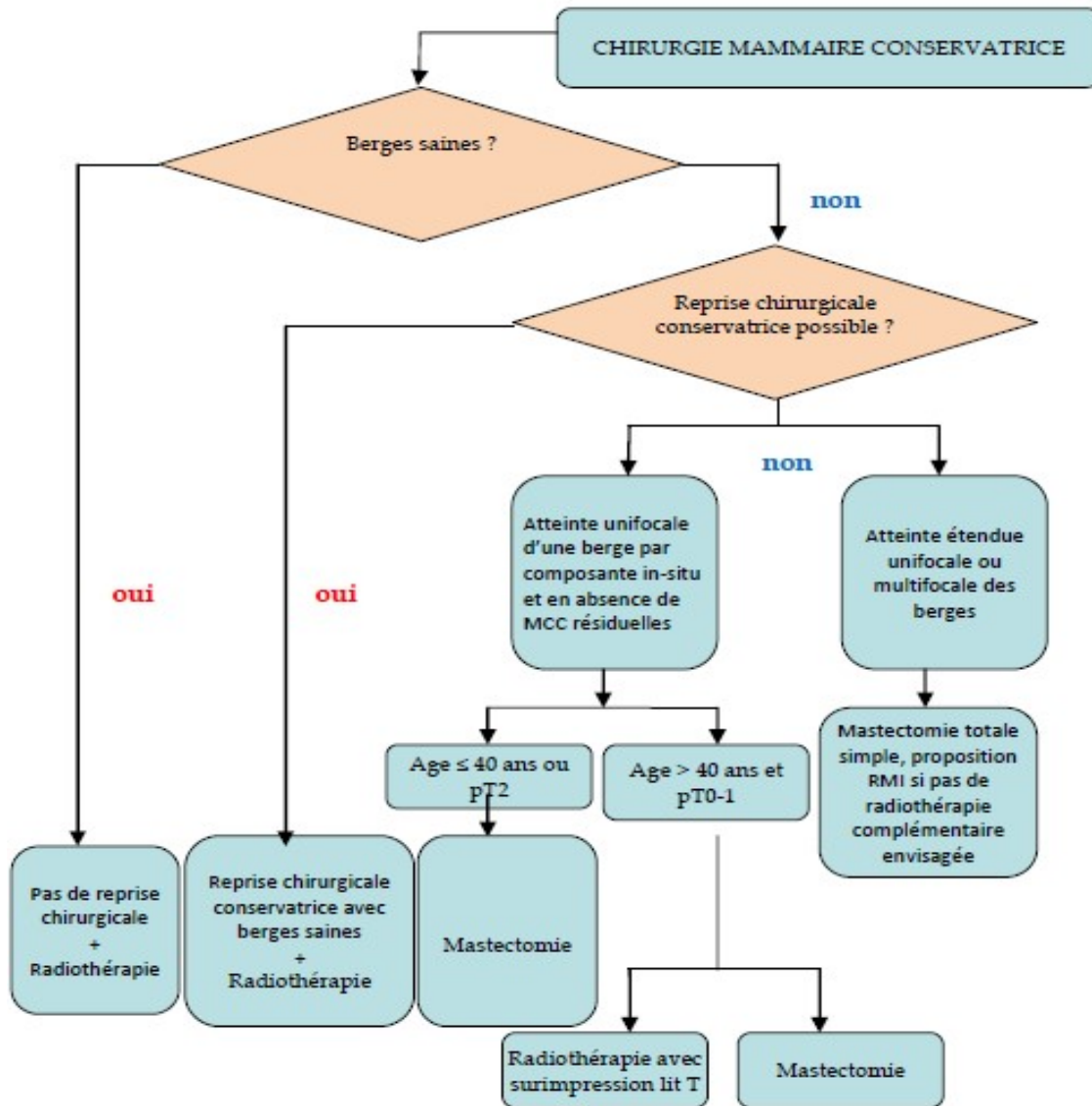


Figure 28 :la conduite à tenir devant une chirurgie conservatrice d'un cancer mammaire infiltrant

1.2 Chirurgie oncoplastique :

1.2.1. Définition :

La chirurgie oncoplastique se définit comme l'utilisation de techniques de chirurgie plastique lors du traitement conservateur du cancer du sein. L'exérèse tumorale est corrélée à un geste plastique de comblement du défaut glandulaire pour préserver la morphologie du sein et améliorer les résultats esthétiques [46].

Son objectif est d'améliorer le résultat esthétique du traitement conservateur du cancer du sein tout en permettant une exérèse carcinologique idéale.

Ainsi, elle permet d'étendre les indications du traitement conservateur aux tumeurs rétro aréolaires et aux tumeurs de plus de 3 cm [47], allant jusqu'à 5 cm chez certains auteurs [48].

1.2.2. Indications et contre-indications des gestes d'oncoplastie

Les indications sont réservées aux tumeurs palpables et foyers de microcalcifications dont le rapport taille tumorale ou extension radiologique par rapport au volume ou à la forme du sein laisse présager d'une séquelle esthétique de traitement conservateur. Les gestes d'oncoplastie sont également indiqués dans les localisations centrales aréolaires (lésions situées à moins de 2cm de l'aréole) et dans certains cas de reprise chirurgicale pour exérèse histologique incomplète ou étroite (après un premier traitement conservateur et avant radiothérapie) [46]. Le type histologique (carcinomes canaux infiltrants, lobulaires et autres ou carcinomes canaux in situ) n'intervient pas dans les indications d'oncoplastie, mais dans les indications de symétrisation dans le même temps opératoire. En effet, le risque de retrouver une multifocalité dans certains carcinomes lobulaires infiltrants fait

recommander l'attente des résultats histologiques définitifs avant d'envisager une symétrisation.

Les contre-indications sont[46]: deux tumeurs localisées dans des quadrants séparés du sein; microcalcifications occupant plus d'un quart du volume du sein; impossibilité de radiothérapie dans un délai de 2 mois: 1er ou 2ème trimestre de la grossesse, antécédent d'irradiation mammaire; certaines contre-indications relatives : maladie de système (intolérance à la radiothérapie); choix de la patiente.

1.3 La chirurgie axillaire :

1.3.1. Le curage axillaire

Le curage axillaire fonctionnel est une intervention chirurgicale qui consiste à prélever les ganglions de la chaîne ganglionnaire axillaire situés au niveau des 1er et 2e étages de Berg, c'est à dire en dessous du muscle petit pectoral, en respectant le nerf du grand dentelé, le nerf du grand dorsal avec le pédicule vasculaire qui l'accompagne, et si possible les 1er et 2e nerfs perforants intercostaux. En cas de traitement conservateur, l'artère et la veine mammaires externes peuvent également être disséquées et respectées[49]

Le curage se termine par la recherche de ganglions suspects résiduels, en particulier au niveau du 3e étage de Berg et de la loge interpectorale de Rotter. Tout ganglion suspect doit être prélevé. Si les deux premiers étages sont manifestement envahis, il convient d'enlever les ganglions du 3e étage de Berg.

Le nombre optimal de ganglions à retirer reste controversé. Plus le nombre est élevé et plus la morbidité et notamment le risque de lymphocèle augmente[50]. Au-delà de 10 ganglions, les ganglions supplémentaires apportent peu d'informations[51]. Pour Kuehn et

al, le nombre de 10 ganglions à prélever est un compromis entre le risque de morbidité et la qualité d'information de la stadification [52].

Le drainage aspiratif, quasi systématique, sera extériorisé par le bas de l'aisselle.

1.3.2. Le ganglion sentinelle axillaire (GS)

La recherche du GS a été développée pour éviter un curage inutile sur le plan thérapeutique à des patientes ne présentant aucun envahissement axillaire, tout en ne méconnaissant pas leur statut ganglionnaire.

Initialement décrit en 1977 par Cabanas pour orienter le prélèvement ganglionnaire dans la prise en charge du cancer de la verge [53], ce concept a ensuite été appliqué en 1992 par Morton en al au mélanome malin[54]. En 1994, Giuliano et al l'ont appliqué à la prise en charge du cancer du sein[37]. D'un point de vue physiologique, les ganglions sentinelles sont les ganglions drainant directement la tumeur, ils sont donc susceptibles d'être atteints les premiers par une diffusion métastatique. Le concept est basé sur l'hypothèse d'un GS informatif du statut des autres ganglions de l'aisselle : si le GS est indemne alors les ganglions non-sentinelles, situés en aval, le sont aussi.

La mise en évidence du GS fait appel à l'injection péri-tumorale ou péri-aréolaire d'un produit lymphotrope, colorant (bleu patenté®) et/ou radiocolloïde marqué au technétium 99 métastable, qui va migrer des lymphatiques du sein vers le GS.

Trois méthodes de détection sont donc disponibles : colorimétrique, isotopique ou combinée. Par définition, les ganglions sont sentinelles s'ils sont bleus et/ou radio détectés. La méthode colorimétrique doit être évitée en cas de terrain allergique.

Les recommandations pour la pratique clinique de Saint Paul de Vence 2015 Concernant l'exploration axillaire, les experts ont précisé de nouveau les indications et non indications de la technique du GS qui est : licite pour des cancers sans envahissement ganglionnaire suspecté en préopératoire et dont la taille est évaluée jusqu'à 5cm, même en cas de tumeur multifocale et multicentrique, éventuellement dans un second temps après chirurgie d'exérèse conservatrice, mais pas après traitement néoadjuvant en cas d'atteinte ganglionnaire axillaire initiale prouvée, ni en cas d'une nouvelle exploration axillaire en cas de récurrence locale.

La place de l'examen extemporané des ganglions sentinelles reste controversée.

Par ailleurs, les experts ont retenu la technique OSNA(Sentinel Lymph Node Analysis), comme une alternative valide à l'examen extemporané du GS[55].

la figure ci-dessous (Figure 29) elle résume la conduite à tenir devant une chirurgie axillaire [41] :

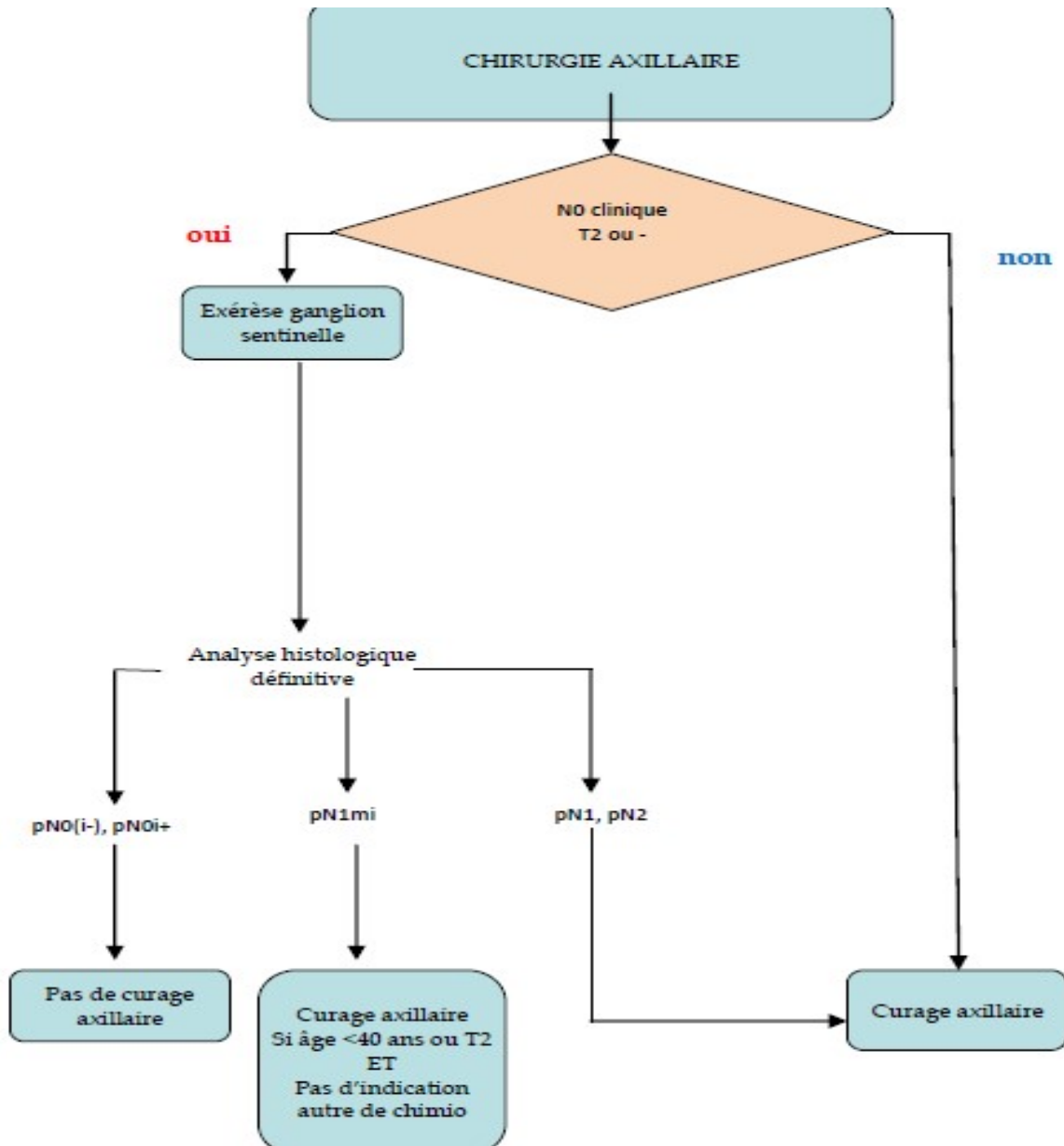


Figure 29 : la conduite à tenir devant une chirurgie axillaire

1.4 Le compte rendu Anatomopathologique [56]:

1.4.1. Compte rendu anatomopathologique de la pièce opératoire :

Pour le carcinome infiltrant du sein, la conclusion doit comporter :

- 🚩 Le type histologique du carcinome infiltrant selon la classification OMS des tumeurs du sein en vigueur

- ✚ Le grading du carcinome infiltrant selon Elston–Ellis (les 3 indices sont au minimum décrits dans le texte histologique)
- ✚ Le nombre de foyers tumoraux
- ✚ La taille du ou des foyers tumoraux
- ✚ Si plusieurs foyers tumoraux, la distance séparant les foyers et/ou la distance maximale sur laquelle ils sont répartis
- ✚ La présence ou non de composante de carcinome canalaire in situ associée, son grade nucléaire et son architecture. Préciser si cette composante in situ s'étend en périphérie de la composante infiltrante et préciser sa taille si supérieure à la taille du carcinome infiltrant.
- ✚ Infiltration du revêtement cutané si présent
- ✚ Les embolies lympho-vasculaires et/ou engainements périnerveux si présents et leur situation (dans le foyer carcinomateux infiltrant, en périphérie, dans le derme cutané)
- ✚ La qualité des limites d'exérèse : décrire la distance minimale entre la tumeur et la limite la plus proche en précisant de quelle limite il s'agit pour chaque composante éventuelle (invasive ou in situ). Si une ou des limites sont atteintes préciser, quelles limites sont atteintes et par quelle composante carcinomateuse (infiltrante ou in situ) et essayer de quantifier cette atteinte (en mesurant le front de l'atteinte ou en nombre de plans de coupe avec limite atteinte)
- ✚ La présence d'éventuelles lésions associées observées dans la pièce

- ✚ Les récepteurs hormonaux seront réévalués si négatifs sur la biopsie diagnostique
- ✚ Le statut HER2 sera réévalué selon les recommandations en cours
- ✚ Le Ki-67 sera évalué sur demande de l'oncologue
- ✚ uPA/ PAI1 pour les tumeurs > 1cm invasives si disponible
- ✚ Pour les pièces d'exérèse post-chimiothérapie : évaluer la régression tumorale sur la tumeur primitive et les ganglions lymphatiques axillaires prélevés (au choix parmi classification de Sataloff, de Chevallier, RCB : ResidualBreast Cancer Burden)

1.4.2. Compte rendu anatomopathologique des ganglions lymphatiques axillaires :

a. Conclusion du compte rendu des ganglions sentinelles :

- Décrire le nombre de ganglions lymphatiques retrouvés et préciser s'ils sont bleus et / ou marqués, s'il y a rupture capsulaire.
- Décrire combien ils sont le siège d'une atteinte métastatique
 - Micrométastase : métastase supérieure à 0,2 mm et aucune ne dépassant 2 mm
 - Métastase : au moins une des métastases dépasse 2 mm
- Si les ganglions lymphatiques sont indemnes de métastase, préciser si présence de cellules tumorales isolées en technique standard (amas cellulaire ne dépassant pas 0,2 mm ou 200 cellules et sans signe d'agressivité histologique)

b. Conclusion du compte rendu du curage axillaire :

- ❖ Décrire le nombre de ganglions lymphatiques retrouvés et le nombre de ganglions lymphatiques siège d'une métastase (mêmes définitions pour différencier micrométastases et métastases) et s'il y a rupture capsulaire.
- ❖ Si les ganglions lymphatiques sont indemnes de métastase, préciser si présence de cellules tumorales isolées.

En final, doit figurer la classification pTNM de la tumeur selon l'édition en vigueur.

2. Traitements adjuvants

2.1 Bilan préthérapeutique :

Avant toute chimiothérapie :

2.1.1 CA 15-3 :

Le dépistage biologique ne peut se faire que si le marqueur permet de détecter la maladie à un stade curable chez les sujets asymptomatiques. Ce n'est pas le cas du CA15-3 qui n'est élevé que dans 30% des cas au moment du diagnostic, et ne peut en aucun cas être utilisé dans le cadre du dépistage.

Le taux de CA 15-3 avant tout traitement constitue une valeur de référence indispensable si l'on souhaite réaliser un suivi ultérieur. Ainsi le taux initial de CA 15-3 est un facteur pronostique reconnu : le risque de métastase ultérieure est de 67% chez les patientes présentant un taux initial supérieur à 30kU/l, 83 % pour un taux supérieur à 40kU/L, une valeur initiale supérieure à 50kU/l doit faire rechercher une éventuelle dissémination[57].

2.1.2 Autres bilans :

NFS, plaquettes, Transaminases, bilirubine, Gamma GT, phosphatases alcalines, Calcémie, Urée, Créatininémie, Sérologies hépatite B et C, option HIV, L'échographie transthoracique et avis cardiologie.

2.2 La radiothérapie

La radiothérapie occupe une place importante dans le traitement des cancers du sein, quel que soit le stade d'évolution de la tumeur et quel que soit le protocole thérapeutique, car elle limite le risque de récurrence locale et réduit la mortalité à long terme [58].

Quelle que soit l'indication de la radiothérapie, la technique d'irradiation est la même, seuls varient les volumes cible traités ainsi que les doses délivrées.

2.2.1. Volumes cible et organes critiques

La glande mammaire in toto représente le volume cible principal après chirurgie conservatrice. Il inclut également la peau et l'aponévrose du muscle grand pectoral.

Le lit tumoral constitue, dans certaines indications, un deuxième volume cible mammaire. Il reçoit alors un complément d'irradiation ou « boost ». Il englobe la cavité de tumorectomie avec une marge de sécurité d'au moins 2cm. Son repérage est facilité par la mise en place de clips non résorbables au cours du geste chirurgical, clips dont le positionnement devra être précisé dans le compte rendu opératoire.

La paroi thoracique, incluant la peau, les muscles pectoraux et surtout la cicatrice, constitue le volume cible mammaire après mastectomie totale.

Les aires axillaires, sus claviculaires et mammaires internes représentent les volumes cible ganglionnaires.

Les principaux organes critiques sont les poumons, le larynx et le cœur en particulier pour les localisations gauches.

2.2.2. Technique d'irradiation et dosimétrie

La technique la plus utilisée est une irradiation en décubitus dorsal, bras en abduction à 90°. La patiente est allongée sur un plan incliné permettant l'horizontalité du thorax. La position est maintenue par un appui-bras.

Le choix des volumes cible dépend :

- 🚦 Du type de chirurgie (radicale ou conservatrice)
- 🚦 De la localisation de la tumeur (quadrant mammaire)
- 🚦 Des données anatomopathologiques (taille, grade SBR, emboles, marges d'exérèse)
- 🚦 De l'envahissement ganglionnaire
- 🚦 De l'âge de la patiente.

La dose totale délivrée est de 45 à 50,4 Gy dans tous les volumes cible, en fractionnement et étalement classique de 5 séances de 2 Gy par semaine. Ou une dose de 40 à 42,5 Gy en 15 à 16 fractions (Hypofractionnement est privilégié). Dans le volume du «boost», la dose supplémentaire délivrée est de 10 à 16 Gy en 4 à 8 fractions [17].

Dans notre série Les 20 patientes opérées ont bénéficié d'une radiothérapie adjuvante sur le sein à une dose de 45 à 50 Gy + Boost 16 Gy chez 17 patientes (85%) et à une dose 40 Gy à 42.5 Gy+ Boost 12.5 Gy chez 3 patientes (15%).

2.2.3. Délai de la radiothérapie adjuvante :

La Haute Autorité de Santé (2015) précise que :

- Le délai d'initiation de la radiothérapie est associé au risque de récurrence loco-régionale. Le délai maximum après chirurgie, en l'absence de chimiothérapie adjuvante, doit être inférieur à 12 semaines.

Si une chimiothérapie et une radiothérapie sont indiquées, la chimiothérapie est le plus souvent réalisée en premier. Dans ce cas, la radiothérapie doit être débutée au plus tard 6 mois après la chirurgie et au maximum 5 semaines après la chimiothérapie [59].

2.3 Le traitement médical adjuvant

Le traitement médical adjuvant comporte trois modalités possibles : la chimiothérapie, les anticorps monoclonaux et l'hormonothérapie.

La prescription d'un traitement médical adjuvant dépend actuellement de la surexpression ou non de HER2 et de la présence des récepteurs hormonaux. Il doit être discuté en fonction des bénéfices et des risques.

2.3.1. La chimiothérapie adjuvante

Une chimiothérapie adjuvante est classiquement recommandée après le traitement chirurgical quand il existe au moins l'un des facteurs péjoratifs suivants : une atteinte métastatique ganglionnaire axillaire, une taille tumorale supérieure ou égale à 2 cm, un

grade histologique élevé (SBR II ou III), l'absence d'expression des récepteurs hormonaux, un âge au diagnostic de moins de 35 ans. [40].

La méta-analyse d'Oxford de 2005, portant sur le suivi à 15 ans de plus de 35 000 patientes ayant bénéficié d'un traitement médical adjuvant, conclue à la réduction du risque annuel de décès de 38% pour une patiente de moins de 50 ans et de 20% pour une patiente âgée de 50 à 69 ans grâce à une chimiothérapie adjuvante. Les données sont insuffisantes pour conclure en ce qui concerne les patientes âgées de plus de 70 ans qui sont trop peu nombreuses dans ces études[60].

Il s'agit actuellement d'une polychimiothérapie de 4 à 8 cycles comportant une anthracycline (adriamycine, épiburicine) et/ou un taxane (docetaxel, paclitaxel) selon un schéma séquentiel ou concomitant. Un taxane est à privilégier en cas de triple négatif (RE-, RP-, cerb2-) quel que soit le statut ganglionnaire. Lorsqu'un schéma associant anthracycline et taxane est choisi, l'utilisation séquentielle des taxanes est mieux supportée. Le type de protocoles est à adapter à l'âge physiologique de la patiente [61].

Dans notre série 18 patientes opérées (90%) ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante, dont les modalités (protocole et nombre de cures) ont été en fonction de la réponse tumorale, la tolérance et les moyens socioéconomiques des patientes.

2.3.2. Les anticorps monoclonaux

Le TRASTUZUMAB ou HERCEPTIN® est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre HER2. La recherche de la surexpression d'HER2 par la tumeur est systématiquement pratiquée sur l'examen anatomopathologique dès le diagnostic (biopsie préopératoire) et

seules les tumeurs 3+ et les tumeurs 2+ et FISH ou CISH/SISH+ sont éligibles pour le traitement par thérapie ciblée anti-HER2.

Il n'y a pas d'indication à un traitement par TRASTUZUMAB sans chimiothérapie associée. La durée du traitement est de 52 semaines au total, à raison d'une perfusion toutes les 3 semaines.

Le TRASTUZUMAB adjuvant diminue le risque de récurrence dans une proportion de 40 à 58%, et le risque de décès de 30 à 59% à 2 ou 4 ans de recul selon les essais [62-66]. Il améliore également le devenir des cancers du sein HER2+ en situation métastatique et en néoadjuvant.

Ce traitement cardio-toxique nécessite le contrôle de la fonction ventriculaire gauche tous les trois mois pendant le traitement, surveillance qui doit se poursuivre pendant 4 ans [67]. Pour cette même raison, l'association avec une anthracycline ne peut être que séquentielle.

2.3.3. L'hormonothérapie

Une hormonothérapie est indiquée dans le traitement adjuvant des cancers du sein hormonosensibles. Une tumeur est considérée comme hormonosensible lorsque les cellules tumorales expriment des récepteurs pour les œstrogènes et/ou pour la progestérone. Environ 70% des tumeurs du sein sont hormonosensibles.

a. Le Tamoxifène :

L'hormonothérapie adjuvante de référence a longtemps été le TAM aussi bien chez la femme non ménopausée que chez la femme ménopausée. Le TAM est un antiœstrogène

prescrit à la dose de 20mg/j. L'efficacité de cette molécule est étudiée régulièrement depuis 20 ans par les méta-analyses d'Oxford portant sur plusieurs dizaines de milliers de patientes [60]. Le TAM permet une diminution du risque annuel de récurrence de 41%, une diminution du risque annuel de décès de 34% observée encore 15 ans après le diagnostic, indépendamment de l'âge, du statut ménopausique, du statut ganglionnaire et de l'administration d'une chimiothérapie adjuvante. Le TAM en adjuvant permet également une diminution de 39% du risque de cancer controlatéral.

Le risque de cancer de l'endomètre et le risque thrombo-embolique ont été les principaux effets secondaires observés. Il est protecteur vis-à-vis de l'ostéoporose.

Récemment, le TAM a été mis au second plan chez les patientes ménopausées par l'arrivée des inhibiteurs de l'aromatase.

b. Les inhibiteurs de l'aromatase

L'aromatase est l'enzyme responsable de la conversion des précurseurs stéroïdiens sexuels en œstrogènes. Les inhibiteurs de l'aromatase inhibent puissamment la conversion des précurseurs surrénaliens en œstrogènes au niveau des tissus périphériques.

L'ensemble des études publiées [68-71, 71-73] montre que les inhibiteurs de l'aromatase sont supérieurs au TAM en terme de survie sans récurrence et de survie sans métastase chez les patientes ménopausées, qu'ils soient prescrits d'emblée ou après 5 ans de TAM. Les arthralgies et l'ostéoporose ont été les principaux effets secondaires observés [74].

c. Principes de prescription

Le TAMest utilisé chez les patientes non ménopausées au moment du diagnostic, même en cas d'aménorrhée chimio-induite. Le traitement standard est de 5 ans. La suppression ovarienne par analogues de la LH-RH peut y être associée chez les patientes de moins de 40 ans pour une durée de 2 à 3 ans. Le relais par un inhibiteur de l'aromatase au bout de 5 ans de traitement est recommandé chez les patientes à mauvais pronostic [40].

Les inhibiteurs de l'aromatase constituent le traitement de référence chez les femmes ménopausées. Le traitement est prescrit pour au moins 5 ans. En cas de mauvaise tolérance du traitement, un « switch » vers le TAM reste une option [40].

Dans notre étude 12 patientes présentant des récepteurs hormonaux positifs (60%) ont été mises sous hormonothérapie antioestrogénique. 9 patientes étaient en activité génitale et 3 patientes ménopause n'ayant pas les moyennes pour un anti-aromatases étaient mises sous un antiœstrogène (Tamoxifène).

d. Séquence des traitements adjuvants

Le traitement adjuvant associe souvent chimiothérapie, hormonothérapie et radiothérapie.

Pour optimiser ces traitements, le délai d'introduction de ces différentes modalités thérapeutiques après la chirurgie et leur séquence ont fait l'objet de plusieurs études rétrospectives et prospectives[75]. Il paraît raisonnable d'organiser le traitement adjuvant de manière séquentielle avec successivement la chimiothérapie, puis l'irradiation, et enfin l'hormonothérapie si elle est indiquée[75].

3. Surveillance après un traitement conservateur du sein

3.1 Surveillance locorégionale après traitement conservateur :

La plus utile car elle est susceptible d'améliorer la survie, elle repose essentiellement sur l'examen clinique et la mammographie [76].

La réalisation d'un examen clinique 1 à 4 fois par an pendant les 5 premières années, cet examen porte sur les deux seins, la paroi thoracique et les aires ganglionnaires satellites.

La pratique de l'auto examen, ce qui impose une éducation de la patiente, en cas d'anomalie, une consultation urgente s'impose.

La mammographie représente l'unique examen d'imagerie systématique dans le suivi après traitement conservateur d'un cancer du sein. La première mammographie de surveillance doit être réalisée entre 6 mois et 1 an après la fin de la radiothérapie. L'échographie est utile à titre de complément en cas de sein dense, prothèse en place ou pour les patientes ayant une anomalie radiologique ou clinique qu'il faut préciser [145].

L'IRM est un examen de deuxième intention. Son intérêt dans la surveillance des seins traités réside dans sa valeur prédictive négative très élevée, supérieure à 90% [44]. Elle est tout particulièrement indiquée chez les patientes porteuses de mutations BRCA1 ou 2 compte tenu du risque très élevé de nouvelles localisations.

Les récurrences locales sont détectées par mammographie seule dans 42 à 75% des cas, par l'examen clinique seul dans 10 à 33% des cas, par la combinaison des deux dans 12 à 25% des cas, et par d'autres méthodes d'imagerie comme l'IRM dans 5% des cas [44].

3.2 Place de la TEP-TDM

Réalisée en raison de l'augmentation d'un marqueur (CA 15.3 et/ou ACE) ou à cause d'un signe d'appel clinique ou radio-clinique, la 18F-FDG TEP-TDM est un examen performant pour mettre en évidence la récurrence d'un cancer du sein. Dans un groupe de 808 patientes, la méta-analyse d'Isasi a permis de calculer une sensibilité de 90% et une spécificité de 87% de la TEP-TDM dans cette indication [77].

La TEP-TDM est performante pour mettre en évidence les récurrences loco-régionales de la paroi thoracique (notamment au niveau des muscles pectoraux), à hauteur du creux axillaire et au niveau des aires ganglionnaires extra-axillaires [78].

C'est un « examen corps entier » très efficace pour rechercher un envahissement pleural, les métastases pulmonaires supracentimétriques ou pour mettre en évidence l'atteinte d'un viscère abdominal (foie, rate, surrénale ...). Elle est plus performante que le TDM ou la scintigraphie osseuse pour rechercher des métastases osseuses de forme lytique ou mixte. Le grand écueil de la 18F-FDG TEP-TDM reste la recherche de localisations secondaires cérébrales[78].

Ainsi, en conformité avec les recommandations actuelles établies par les experts des SOR en 2005, l'examen par 18F-FDG TEP-TDM peut être proposé en cas de suspicion de récurrence locale ou métastatique[79].

IV. La Récidive après traitement conservateur :

1. Le taux de récurrence du cancer du sein

Le traitement conservateur du cancer du sein est à présent le traitement de choix pour la majorité des patientes atteintes d'un cancer à un stade précoce. La plupart des essais randomisés n'a pas montré de différence significative en termes de survie globale par rapport à la mastectomie. En revanche, le taux de récurrence locale est plus élevé en cas de conservation du sein[34, 80]. Les taux de récurrences locales après traitement conservateur varient de 4 à 20% à 10 ans en fonction des études [30, 34, 81-85]

Dans la série de E. TOUBOUL, de 528 patientes présentaient une tumeur au stade T1 ou T2, le taux de récurrence locale à 5 ans et à 10 ans est de 6,8% et 14% respectivement et le taux de récurrence à distance à 5 ans et à 10 ans est de 8,6% et 14,3%respectivement[84].

Dans une autre étude de 254 patientes ayant eu un cancer du sein au stade T1 ou T2, elles ont bénéficié d'un traitement conservateur, le suivi médian est de 57 mois le taux de récurrence locorégionale est de 11% et le taux de récurrence à distance est de 14.9%[15].

Kummel et al étudie 3054 patientes traitées pour un cancer du sein au stade précoce entre les années 1998 et 2011, le taux de récurrence locorégionale et à distance à 5 ans est de 4.3% et 8 % respectivement[86].

2. Les facteurs pronostiques et prédictifs de récurrence :

*Un facteur pronostique permettrait, en l'absence de traitement, de prédire l'évolution de la maladie en termes de risque de récurrence et de décès (survie).

*Un facteur prédictif va permettre de prédire l'évolution de la maladie sous traitement et d'orienter une décision thérapeutique (réponse, toxicité).

De nombreux facteurs de risques, cliniques et anatomo-pathologiques, ont été analysés pour tenter de prédire le risque de récurrence après association radio-chirurgicale [16].

Les récurrences locales étant elles-mêmes des facteurs de risque de récurrence à distance [15].

2.1 L'âge

L'âge constitue le facteur de risque de récurrence locale le plus important, par contre l'âge avancé constitue un rôle protecteur de récurrence locale. Reste à déterminer l'âge considéré comme limite pour définir la catégorie des patientes jeunes : cet âge varie selon les études.

Dans une étude, portant sur des tumeurs de moins de 5cm, il a été montré un taux de récurrence locale multiplié par 2 à 10 ans pour les patientes de moins de 41 ans soit 15,6% contre 7,7% chez les autres patientes ($p=0,0012$) [85]. De la même façon, concernant les tumeurs de taille inférieure à 3cm, Touboul et al ont décrit un âge limite à 40 ans. En analyse multi variée, l'âge était un facteur indépendant de récurrence locale avec un risque relatif de 3,15 [87].

Une autre étude, portant sur 1085 tumeurs T1, a montré elle aussi un taux de récurrence locale multiplié par 3 chez les patientes de moins de 40 ans. Par ailleurs, le délai moyen de survenue de récurrence locale était de 43 mois chez les femmes plus jeunes contre 58 mois pour les patientes plus âgées [88].

Bollet et al ont étudié uniquement des patientes de moins de 40 ans. Le taux de récurrence locale était de 38% à 10 ans. Le risque relatif de récurrence augmentait de 7% chaque année d'âge en moins [89].

Dans une étude avec un suivi médian de 20 ans, portant sur 2006 patientes avec des tumeurs de moins de 25mm traitées soit par mastectomie soit par traitement conservateur, l'âge inférieur à 40 ans apparaissait comme un facteur de risque indépendant uniquement chez les patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur. En cas de stratégie conservatrice, il était prouvé que le risque relatif de récurrence locale était 5 fois plus élevé chez les patientes de moins de 40 ans par rapport à celles de 60 ans[90].

Voogd et al ont étudié 1772 patientes randomisées pour un traitement radical ou conservateur, avec un recul de 10 ans. Les patientes de moins de 35 ans avaient un risque 9,24 fois plus élevé de développer une récurrence locale après traitement conservateur que les patientes de plus de 60 ans [91].

Autre étude antérieure de 3834 patientes présentant des tumeurs T1 et T2, avec des risques relatifs de récurrence locale respectivement de 0,36 et 0,32 dans les tranches d'âge 50-60 ans et plus de 60 ans par rapport aux patientes de moins de 50 ans [92].

Même conclusion pour une série de 3054 patientes présentant des tumeurs du sein au stade précoce, montre que L'âge \leq 50 ans était un facteur pronostique péjoratif pour la récurrence locale mais pas pour la récurrence régionale ou la récurrence métastatique [86].

Dans notre étude, 13 patientes (65%) ont moins de 50 ans.

2.2 Alcool

Marilyn et al ont étudié 1897 patientes avaient un cancer du sein au stade précoce entre 1997 et 2000, 293 patientes avaient une récurrence du cancer du sein après un suivi moyen de 7,4 ans. Cette étude montre que la consommation de trois à quatre verres d'alcool ou plus par semaine après un diagnostic de cancer du sein peut augmenter le risque de récurrence du cancer, en particulier chez les femmes ménopausées et en surpoids / obèses[93].

Dans notre série aucune patiente ayant eu une consommation d'alcool.

2.3 Les embolies tumorales

La présence d'une invasion vasculaire (sanguine ou lymphatique) est également associée à un moins bon contrôle local [94, 95] . Le risque de récurrence locale est de 25% à 10 ans contre 8% lorsqu'il n'existe pas d'embolies [16].

Dans l'étude de Kreike, avec un risque relatif de 2, c'était un facteur de risque indépendant de récurrence locale. Avec un recul de 13,3 ans, c'était le facteur de risque le plus important[96] .

Ce facteur de risque est également retrouvé dans la série randomisée de Voogd et al. La présence d'embolies étant ici identifiée comme facteur de risque de récurrence dans le groupe traitement conservateur comme dans le groupe traitement radical [90].

Dans notre série, les embolies vasculaires étaient présents dans 40% des cas étudiés

2.4 Le statut de la marge d'excision

Le taux de récurrence mammaire est au moins multiplié par 2, en cas d'excision incomplète, dans la majorité des études [9, 82, 97-100].

La définition des marges d'exérèse n'est cependant pas uniforme dans la littérature. Une marge saine étant parfois définie par la présence d'une marge de tissu sain supérieure à 1mm, 2mm, 5mm, 10mm ou encore supérieure à 20mm [16, 101]. Actuellement la majorité des lignes directrices préconisent une marge négative, définie comme l'absence d'encre sur la tumeur, pour un carcinome invasif traité avec un traitement conservateur du sein[102]

Dans tous les cas, la pièce opératoire doit être orientée intacte (sans avoir été préalablement ouverte), puis sa surface encrée. On parle de marge d'exérèse atteinte lorsqu'il existe des cellules carcinomateuses au contact d'une tranche de section chirurgicale préalablement repérée par de l'encre de Chine[103]. La marge de tissu sain sera définie par la distance en millimètres séparant les cellules tumorales des tranches de section chirurgicale et devra toujours être précisée dans le compte-rendu anatomopathologique définitif. Malgré les progrès des techniques anatomopathologiques, il persiste une part d'incertitude de mesure inhérente à la technique elle-même. Par ailleurs, compte tenu du mode d'extension des carcinomes intracanalaires, il existe une difficulté d'appréciation des CIC isolés ou associés à du CCI[16].

S'il apparaît qu'une marge positive augmente le risque de récurrence locale, toutes les marges non saines n'ont pas la même signification.

Une étude, certes de faible puissance, portant sur 200 patientes a montré que la positivité d'une marge en superficie ou en profondeur n'avait pas les mêmes conséquences en termes de récurrence locale que l'atteinte d'une marge latérale. En effet, les taux de récurrences à 5 et 10 ans, en cas de marges positives superficielles ou profondes, étaient respectivement de 3% et 5%, comparables à ceux des marges saines dans la littérature [104].

Il est nécessaire de considérer non seulement les limites d'exérèse, mais surtout l'importance de la maladie résiduelle dans le sein après tumorectomie. Cette maladie résiduelle a été évaluée par Holland et al en 1985 sur 264 pièces de mastectomies réalisées pour un cancer unifocal de moins de 4cm. L'objectif de l'étude était la recherche d'une tumeur résiduelle à distance de la tumeur principale. Dans 40% des cas, aucune lésion résiduelle n'a été observée. Dans 19% des cas, il persistait des lésions résiduelles à moins de 2cm de la lésion initiale. Dans 2/3 des cas, il s'agissait d'un carcinome intracanalair, et dans 1/3 des cas de lésions de carcinome infiltrant. 40% de ces lésions étaient situées à plus de 2cm de la tumeur principale [105]. Plusieurs études ont montré que le taux de reliquat tumoral, après reprise chirurgicale des berges, était d'autant plus important que la distance à la berge minimale était faible [105-109].

Le caractère focal ou étendu de l'atteinte de la berge d'exérèse semble lui aussi avoir un impact sur le taux de récurrence mammaire. Le risque de récurrence est d'autant plus important que la berge est massivement atteinte [9, 98, 106, 110].

Le type de tumeur, invasive ou in situ, au contact de la marge ou tangente à celle-ci ne semble pas avoir d'influence sur le taux de récurrence locale [111]. À noter que la présence d'un contingent extensif de CIC au sein de la tumeur semble augmenter le risque de récurrence en cas de berges non saines [98, 112].

L'obtention d'une marge saine d'emblée ou après reprise chirurgicale des berges ne semble pas influencer sur le taux de récurrence locale à 10 ans[111].

2.5 La taille tumorale

La taille tumorale est un facteur de risque de récurrence retrouvé dans plusieurs études.

Dans un travail portant sur 802 traitements conservateurs avec un recul médian de 8 ans, la taille tumorale a été séparée en plusieurs catégories. Le taux de récurrence locale augmentait avec la taille tumorale. Il était de 1,48% pour les tumeurs de moins de 1cm, de 2,62% pour les tumeurs inférieures à 2cm, de 4,78% pour les tumeurs inférieures à 3cm et de 15,74% pour celles de plus de 3cm [113].

Livi et al ont décrit une différence entre les T1 et les T2, avec un taux cumulé de récurrence à 7,4 ans de 8% contre 29% respectivement [92].

Dans autre étude de 3054 patientes avaient un cancer du sein au stade précoce montre que la taille tumorale a un effet négatif sur la récurrence locale et la récurrence à distance[86].

Cependant, l'influence de la taille tumorale sur le taux de récurrence locale n'est pas retrouvée dans nombre d'études[54, 114].

Dans notre étude 12 des patientes (60%) avaient une taille tumorale ≤ 2 cm. Et 8 patientes avaient une taille tumorale > 2 cm.

2.6 Le grade histopronostique

Le grade SBR de la tumeur est un autre facteur de risque de récurrence retrouvé dans quelques séries.

Komoike et al ont étudié les facteurs de risques de récurrence chez 1901 patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur. Le grade SBR 3 apparaissait comme un facteur de risque de récurrence locale en analyse univariée (grade 1-2 vs grade 3) mais n'apparaissait

plus comme facteur indépendant en analyse multivariée [82]. Même conclusion pour Touboul et al sur 528 patientes (grade 1–2 vs grade 3) [84].

Ainsi, Kümmel et Al ont montré dans leur étude qu'un grade tumoral élevé (G3) a été associé à un risque significativement plus élevé de récurrence locale et métastatique [86].

Dans notre étude 10 patientes soit 50% avait un grade 3 SBR.

2.7 La présence de carcinome in situ

La présence d'une composante intra-canaulaire extensive est retrouvée comme facteur de récurrence locale dans certaines études.

Pour Voogd et al, le risque de récurrence locale après traitement conservateur d'un carcinome canalaire infiltrant est 2,52 fois supérieur quand il existe une composante intra canalaire étendue associée [91].

Dans l'étude de Touboul et al, la présence d'une composante intra canalaire supérieure à 25% a été étudiée. Le risque relatif de récurrence locale était de 2,6 dans ce dernier cas[84].

La présence d'une composante lobulaire in situ est un facteur de risque plus discuté.

Une autre étude, Sasson et al, décrivent un taux de récurrence locale à 10 ans de 29% dans le groupe présentant une composante lobulaire in situ versus 6% dans l'autre groupe. Cette différence était supprimée en cas de prescription d'un traitement adjuvant par TAM[115].

Dans notre série Le CIS a été précisé seulement chez 10 patientes dans la compte rendu anatomopathologique dont 9 patientes le CIS associe à la tumeur.

2.8 Le type histologique

Les carcinomes lobulaires infiltrants (CLI) comportent, pour certains, un risque plus élevé de récurrence locale que les carcinomes canaux infiltrants (CCI) en raison de leur caractère diffus et multicentrique plus fréquent.

Cependant, à stade équivalent, le traitement conservateur peut être appliqué au CLI avec les mêmes perspectives de résultats en termes de survie globale et de survie sans récurrence qu'en cas de CCI à condition de respecter les mêmes critères d'indication de conservation mammaire pour le CLI que pour le CCI [116, 117].

Dans notre série aucune patiente avait un carcinome lobulaire infiltrant contre 19 patientes soit 95% avaient un carcinome canalaire, par conséquent probablement ont été traitées plus largement et on a fait une IRM à tous les patients présentant un carcinome lobulaire ou par conséquent un taux élevé de reprise chirurgicale par une approche radicale.

2.9 Le caractère multifocal de la tumeur

Le caractère multifocal des tumeurs infiltrantes du sein est un facteur de risque de récurrence locale après traitement conservateur [118, 119]

Dans la série de Touboul et al, le risque relatif de récurrence mammaire en cas de tumeur multifocale était de 2,7 [84] . Le risque relatif était comparable dans la série de Neri et al soit 2,96 [95].

Dans notre série uniquement 2 patientes soit 10% avaient une tumeur plurifocale.

2.10 Le statut des récepteurs hormonaux

La positivité des récepteurs hormonaux est un facteur protecteur de la récurrence locale. Ceci est particulièrement vrai pour les récepteurs aux œstrogènes[94]. Le risque relatif de récurrence locale peut aller jusqu'à 3,23 en l'absence de ces récepteurs [95].

Ce phénomène est en partie lié à l'existence d'un traitement ciblé contre ces récepteurs. Ainsi, l'utilisation de TAM entraîne un risque relatif de récurrence de 0,42 par rapport aux patientes ne recevant pas ce traitement [92].

Dans notre étude 7 patientes soit 35% avaient des récepteurs hormonaux négatifs.

2.11 Ki-67

L'antigène nucléaire, donne une estimation des cellules tumorales dans la phase proliférative du cycle cellulaire. Des études ont démontré la valeur pronostique de Ki-67 en tant que biomarqueur et son utilité pour prédire la réponse et les résultats cliniques[120]

À l'heure actuelle, il n'existe aucune preuve concluante que Ki-67 seul, en particulier le Ki-67 de base en tant que biomarqueur individuel, aide à sélectionner le type de traitement endocrinien pour un patient donné [17]

2.12 Le délai d'accès à la radiothérapie post-opératoire :

Dans une étude de 2203 patientes au Centre Hospitalo-Universitaire de Tours, le délai entre la date de chirurgie et la date du début effectif de la radiothérapie était en moyenne de 64 jours (médiane à 54 jours) et variait de 21 jours à 323 jours.

L'analyse statistique a retrouvé un lien significatif entre la survie sans récurrence et un délai chirurgie-radiothérapie supérieur à 90 jours, les patientes bénéficiant d'une

radiothérapie adjuvante au-delà des 90 jours post-opératoires semblent plus à risque de récurrence.

La réalisation de la radiothérapie à plus de 90 jours de la date de la chirurgie apparaît donc comme un facteur indépendant impactant la survie sans récurrence dans la population globale [121].

Dans notre étude uniquement 2 patientes (10%) avaient une radiothérapie isolée dont une avait un délai chirurgie-radiothérapie supérieur à 90 jours.

2.13 Les biomarqueurs tissulaires uPA/PAI-1, Oncotype DX™ et MammaPrint® :

Chez les patientes pN0, uPA/PAI-1, marqueurs d'invasion, ont un niveau de preuve élevé (LOE IA selon Simon) pour la valeur pronostique de la survie sans récurrence à 10 ans. Il reste à confirmer leur valeur prédictive de réponse aux anthracyclines. Aucune donnée médico-économique sur uPA/PAI-1 n'a pu être identifiée. Et pour l'Oncotype DX™ et MammaPrint®, les valeurs pronostique et prédictive n'ont pas atteint à ce jour le niveau de preuve LOE I [122].

	Valeur pronostique	Valeur prédictive	Technique
uPA/PAI-1	Niveau de preuve élevé (LOE I)	Niveau de preuve intermédiaire (LOE II)	Test biochimique ELISA sur tissu congelé, marquage CE, approuvé FDA
Oncotype DX™	Niveau de preuve intermédiaire (LOE II)	Niveau de preuve intermédiaire (LOE II)	Analyses effectuées par RT-PCR (ARN puis ADNc) sur l'expression de 21 gènes au niveau d'une seule plate-forme à partir de blocs fixés et inclus en paraffine
MammaPrint®	Niveau de preuve bas (LOE III).	Il n'y a pas d'études cliniques permettant de conclure à une valeur prédictive	Analyses effectuées par RT-PCR (ARN puis ADNc) sur l'expression de 70 gènes au niveau d'un seul laboratoire. Les échantillons sont issus de tissus cryopréservés ou conservés dans une solution permettant la stabilisation de l'ARN

Figure 30 : Conclusions du rapport INCa-SFSPM de 2009 sur les biomarqueurs tissulaires

2.14 Impact de la récurrence locale sur la survenue de récurrence métastatique :

Il est admis dans la plupart des études que la survenue d'une récurrence locale après traitement conservateur est associée à un risque métastatique entre 2 et 3 fois plus élevé [86, 123-127]

Tout comme la survie, le risque métastatique après récurrence locale est corrélé au délai séparant la récurrence du premier traitement. La récurrence précoce étant là encore retrouvée comme un facteur péjoratif d'évolution métastatique [123, 125, 128, 129].

2.15 Arbre décisionnel permettant de classer les patientes selon leur risque de récurrence locorégionale :

Arbre décisionnel permettant de classer les patientes selon leur risque de récurrence locorégionale en fonction des facteurs prédictifs de récurrence locorégionale identifiés en l'analyse multivariée à partir des données de 6516 patientes issues de 4 essais de l'EORTC (Van Nes et al., 2010)[130] (figure 31).

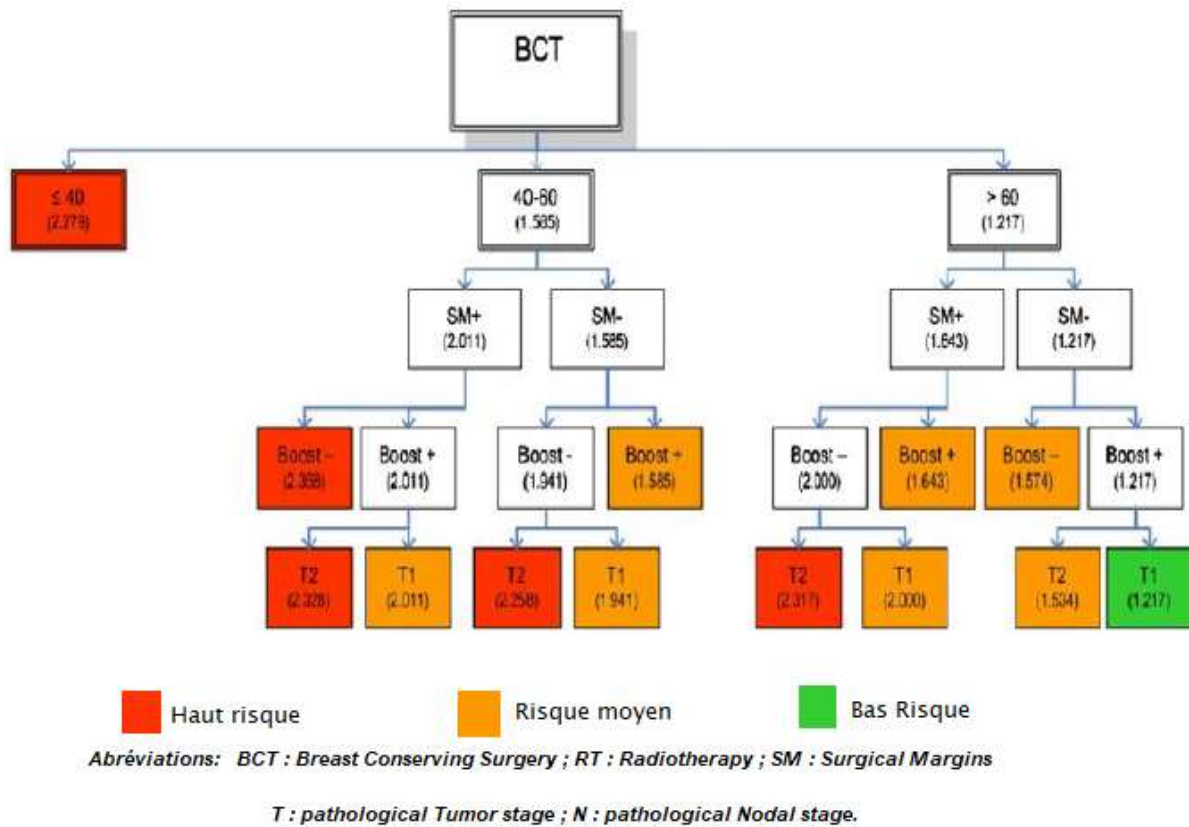


Figure 31 :Arbre décisionnel permettant de classer les patients selon leur risque de récide locorégionale

3. Traitement de la récide locale :

Le traitement des récides locales est avant tout chirurgical

3.1 Traitement chirurgical de la récide

La plupart des récides se limitent à des tuméfactions accessibles à un nouveau traitement chirurgical. En effet, les tumeurs inopérables représentent seulement 5 à 10% des récides en fonction des études [131, 132].

3.1.1. La mastectomie totale :

La mastectomie totale reste encore actuellement le traitement habituel de la récide mammaire après prise en charge conservatrice. Elle est pratiquée dans plus de 80% des cas.

Ce consensus thérapeutique est basé sur trois arguments principaux [133] :

- ✚ Le taux de récurrence locale après 2e chirurgie conservatrice n'est pas acceptable
- ✚ Le bénéfice cosmétique après 2e chirurgie conservatrice n'est pas suffisant
- ✚ La ré-irradiation de l'ensemble du sein n'est pas faisable pour des raisons de toxicité

Les principes techniques de la mastectomie de rattrapage sont les suivants :

- Une excision cutanéoglandulaire large emportant la cicatrice de tumorectomie initiale
- Une conservation des muscles pectoraux sauf envahissement musculaire
- Une fermeture cutanée sans tension

La reconstruction mammaire immédiate (RMI) par lambeau musculo-cutané et prothèse, dans le même temps que la mammectomie, trouve ici une excellente indication. Les récurrences locales après la reconstruction mammaire ne sont pas plus fréquentes qu'en l'absence de reconstruction, le taux étant de 2,3% (39 récurrences sur 1694 reconstructions immédiates) à 10 ans dans l'importante série de Langstein[134].

3.1.2. Exploration ganglionnaire axillaire

Le creux axillaire n'est abordé que si un curage n'avait pas été préalablement réalisé ou si celui-ci avait été incomplet (moins de 8 à 10 ganglions prélevés lors du curage initial), ou encore s'il existe une adénopathie palpable. La question n'est pas tranchée après ganglion sentinelle initial.

3.1.3. La chirurgie conservatrice de rattrapage après récurrence locale

La technique répond aux mêmes principes que la tumorectomie initiale et garde les mêmes objectifs : enlever la récurrence en passant en tissus sains et préserver le mieux possible le résultat esthétique. Ce dernier est fonction du résultat esthétique de la première intervention, des séquelles éventuelles de la radiothérapie (télangiectasies, fibrose, rétraction), du siège de la récurrence et du volume du sein.

La possibilité de réaliser un deuxième traitement conservateur au moment de la récurrence locale reste encore controversé aujourd'hui. Il est globalement peu réalisé. Bien que plusieurs équipes, en Europe et dans le monde, pratiquent des excisions limitées de récurrences locales, les résultats disponibles sur ce type de traitement sont issus de quelques séries rétrospectives dont le recul et les effectifs sont faibles.

Il n'existe aucune étude prospective randomisée comparant la chirurgie conservatrice (dans la limite de ses indications) et la chirurgie radicale dans le traitement des récurrences mammaires. Bien que le contrôle local semble moins bon, aucun auteur n'a pu constater d'impact négatif sur la survie d'une deuxième chirurgie conservatrice après une première récurrence locale [131, 132, 135-138]

Une ré-irradiation partielle du sein a été proposée par quelques équipes en complément de la deuxième chirurgie conservatrice. Le volume cible était constitué par le lit tumoral et les 45 à 50Gy étaient apportés par radiothérapie externe ou par curiethérapie. Malgré les faibles effectifs et le faible recul de ces séries, les résultats semblent encourageants en termes de contrôle local et de tolérance[139-142].

3.2 Traitements médicaux complémentaires

Un traitement médical complémentaire n'est justifié que s'il améliore la survie des patientes après le traitement chirurgical de la récurrence. La sélection de ces femmes fait l'objet de décisions au cas par cas en RCP [44]. Il n'existe pas de standards, on tient compte de l'anatomopathologie, de la positivité ou non des récepteurs hormonaux, de l'âge et des traitements médicaux antérieurs.

4. Traitement de la récurrence métastatique :

Du fait des agents thérapeutiques disponibles, le cancer du sein métastatique devient une "maladie chronique". Le traitement des formes métastatiques doit être le moins toxique possible (puisque'il ne sera pas curatif). Il faut donc privilégier la qualité de vie et encourager ces patientes à participer à des essais cliniques.

4.1 Indications

Le traitement initial doit être décidé en concertation avec la patiente et en considérant le rapport entre le bénéfice clinique attendu et le risque de toxicité lié à la thérapie ("index thérapeutique").

Il faut donc adapter le traitement à l'agressivité clinique et biologique du cancer et à l'état général de la patiente, en évaluant : la présence ou l'absence de "crise viscérale" : altération fonctionnelle sévère d'organe, évaluée par la présence de symptômes cliniques, de perturbations biologiques et/ou d'une progression rapide de la maladie (recommandations ESO/ESMO 2014 (Cardoso, 2014)) :

- ✓ Le délai entre le traitement adjuvant et l'apparition des métastases (inférieur ou supérieur à 1 an)

- ✓ Le type de traitement adjuvant
- ✓ La présence ou non de RH et/ou d'une surexpression de HER2
- ✓ La réponse à un précédent traitement hormonal :
 - Hormonorésistance première: progression de maladie pendant les 2 premières années d'une hormonothérapie adjuvante ou pendant les 6 premiers mois d'un traitement métastatique
 - Hormonorésistance secondaire: progression de maladie après les 2 premières années d'une hormonothérapie adjuvante ou dans les 12 mois après la fin de l'hormonothérapie adjuvante ou progression après les 6 premiers mois d'un traitement métastatique
- ✓ L'état général de la patiente (PS).
- ✓ Les comorbidités.

4.2 **Modalités de traitement : cancer métastatique**

- ✓ La participation à un essai thérapeutique est recommandée.
- ✓ Dans la mesure du possible, pour les localisations métastatiques, il est souhaitable de vérifier la surexpression HER2 et RH quand le tissu tumoral métastatique est accessible et notamment si la tumeur initiale était RH- ou inconnue et/ou HER2-.
- ✓ Le choix du traitement sera orienté en fonction des critères d'agressivité :
 - ✚ Absence de crise viscérale: indication d'hormonothérapie première si RH+.
 - ✚ Présence de crise viscérale: indication de chimiothérapie première.

- La monochimiothérapie séquentielle reste le standard, une polychimiothérapie peut être proposée en cas de maladie engageant le pronostic vital à court terme et état clinique compatible :
 - ❖ Maladie engageant le pronostic vital à court terme et $PS \leq 1$: nécessité d'une cytoréduction rapide : → polychimiothérapie
 - ❖ Maladie cliniquement non agressive et/ou $PS > 1$: → monochimiothérapie.
- Il n'y a pas d'indication de chimiothérapie en cas de $PS \geq 3$.
- ✓ La décision du type de chimiothérapie doit être prise avec la patiente en fonction de l'agressivité tumorale, du type de métastases, de son état général et de ses souhaits.
- ✓ Les habitudes de traitement sont de continuer une chimiothérapie jusqu'à progression de la maladie et/ou toxicité inacceptable.
- ✓ En cas de RH+, un entretien hormonal peut être envisagé (absence de résultats d'essais cliniques prospectifs) après une réponse optimale à la chimiothérapie et/ou toxicité inacceptable.

Les soins de support font partie intégrante de la stratégie thérapeutique et doivent être envisagés à tous les stades de la maladie métastatique [143].

5. Impact de la récurrence locale sur la survie

Après une récurrence locale, quel qu'en soit le traitement, les taux de survie globale à 5 ans sont compris entre 59 et 91,8% [4, 131, 144-146]. Les taux de survie globale à 10 ans sont compris entre 39 et 69% [129, 131, 146-149],

Cependant, ces séries sont hétérogènes et peuvent inclure des récurrences locales non isolées. Le risque relatif de décès associé au cancer du sein augmente d'un facteur 2,6 à 4,6 après récurrence locale [127, 150, 151]. Mc Bain et al ont montré un taux de survie globale à 5 ans après la récurrence locale identique à ceux observés sans récurrence locale, dans une série de 161 patientes.

5.1 Délai d'apparition de la récurrence

Plusieurs équipes ont étudié les facteurs pronostiques de survie après récurrence locale isolée. Un facteur pronostique fait l'unanimité, il s'agit du délai d'apparition de la récurrence après le traitement initial.

Les récurrences mammaires précoces réduisent la survie [4, 146]. Si le délai d'apparition de la récurrence est un facteur pronostique significatif dans la plupart des études, le délai limite diffère en fonction des publications.

Kurtz et al en 1990 ont publié une série de 178 récurrences locales, 71 d'entre elles avaient été diagnostiquées plus de 5 ans après le premier traitement. Ces récurrences tardives ont été comparées aux 107 récurrences survenues dans les 60 premiers mois suivant le traitement initial.

Les récurrences tardives avaient un pronostic plus favorable (survie globale à 5 ans 84% versus 61% pour les récurrences tardives et précoces opérables respectivement, $p=0,05$). Ces récurrences tardives étaient moins souvent inopérables (1/71, 1,4% versus 18/107, 17%) et se trouvaient plus souvent à distance du premier foyer tumoral (23/71, 32% versus 15/106, 14%). Alors que les récurrences précoces affectaient la survie, les patientes ayant présenté

une récurrence tardive avaient la même survie à 15 ans que les patientes n'ayant pas récidivé [152].

Touboul et al en 1998, ont étudié 44 récurrences locales après traitement conservateur. Seul le délai de récurrence était retrouvé comme facteur prédictif de la survie spécifique à 5 ans en analyse multivariée (≤ 2 ans versus > 2 ans [87]). Même délai pour Doyle et al en 2001, sur une série de 112 récurrences locales. Un délai d'apparition de la récurrence inférieur à 2 ans était un facteur péjoratif indépendant de survie globale en analyse multivariée [147].

La récurrence locale précoce est un facteur de mauvais pronostic après traitement conservateur initial, mais elle l'est aussi après traitement radical. En effet, dans une étude incluant 1807 patientes randomisées pour un traitement radical (847) ou conservateur (851), il a été constaté

133 récurrences locales isolées (67 après mastectomie et 66 après traitement conservateur). La majorité des récurrences était apparue dans les 5 premières années après le traitement initial. La survie globale à 5 ans était de 58% dans les groupes traitement radical et de 59% dans le groupe traitement conservateur [145]. La conclusion est identique pour la série de Lèen 2002 [126].

Dans notre étude 17 patientes (85%), la récurrence mammaire apparaît avant un délai de 5 ans.

5.2 Vraie récurrence locale versus nouvelle tumeur primitive

De nombreux auteurs différencient les récurrences locales en fonction du site de récurrence : dans le lit de tumorectomie ou en dehors de celui-ci. Les récurrences locales situées à distance du premier foyer tumoral semblent être de meilleur pronostic [4, 152].

Huang et al en 2002, ont étudié 126 patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur et présentant une nouvelle tumeur au niveau du sein traité. Quarante-huit patientes (38%) ont été classées dans le groupe nouvelle tumeur primitive (NP) et 78 (62%) dans le groupe vraie récurrence (TR). Les récurrences étaient classées comme TR si elles étaient situées à moins de 3cm du lit tumoral initial et si elles présentaient la même histologie, toutes les autres tumeurs étaient classées en NP. Le délai d'apparition était significativement plus court pour les TR (TR 5,6 ans vs NP 7,3 ans,). La survie globale à 10 ans était significativement allongée pour les patientes du groupe NP (NP 77% vs 46%,). Mêmes constatations pour les survies spécifiques (NP 83% vs TR 49%) et sans métastase (NP 77% vs TR 26%,). Dans le groupe NP, on constatait un taux supérieur de cancers du sein controlatéral (à 10 ans, NP 29% vs TR 8%,) mais moins de deuxièmes récurrences après traitement de sauvetage (NP 2% vs TR 18%) [153].

Parmi les 172 récurrences locales regroupées dans la série de Komoike et al, parue en 2005, 135 ont été classées en TR et 26 en NP. Les tumeurs initiales du groupe TR étaient caractérisées par un taux supérieur de N+ (37,8% vs 8,7%) et un délai de récurrence plus court (46,6 mois vs 62,1 mois). La survie globale à 5 ans après récurrence était de 71% dans le groupe TR contre 94,7% dans le groupe NP [154].

Dans la série de Nishimura en 2005, 83 récurrences ont été classées en 42 TR et 41 NP. Les critères de classement étaient différents : la récurrence mammaire était considérée comme une nouvelle tumeur primitive lorsqu'elle présentait un contingent in situ et que les marges de la tumeur initiale étaient saines. Le délai moyen de récurrence était là encore plus faible dans le groupe TR (37 mois vs 55 mois,). Les récurrences précoces dans les 2 ans

représentaient 52% des TR et seulement 19% des NP. Aucune NP n'était inopérable. La survie globale (NP 91% vs TR 76%) et sans métastases (NP 93% vs TR 61%) à 5 ans était significativement meilleure dans le groupe NP. Le taux de cancer controlatéral était là encore supérieur dans le groupe NP [155].

Dans une série de 1 169 patientes traitées de manière conservatrice et présentant un taux de récurrence locale à 12 ans de 11%, Vicini et al n'ont pas rapporté d'effet négatif sur la survie quand la récurrence avait lieu hors du lit de tumorectomie initiale [151].

Huston, dans une revue de la littérature parue en 2005, classaient les récurrences locales selon 3 catégories en fonction de leur localisation [156]:

- Le premier type (57 à 88%) était représenté par les tumeurs développées dans le lit tumoral initial, l'hypothèse était celle d'une résection incomplète de la tumeur primitive
- Le deuxième type (22 à 28%) était représenté par les tumeurs développées dans le même quadrant mammaire, l'hypothèse était celle d'une évolution secondaire d'un CIC multifocal déjà présent à la première chirurgie
- Le troisième type (10 à 12%) était représenté par les nouvelles tumeurs primitives développées à distance du quadrant initial

V. Recommandation :

En recommande pour réduire le taux de récurrence du cancer du sein chez nos patientes de:

- ✚ Encourager le dépistage et le diagnostic précoce du cancer du sein particulièrement chez les jeunes patientes.
- ✚ Promouvoir une prise en charge optimale de la tumeur primitive du sein en assurant tous les moyens recommandés dans la littérature.
- ✚ Faciliter l'accès au soin et réduire les délais d'attente notamment du traitement adjuvant de cancer du sein :
 - ❖ Faciliter les procédures administratives.
 - ❖ Programmer la prise en charge complète de la patiente dès la chirurgie de la tumeur primitive dans un staff multidisciplinaire (Entre Gynécologue, Oncologue et Radiothérapeute)
 - ❖ Augmenter la capacité d'accueil des patientes dans les services d'oncologie et de la radiothérapie,
 - ❖ Proposer à l'administration de la santé une stratégie proactive de la prise en charge du cancer du sein surtout devant l'augmentation chaque année de son incidence.
- ✚ Étudier tous les facteurs pronostiques cliniques et surtout anatomopathologiques. Et revoir avec les anatomopathologistes les comptes rendus incomplets et la possibilité de réaliser des nouveaux marqueurs pronostiques.
- ✚ Encourager et éduquer les patientes sur la nécessité de l'observance et le suivi à long terme après le traitement chirurgical.
- ✚ Avoir un service d'archivage de qualité aidant à promouvoir la qualité des études scientifiques médicales.

CONCLUSION

Conclusion :

Le traitement conservateur est indiqué actuellement dans la plupart des carcinomes mammaires T1 et T2, constitue une alternative thérapeutique très intéressante car il associe l'intérêt carcinologique et esthétique tout en préservant de l'impact psychologique de la mastectomie

De nouvelles techniques chirurgicales moins invasives telles que la recherche du ganglion sentinelle sont maintenant reconnues dans l'évaluation du creux axillaire.

Les conditions pour pratiquer un traitement conservateur concernent à la fois le praticien et la patiente. En effet, la décision thérapeutique doit être prise en accord avec la patiente, informée des conséquences en termes du risque de reprise chirurgicale en cas d'atteinte des berges et également du risque de récurrence, ce risque de récurrence a été réduit au fil du temps (l'objectif d'attendre 1% à 5ans) grâce à la meilleure compréhension de l'histoire naturelle du cancer et la progression des moyens de diagnostic et thérapeutique notamment la radiothérapie et grâce à l'identification des facteurs pronostique et prédictive principalement l'âge jeune, le stade cT initial, traitements adjuvants et des autres facteurs histologiques, tels que la taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire et le nombre de ganglions envahis, les marges chirurgicales envahies, le caractère multicentrique de la lésion, les embolies vasculaires, le grade histologique et l'absence de récepteurs à œstrogène, ou le sous type moléculaire triple négatif ou HER2+. L'étude de ces différents facteurs aidait à diminuer le taux de récurrence et personnalisé le traitement adjuvant.

Dans notre étude l'âge moyen au moment du diagnostic de tumeur primitive était de 47.15, Le carcinome infiltrant de type non spécifique était le type histologique le plus fréquent dans 19 cas (95 %) avec un grade histopronostique SBR intermédiaire ou haut (II et III : 100%) ans, les embolies vasculaires étaient présents chez 8 patientes (40%), 13 patientes (65%) ont été classées luminal A ou B. Toutes nos patientes ont bénéficié d'un traitement conservateur de la tumeur primitive, la radiothérapie externe sur le sein conservé est toujours prescrite après une chirurgie conservatrice, La prescription de la chimiothérapie et l'hormonothérapie sont en fonction des facteurs pronostiques et le statut hormonal, le délai moyen de la prise en charge a été de 12.60 mois.

Le traitement chirurgical de la récurrence locale reste classiquement la mastectomie même si aucune étude n'a pu mettre en évidence de différence en termes de survie entre mastectomie totale de rattrapage et second traitement conservateur. L'enjeu majeur est la récurrence métastatique qui reste un grand souci pour le malade et les soignants d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce et une prise en charge optimale.

ANNEXES

4) **Bilan d'extension :**

- Réalise : oui non ; Métastase : oui non

5) **Traitement :**

➤ Chirurgie :

- Date ; Type :
- Délai entre diagnostic et la chirurgie : mois.

➤ Radiothérapie :

- Date de début : ; Date de fin :
- Protocole :
- Délai entre chirurgie et la radiothérapie : mois.

➤ Chimiothérapie adjuvant

- Date de début : ; Date de fin :
- Délai entre chirurgie et la chimiothérapie : mois.
- Protocole : ; Nbr de cures
- Effets secondaires :

➤ Trastuzumab (Herceptin®) :

- Date de début : ; Date de fin :
- Nombre de cycles :
- Effets secondaires : toxicité cardiaque ; Autres

➤ Hormonothérapie :

- Date de début :
- Protocole :
- Délai entre chirurgie et l'hormonothérapie : mois.

6) **Suivie**

- Régulier : oui non
- Incident pathologique : oui ; non . Si oui :
- Perdu de vue : oui non

III. La récurrence

1. Circonstances de Découverte

*/Date :

*/ Signes Fonctionnels : L'autopalpation ; Mastodynie ; AEG ; Douleurs osseuses ; Autre

*/ Signes Physiques : Nodule ; Tuméfaction mammaire ; Ulcération ; Galagctorragie ;

Seins inflammatoires ; Rétraction mammaire ; Lésion exématiforme ;

ADP axillaire ; Autres .

*/ Examen Radiologique : Mammographie (ACR) ; Autres

➔ Délai entre signe clinique (La récurrence) et la 1^{er} consultation : mois.

➔ Délai entre traitement chirurgical (T.primitve) et S. clinique (la récurrence) : mois.

2. Clinique :

✓ Examen mammaire :

		<i>Sein</i>	<i>Droit</i>	<i>Gauche</i>
n	Asymétrie des sein			
	Signe inflammatoire			
	Mamelon (rétracté/dévié/écoulement)			
Palpation	Topographie			
	Nodule	Taille (cm)		
		Contour Irrégulier		
		Douleur		
	Ecoulement	Aspect		
		Spontané ou provoqué		
	Signe de capiton			
	Manceuvre de Tillaux			
	ADP axillaire (Nombre)			
Ganglion de Troisier				

✓ Le reste de l'examen clinique :

3. Paraclinique :

❖ *Mammographie*: Date : ACR :

❖ *Echomammaire* : Date : ACR :

* / Nodule : Hypoéchogène Densité hétérogène Contours irréguliers

Cône d'ombre postérieur Grand axe verticale : ADP axillaires >1cm

❖ *IRM* : Date..... ACR :

❖ *Type de biopsie* :

❖ *Examen Anatomopathologique de la pièce opératoire*

* / Type histologique :

* / Grade SBR : I II III * / Taille tumorale : T.....

* / Nombre de ganglions envahis : N... ; Effraction capsulaire : oui non

* / Emboles tumoraux vasculaire : oui non * / Marge d'exérèse : <5mm ;>5mm

* / Carcinome in situ associé : oui non * / Plurifocale : oui non

* / RP:% * / RE:.....% * / ki-67 : %

* / HER 2 : * / FISH :

4. Bilan d'extension :

•	• Réalisé (oui/non)	• Métastase (oui/non)	• Localisation
• Radio thoracique	•	•	•
• Echographie Hépatique	•	•	•
• Scintigraphie osseuse	•	•	•
• TDM cérébrale	•	•	•
• TDM pelvien	•	•	•
• CA 15.3 (VALEUR INITIAL)	•	• UI/ml (..... UI/ml)	•

5. Traitement :

- Chirurgie :
 - Date
 - TTT systémique : Avant Après
 - Type : conservatrice ; Mastectomie
 - Délai entre le signe clinique et la chirurgie : mois.
- Radiothérapie :
 - Date de début : ; Date de fin :
 - Protocole :
 - Délai entre chirurgie et la radiothérapie : mois.
- Chimiothérapie
 - Date de début : ; Date de fin :
 - Délai entre chirurgie et la chimiothérapie : mois.
 - Protocole : ; Nbr de cures :
 - Effets secondaires :
- Trastuzumab (Herceptin®) :
 - Date de début : ; Date de fin :
 - Nombre de cycles :
 - Effets secondaires : toxicité cardiaque ; Autres
- Hormonothérapie
 - Date de début :
 - Délai entre chirurgie et l'hormonothérapie : mois.
 - Protocole :

6. Suivie :

- Suivie régulière : oui non
- L'examen clinique :
- L'examen paraclinique :
- Tolérance du traitement :

Délai entre la 2^{ème} chirurgie et le dernier contact :mois

ANNEXE N°2 : Classification TNM AJCC 2010

Tx Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive

T0 Pas de signe de tumeur primitive

Tis Carcinome in situ

Tis (DCIS) Carcinome intracanalairien in situ

Tis (LCIS) Carcinome lobulaire in situ

Tis (Paget) Maladie de Paget du mamelon sans carcinome invasif associé et/ou carcinome in situ (DCIS et/ou LCIS) dans le parenchyme mammaire sous-jacent. Les carcinomes du parenchyme mammaire associés à une maladie de Paget sont classés selon la taille et les caractéristiques de la tumeur mammaire parenchymateuse, bien que la notion de maladie de Paget associée doit être enregistrée

T1 Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T1mi Micro-invasion ≤ 0,1 cm dans sa plus grande dimension

T1a Tumeur >0,1 cm et ≤ 0,5 cm dans sa plus grande dimension

T1b Tumeur >0,5 cm et ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension

T1c Tumeur >1 cm et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T2 Tumeur >2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension

T3 Tumeur >5 cm dans sa plus grande dimension

T4 Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (a) et/ou à la peau (b) (ulcération ou nodules cutanés)

T4a Extension à la paroi thoracique (invasion du muscle pectoral exclue)

T4b OEdème cutané y compris la « peau d'orange », ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein

T4c A la fois 4a et 4b

T4d Carcinome inflammatoire

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 de niveau I et II homolatéraux mobiles

N2 Métastases dans un ou plusieurs ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux fixé(s) ou confluents ou dans un ou plusieurs ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement détectables en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement évidente

N2a Métastases dans un ou plusieurs ganglion(s) axillaire(s) fixé(s) entre eux (confluents) ou à d'autres structures

N2b Métastases cliniquement détectables uniquement dans les ganglions mammaires internes, et en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement décelable

N3 Métastases dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III) avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire (niveau I, II) ou métastase ganglionnaire mammaire interne homolatérale cliniquement détectable en présence de métastase axillaire (niveau I, II) cliniquement évidente ; ou métastases ganglionnaires sous-claviculaires homolatérales avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire ou mammaire interne

N3a Métastase(s) ganglionnaire(s) sous-claviculaire(s)

N3b Métastases ganglionnaires mammaires internes et axillaires

N3c Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s)

MX Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

M0 Absence de métastase à distance

M1 Présence de métastase(s) à distance

ANNEXE N°3 : Classification par Stade

0	Tis	N0	M0
IA	T1 ^[1]	N0	M0
IB	T0, T1 ^[1]	N1mi	M0
IIA	T0, T1 ^[1]	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0, T1 ^[1] , T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	tous T	N3	M0
IV	tous T	tous N	M1

ANNEXE N°4 :Classification BI-RADS de l'ACR

Classification BI-RADS de l'ACR[143] :

• **ACR 0** : Des investigations complémentaires sont nécessaires : Comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc.

– C'est une classification "d'attente", qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis, avant que le second avis soit obtenu ou que le bilan d'imagerie soit complété et qu'ils permettent une classification définitive.

• **ACR 1** : Mammographie normale.

• **ACR 2** : Anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire.

- ❖ Opacité ronde avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste). Ganglion intra mammaire.
- ❖ Opacité(s) ronde(s) correspondant à un/des kyste(s) typique(s) en échographie.
- ❖ Image(s) de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartomes, galactocèle, kyste huileux).
- ❖ Cicatrice(s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture.
- ❖ Macrocalcifications sans opacité (adénofibrome, kyste, adiponécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcifications vasculaires, etc.). Microcalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques.
- ❖ Calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses.

• **ACR 3** : Anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée :

- ❖ Microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé.
- ❖ Petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome.
- ❖ Opacité(s) bien circonscrite(s), ronde(s) ou ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidiennes en échographie.
- ❖ Asymétrie focale de densité à limites concaves et / ou mélangées à de la graisse.

• **ACR 4** : Anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique :

- ❖ Microcalcifications punctiformes régulières nombreuses et / ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales.
- ❖ Microcalcifications pulvérentes groupées et nombreuses. Microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuses.
- ❖ Image(s) spiculée(s) sans centre dense.
- ❖ Opacité(s) non liquidiennes(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqué, ou ayant augmenté de volume.

- ❖ Distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable.
 - ❖ Asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisé(s) à limites convexes ou évolutif(s).
 - **ACR 5** : Anomalie évocatrice d'un cancer :
 - ❖ Microcalcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, nombreuses et groupées. Groupement de microcalcifications quelle que soit leur morphologie, dont la topographie est galactophorique.
 - ❖ Microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité.
 - ❖ Microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes.
 - ❖ Opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers
 - ❖ Opacité spiculée à centre dense.
- **ACR 6** : Résultat de biopsie connu : malignité prouvée. Une action appropriée doit être entreprise. Utilisée dans le bilan d'extension et pré thérapeutique de lésions malignes biopsies.

ANNEXE N°5 : Classification des sous-types moléculaire de cancer du sein

Classification des sous-types moléculaires de cancers du sein selon le consensus international de St Gallen 2011 :

Sous-types	RE		RP	HER2	Ki67	OU	Grade Histologique
Luminal A	+	Et/ou	+	-	Bas (<14%)		
Luminal B	+	Et/ou	+	+ ou -	Haut	3	
HER2 positif	-	Et/ou	-	+	Haut ou bas	1 à 3	
Triple négatif	-		-	-	Haut ou bas	1 à 3	

Abréviations : HER2 : Human Epidermal growth factor Receptor 2 ; RE : récepteurs aux oestrogènes ; RP : récepteurs à la progestérone.

RESUMES

Titre : Etude des facteurs pronostiques de récurrences du cancer du sein après un traitement conservateur.

Résumé :

Objectif : L'objectif principal de la présente étude est de décrire les principaux facteurs pronostiques de récurrence du cancer du sein après un traitement conservateur initial réalisé au service de gynécologie obstétrique de CHU Mohammed VI de Marrakech. Matériels et méthodes : Etude rétrospective avec analyse des paramètres cliniques, anatomopathologiques et thérapeutiques chez une population ayant une récurrence du cancer du sein après un traitement conservateur. Sur une période de 7 ans. Résultats et discussion : Un total de 20 patientes a été étudié. L'âge moyen au moment du diagnostic de la tumeur primitive était de 47.15, Le carcinome infiltrant de type non spécifique était le type histologique le plus fréquent dans 19 cas (95 %) avec un grade histopronostique SBR intermédiaire ou haut (II et III : 100%) ans, les embolies vasculaires étaient présentes chez 8 patientes (40%), 13 patientes (65%) ont été classées lumenales A ou B. Toutes nos patientes ont bénéficié d'un traitement conservateur de la tumeur primitive, la radiothérapie externe sur le sein conservé est toujours prescrite après une chirurgie conservatrice, La prescription de la chimiothérapie et l'hormonothérapie sont en fonction des facteurs pronostiques et du statut hormonal, le délai moyen de la prise en charge a été de 12.60 mois. Au cours de l'évolution 8 patientes (40%) ont présenté une récurrence locorégionale et 12 patientes (60%) ont présenté une récurrence à distance. Chez les patientes ayant une récurrence locorégionale la prise en charge a été basée sur la chirurgie radicale du sein chez 7 patientes (35%) et la chimiothérapie adjuvante chez 4 patientes (20%). Pour les patientes ayant eu une récurrence à distance ont bénéficié d'une radiothérapie des localisations métastatiques chez 6 patientes (30%) et chez 10 des patientes (50%) ont bénéficié d'une chimiothérapie curative ou palliative. Conclusion : Le traitement conservateur est indiqué actuellement dans la plupart des carcinomes mammaires T1 et T2, constitue une alternative thérapeutique très intéressante car il associe l'intérêt carcinologique et esthétique tout en préservant de l'impact psychologique de la mastectomie

MOTS-CLES : Cancer du sein, traitement conservateur, récurrence, facteur pronostic

Title: Study of the prognostic factors of breast cancer recurrence after conservative treatment.

Abstract:

OBJECTIVE: The main objective of the present study is to describe the main prognosis factors of breast cancer recurrence after an initial breast conserving therapy (BCT) carried out in the gynecology and obstetrics department of Mohammed VI Medical Center of Marrakech.

Materials and Methods: A retrospective study with analysis of clinical, pathological and therapeutic parameters in a population had a recurrence of breast cancer after BCT. Over a period of 7 years.

Result and Discussion: A total of 20 patients were studied. The mean age at the time of diagnosis of the primary tumor was 47.15. Nonspecific infiltrating carcinoma was the most common histological type in 19 cases (95%) with intermediate or high histopathological grade SBR (II and III: 100 %), vascular emboli were present in 8 patients (40%), 13 patients (65%) were classified luminal A or B. All our patients benefited from a BCT of the primary tumor with adjuvant radiotherapy, the prescription of the chemotherapy and the hormonal therapy are in functions of the prognostic factors and the hormonal status, the average time of the care was 12.60 months. the evolution of the cases: 8 patients (40%) presented a locoregional recurrence and 12 patients (60%) presented a distant recurrence. In patients with locoregional recurrence the management was based on the radical surgery of the patient. breast in 7 patients (35%) and adjuvant chemotherapy in 4 patients (20%). For patients who had a distant recurrence received radiotherapy of metastatic locations in 6 patients (30%) and in 10 patients (50%) received curative or palliative chemotherapy.

Conclusion: BCT is currently indicated in most T1 and T2 mammary carcinomas, and is a very interesting therapeutic alternative because it combines oncological and aesthetic interest while preserving the psychological impact of mastectomy.

KEYWORDS: Breast cancer, BCT, recurrence, prognosis factor.

العنوان: دراسة العوامل للندير ة لعودة الإصابة بسرطان الثدي بعد العلاج المحافظ.

ملخص:

الهدف:

الهدفالرئيسي من هذا الدراسة هو وصف العوامل لندير الرئيسية لتكرار الإصابة بسرطان الثدي بعد العلاج المحافظ الأولي الذي أجري في قسم أمراض النساء والتوليد في مركز الاستشفائيات الجامعي محمد السادس فيمراكش.

الآليات والأساليب:

دراسة رجعية مع تحليل للمعلومات السريرية المرضية والعلاجية للمريضات اللاتيتبعان من تكرار سرطان الثدي بعد العلاج المحافظ. علق فترة ممتدة ل 7 سنوات. **النتائج المناقشة:** تمت دراسة مجموعته 20 مريضة. كانت متوسط العمر في وقت تشخيص الورم الأول هو 47.15 سنة، وكان CCI هو نوع سرطان الأكثر شيوعاً 19 حالة (95%). جميع المريضا تلتديهم SBR 2 و SBR 3. كانت الصمات الوعائية موجودة في 8 مرضى (40%)، تم تصنيف 13 مريضا (65%) luminal A أو B. استفاد جميع المريضا من العلاج المحافظ للورم الأول، العلاج الإشعاعي الخارجي جيلنديا المحفوظ تم وصفها أثناء بعد الجراحة المحافظة، و صفالعلاج الكيمايائي المساعدو العلاج الهرموني حسب العوامل للندير والحالة الهرمونية، وكانت متوسط وقت الرعاية 12.60 شهراً. خلال التطور، 8 مريضات (40%) أصيبن بعودة المرض موضعياً، و 12 مريضة (60%) أصيبن بالانتشار المرض، من بين المريضا تلاتيتبعان من تكرار موضعي، كان العلاج يعتمد على الجراحة الجذرية للثدي المريضا ت 7 منهن (35%) بالإضافة للعلاج الكيمايائي المساعد في 4 حالات (20%). أما المريضا ت المصابا ت بالانتشار المرض تعلقو العلاج الإشعاعي في موقعا ت انتشار المرض في 6 حالات (30%) وفي 10 حالات (50%) تعلقو العلاج الكيمايائي العلاجي والمسكن. **الخلاصة:** يعتمد حالياً علا العلاج المحافظ في معظم سرطانا ت الثدييات T1 و T2، وهو بديل علا جي مهم للغاية لأنه يجمع بين الاهتمام بالأورامو الجمالية و اندالتأثير النفسيا لايجابي.

الكلمات الرئيسية: سرطان الثدي، العلاج المحافظ، عودة المرض، عاملالندير

1. **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A**
Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.
CA Cancer J Clin 68:394–424
2. **MAAMRI A** Données épidémiologiques sur le cancer dans le monde et au Maroc Revue bibliographique. Ann (2015) Sci Santé 1:20–29
3. **Behm EC, Beckmann KR, Dahlstrom JE, Zhang Y, Cho C, Stuart-Harris R et al**
Surgical margins and risk of locoregional recurrence in invasive breast cancer: an analysis of 10-year data from the Breast Cancer Treatment Quality Assurance Project. The Breast (2013) 22:839–844
4. **Haffty BG, Fischer D, Beinfield M, McKhann C**
Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient. Int J Radiat Oncol Biol (1991)Phys 21:293–298
5. **Morrow M, Harris JR, Schnitt SJ**
Surgical margins in lumpectomy for breast cancer—bigger is not better. Mass Medical Soc 2012 Jul 5;367(1):79-82
6. **Miles RC, Gullerud RE, Lohse CM, Jakub JW, Degnim AC, Boughey JC**
Local recurrence after breast-conserving surgery: multivariable analysis of risk factors and the impact of young age.
(2012) Ann Surg Oncol 19:1153–1159
7. **Darby S, McGale P**
Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death:
Lancet Lond Engl (2011) 378:1707–1716
8. **Wallace III HJ**
Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. Womens Oncol (2003) Rev 3:81
9. **Park CC, Mitsumori M, Nixon A, Recht A, Connolly J, Gelman R et al**
Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence.
J Clin Oncol (2000) 18:1668–1675
10. **Pleijhuis RG, Graafland M, de Vries J, Bart J, de Jong JS, van Dam GM**
Obtaining adequate surgical margins in breast-conserving therapy for patients with early-stage breast cancer: current modalities and future directions.
Ann Surg Oncol (2009) 16:2717–2730
11. **Waljee JF, Hu ES, Newman LA, Alderman AK**
Predictors of re-excision among women undergoing breast-conserving surgery for cancer. Ann Surg Oncol (2008) 15:1297

12. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 23 Suppl (2012) 7:vii11-19
- Alice P, Kelly Huynh, Travis Kidner, Parisa Mirzadehgan, Myung-Shin Sim, Armando E.**
Comparison of Outcomes of Breast Conserving Therapy in Multifocal and Unifocal Invasive
13. *Breast Cancer Journal of the American College of Surgeons*
Volume 215, Issue 1, July 2012, Pages 137-146
- Kim K1, Chie EK, Han W, Noh DY, Oh DY, Im SA, Kim TY, Bang YJ, Ha SW.**
Age <40 Years is an independent prognostic factor predicting inferior overall survival in patients treated with breast conservative therapy.
14. *Breast J.* 2011 Jan-Feb;17(1):75-8
- C. Chauleur L, Vullieze B, Trombert D, Raoux C, Khaddage P, Sefferta**
Facteurs de risque de récurrence des cancers du sein traités par chirurgie conservatrice : à propos de 254 cas
15. 2007.11.027
- Doridot V, Nos C, Aucouturier JS, Sigal-Zafrani B, Fourquet A, Clough KB**
Le traitement chirurgical conservateur du cancer du sein.
16. *Cancer/radiothérapie* (2004) 8:21–28
- Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J**
NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion (2019).
17. **Gradishar - 2019 - NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion.pdf.**
- Espié M, Tournant B, Cuvier C, Cottu PH**
Épidémiologie des lésions malignes du sein. *Encycl Méd Chir.*
18. *Gynécologie* (2001) 200:
19. **Ministère de la santé Juin 2012. Incidence des cancers à Rabat 2006-2008.**
<https://www.sante.gov.ma>.
20. **Registres des cancers de la Région du Grand Casablanca pour la période 2008 – 2012.**
<https://www.irc.ma/statistiques/registre-des-cancers/>.
21. **William S. Halsted.**
The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894
22. *Ann Surg*, 1894, vol. 497.
- Lewis D, Rienhoff Jr WF**
Results of operations at the Johns Hopkins Hospital for Cancer of the Breast: performed at the Johns Hopkins Hospital from 1889 to 1931. (1932) *Ann Surg* 95:336
23. **Fisher B, Fisher ER**
The interrelationship of hematogenous and lymphatic tumor cell dissemination: an experimental study.
Rev Inst Nac Cancerol (Mex) (1966) 19:576
24. **Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham DL et al**
-

25. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation.
N Engl J Med (1985) 312:674–681
- Fisher B, Jeong J-H, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N**
Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation.
N Engl J Med (2002) 347:567–575
26. **Baclesse F**
The results of 5 years of cobalt therapy, alone or preoperatively, in stage 3 breast neoplasms . J Radiol Electrol Med Nucl (1967) 48:757–758
27. **Berstock DA, Houghton J, Haybittle J, Baum M**
The role of radiotherapy following total mastectomy for patients with early breast cancer. World J Surg (1985) 9:667–670
28. **Høst H, Brennhovd IO**
The effect of post-operative radiotherapy in breast cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys (1977) 2:1061–1067
29. **Arriagada R, Lê MG, Rochard F, Contesso G**
Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. J Clin Oncol (1996) 14:1558–1564
30. **Blichert-Toft et al**
Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst Monogr (1992) 19–25
31. **Jacobson JA, et al**
Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer.
Engl J Med (1995) 332:907–911
32. **Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, Overgaard M, Axelsson CK, Andersen KW et al**
Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial.
Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc (2003) 98:697–702
33. **van Dongen JA, et al** Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial.
J Natl Cancer Inst (2000) 92:1143–1150
34. **Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E**
Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer.
N Engl J Med (2002) 347:1227–1232
-

35. **Corradini S, Reitz D, Pazos M, Schönecker S, Braun M, Harbeck N et al**
Mastectomy or Breast-Conserving Therapy for Early Breast Cancer in Real-Life Clinical Practice: Outcome Comparison of 7565 Cases.
Cancers (2019) 11:160
36. **Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL**
Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer.
Ann Surg (1994) 220:391
- Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, Durand M, Floquet A, Debled M, et al**
37. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up.
Ann Oncol 1999 10:47–52
38. **Quentin B, Tunon-de-Lara C, Debled M, Hurtevent G, Bussieres J-E**
Cancers du sein localement avancés: facteurs prédictifs de mastectomie après chimiothérapie néoadjuvante.
J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod (2015)44:483–484
39. **Namer M, Gligorov J, Luporsi E**
) Cancers du sein: recommandations pour la pratique clinique.
Oncologie (2005) 7:342–79
- Paul Cottu (Institut Curie) et Suzette Delaloge (Gustave Roussy)**
40. CANCERS ET PATHOLOGIES DU SEIN ATTITUDES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES, PROTOCOLES DE TRAITEMENT 2016-2017.
- Institut National Du Cancer - Recommandations INCA 2012 cancer du sein infiltrant non métastatique. <https://www.e-cancer.fr/>.**
41. **Haute Autorité de Santé - Place of Breast MRI in the pre-treatment locoregional spread assessment of breast cancer.**
42. **Jean-Philippe BRETTE | Carole MATHÉLIN | Béatrice GAIRARD | Jean-Pierre BELLOCCQ**
Cancer du sein, Elsevier Masson 2007.
43. **Hasan Y, Kim L, Martinez A, Vicini F, Yan D**
Image guidance in external beam accelerated partial breast irradiation: comparison of
44. surrogates for the lumpectomy cavity.
Int J Radiat Oncol Biol Phys (2008) 70:619–625
45. **Cothier-Savey I, Rimareix F**
Principes généraux de la chirurgie oncoplastique du sein. In: Ann. Chir. Plast. Esthét. Elsevier, (2008) pp 102–111
46. **Cothier-Savey I, Rimareix F**
Principles of oncoplastic surgery in breast surgery. In: Ann. Chir. Plast. Esthet. (2008) pp 102–111
- Sakr RA, Poulet B, Kaufman GJ, Nos C, Clough KB**
-

47. Clear margins for invasive lobular carcinoma: a surgical challenge.
Eur J Surg Oncol EJSO (2011) 37:350–356
- Garnier JM, Hamy A, Classe JM, Laborde O, Sagot P, Lopes P et al**
48. A new approach to the axilla: functional axillary lymphadenectomy and padding.
J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) (1993) 22:237–242
- Pezner RD, Patterson MP, Hill LR, Lipsett JA, Desai KR, Vora N, Wong JY, Luk KH**
49. Arm lymphedema in patients treated conservatively for breast cancer: relationship to patient age and axillary node dissection technique.
Int J Radiat Oncol Biol Phys (1986) 12:2079–2083
50. **Raabe NK, Kaaresen R, Fossaa SD**
Hospital-related differences in breast cancer management.
Breast Cancer Res Treat (1997) 43:225–235
- Kuehn T, Klauss W, Darsow M, Regele S, Flock F, Maiterth C et al**
51. Long-term morbidity following axillary dissection in breast cancer patients—clinical assessment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutic factors. Breast Cancer Res Treat (2000) 64:275–286
52. **Cabanas RM**
An approach for the treatment of penile carcinoma.
Cancer (1977) 39:456–466
- Morton DL, Wen D-R, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ**
53. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma.
Arch Surg (1992) 127:392–399
- Recommandations pour la pratique clinique (RPC) de Saint Paul de Vence 2015 -.**
54. **Dr ALEXANDRU Cristina, oncologie médicale, Centre Henri Becquerel Rouen et CH Dieppe, Dr BARON Marc, chirurgie, Clinique Mathilde, Rouen, Dr BENYOUCEF Ahmed, radiothérapie, Centre Henri Becquerel, Rouen, et al**
55. REFERENTIEL CANCER DU SEIN INVASIF(2018)..
56. **Yu Z, Jia C, Geng C, Tang J, Zhang J, Liu L**
Risk factors related to female breast cancer in regions of Northeast China: a 1: 3 matched case-control population-based study.
Chin Med J (Engl) (2012) 125:733–740
57. **Fourquet A, Kirova Y, Bollet MA, Tournat H, Dendale R, Campana F**
Meta-analyses of the effects of radiotherapy in breast cancer: the ultimate evidence? Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol (2008) 12:554–558
58. **haute autorité de santé octobre 2015**
Evaluation de la radiothérapie peropératoire dans le cancer du sein Octobre 2015.
Group EBCTC
- Collaborative Group (EBCTCG).**
-

59. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.
The Lancet (2005) 365:1687–1717
60. **Smith I**
Oncolor | Réseau régional de cancérologie en Lorraine.
- Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M et al**
2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial.
61. The Lancet (2007) 369:29–36
62. **Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Rolski J et al**
Phase III Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Docetaxel (AC→T) with Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Docetaxel and Trastuzumab (AC→TH) with Docetaxel, Carboplatin and Trastuzumab (TCH) in Her2neu Positive Early Breast Cancer Patients:
63. BCIRG (2009) 006 Study. AACR
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer Jr CE, Davidson NE et al**
Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med (2005) 353:1673–1684
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch, Untch, Smith et al**
64. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer.
N Engl J Med (2005) 353:1659–1672
- Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, et al**
65. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. J Clin Oncol (2009) 27:5685–5692
66. **Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, Canney PA, Gilmour IM, Robb SD, Plummer CJ, Wardley AM, Verrill MW**
Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. Br J Cancer (2009) 100:684
67. **WARDLEYA., PRICE K.N., GOLDBIRSCHE A.**
A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer, N Engl J Med, 2005, vol. 353, n° 26, 2747-2757 -
- Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al**
68. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer.
N Engl J Med (2004) 350:1081–1092
- Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ et al**
69. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA. 17.
J Natl Cancer Inst (2005) 97:1262–1271
-

- Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF et al**
70. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer.
Lancet (2005) 365:60–62
- Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C et al**
71. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial.
The Lancet (2005) 366:455–462
- Monnier A**
72. The evolving role of letrozole in the adjuvant setting: first results from the large, phase III, randomized trial BIG 1-98.
The Breast (2006) 15:21–29
- Bergerat J-P**
73. Place actuelle des inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement adjuvant des cancers du sein: Reste-t-il des indications aux anti- ϕ estrogènes de type tamoxifène?
Presse Médicale (2007) 36:333–340
- BRETTES J.P., MATHELIN C., GAIRARD B., BELLOCQ J.P. Cancer du sein, Elsevier Masson**
74. 2007.
- JABA S**
- Etude des facteurs de risque et de prévention du cancer du sein chez la femme jeune de 40 ans et moins: à propos de 23 cas. PhD Thesis (2016)
- 75.
- Isasi CR, Moadel RM, Blaufox MD**
- A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases.
76. Breast Cancer Res Treat (2005) 90:105–112
- Groheux D, Moretti J-L, Giacchetti S, Hindié E, Teyton P, Cuvier C et al**
- PET/CT in breast cancer: an update.
77. Bull Cancer (Paris) (2009) 96:1053–1070
- Bourguet P, Hitzel A, Houvenaeghel G, Vinatier D, Bosquet L, Bonichon F et al**
- Synthesis bulletin of 2005 surveillance. Clinical practice recommendations: the use of PET-FDG in cancers of the breast, ovary and uterus.
78. Bull Cancer (Paris) (2006) 93:385
- Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al**
79. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer.
N Engl J Med (2002) 347:1233–1241
- Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, Lindgren A, Tabar L, Nordgren H, Adami H-O**
80. 10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial.
J Clin Oncol (1999) 17:2326–2326

- Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, Ikeda T, Akashi-Tanaka S, Ohsumi S et al**
81. Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases.
Cancer (2006) 106:35–41
- Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jacquemier J, Pietra J-C et al**
82. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. Cancer (1989) 63:1912–1917
- Touboul E, Buffat L, Belkacémi Y, Lefranc J-P, Uzan S, Lhuillier P et al**
83. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys (1999) 43:25–38
- Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Banfi A, Zucali R, Del Vecchio M et al**
84. Conservative treatment of early breast cancer. Long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy.
Ann Surg (1990) 211:250
- Kümmel A, Kümmel S, Barinoff J, Heitz F, Holtschmidt J, Weikel W et al**
85. Prognostic factors for local, loco-regional and systemic recurrence in early-stage breast cancer.
Geburtshilfe Frauenheilkd (2015) 75:710–718
- Touboul E, Buffat L, Belkacemi Y, Lefranc J-P, Uzan S, Lhuillier P et al**
86. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys (1997) 39:262–262
- Jobsen JJ, Van der Palen J, Meerwaldt JH**
87. The impact of age on local control in women with pT1 breast cancer treated with conservative surgery and radiation therapy.
Eur J Cancer (2001) 37:1820–1827
- Bollet MA, Sigal-Zafrani B, Mazeau V, Savignoni A de la Rochefordière A, Vincent et al**
88. Age remains the first prognostic factor for loco-regional breast cancer recurrence in young (< 40 years) women treated with breast conserving surgery first.
Radiother Oncol (2007) 82:272–280
- Arriagada R, Le MG, Contesso G, Guinebretiere JM, Rochard F, Spielmann M**
89. Predictive factors for local recurrence in 2006 patients with surgically resected small breast cancer.
Ann Oncol (2002) 13:1404–1413
90.
Voogd AC, et al
Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials.
J Clin Oncol (2001) 19:1688–1697
-

91. **Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, Blichert-Toft M, Bartelink H, Overgaard M et al**
Survival and breast relapse in 3834 patients with T1-T2 breast cancer after conserving surgery and adjuvant treatment.
Radiother Oncol (2007) 82:287–293
92. **Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, Tam EK, Castillo A, Sweeney C, Caan BJ**
Alcohol consumption and breast cancer recurrence and survival among women with early-stage breast cancer: the life after cancer epidemiology study.
J Clin Oncol (2010) 28:4410
93. **Chauleur C, Vulliez L, Trombert B, Raoux D, Khaddage A, Seffert P**
Risk factors for tumor recurrence after breast conserving therapy: about 254 cases.
J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) (2008) 37:170–178
94. **Neri A, Marrelli D, Rossi S, De Stefano A, Mariani F, De Marco G et al**
Breast cancer local recurrence: risk factors and prognostic relevance of early time to recurrence.
World J Surg (2007) 31:36
95. **Kreike B, Hart AA, van De Velde T, Borger J, Peterse H, Rutgers et al**
Continuing risk of ipsilateral breast relapse after breast-conserving therapy at long-term follow-up.
Int J Radiat Oncol Biol Phys (2008) 71:1014–1021
96. **DiBiase SJ, Komarnicky LT, Heron DE, Schwartz GF, Mansfield CM**
Influence of radiation dose on positive surgical margins in women undergoing breast conservation therapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys (2002) 53:680–686
97. **Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, Silver B, Recht A, Troyan SL et al**
Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer Interdiscip*
Int J Am Cancer Soc (1996) 78:1921–1928
98. **Kini VR, White JR, Horwitz EM, Dmuchowski CF, Martinez AA, Vicini FA et al**
Long term results with breast-conserving therapy for patients with early stage breast carcinoma in a community hospital setting.
Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc (1998) 82:127–133
99. **Mansfield CM, Komarnicky LT, Schwartz GF, Rosenberg AL, Krishnan L, Jewell et al**
Ten-year results in 1070 patients with stages I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy.
Cancer (1995) 75:2328–2336
100. **Luini A, Rososchansky J, Gatti G, Zurrida S, Caldarella P, Viale G, et al**
The surgical margin status after breast-conserving surgery: discussion of an open issue. *Breast Cancer Res Treat* (2009) 113:397

Pilewskie M, Morrow M

- Margins in breast cancer: How much is enough?
- 101.** Cancer (2018) 124:1335–1341
- Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, Costantino J, Fisher B, Paik S et al**
Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. Cancer (1999) 86:429–438
- 102.**
- McIntosh A, Freedman G, Eisenberg D, Anderson P**
Recurrence rates and analysis of close or positive margins in patients treated without re-excision before radiation for breast cancer.
103. Am J Clin Oncol (2007) 30:146–151
- Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH**
104. Histologic multifocality of T1–2 breast carcinomas implications for clinical trials of breast-conserving surgery.
Cancer (1985) 56:979–990
- Wazer DE, Schmidt-Ullrich RK, Schmid CH, Ruthazer R, Kramer B, Safaii H, Graham R**
105. The value of breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor burden.
Int J Radiat Oncol Biol Phys (1997) 38:291–299
- Rubin P, O'Hanlon D, Browell D, Callanan K, Shrimankar J, Scott D, Griffith C**
Tumour bed biopsy detects the presence of multifocal disease in patients undergoing breast conservation therapy for primary breast carcinoma.
106. Eur J Surg Oncol EJSO (1996) 22:23–26
- Pittinger TP, Maronian NC, Poulter CA, Peacock JL**
107. Importance of margin status in outcome of breast-conserving surgery for carcinoma. Surgery (1994) 116:605–8
- Gwin JL, Eisenberg BL, Hoffman JP, Ottery FD, Boraas M, Solin LJ**
Incidence of gross and microscopic carcinoma in specimens from patients with breast cancer after re-excision lumpectomy.
108. Ann Surg (1993) 218:729
- Abner A, Becht A, Connolly JL, Schnitt SJ, Nixon A, Silver B, Harris JR**
109. The relationship between positive microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast-conserving therapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys (1992) 24:128–129
- Freedman G, Fowble B, Hanlon A, Nicolaou N, Fein D, Hoffman J et al**
110. Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys (1999) 44:1005–1015
- 111.**
- Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, Connolly JL, Recht A, Duda RB et al**
The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy.
Cancer (1994) 74:1746–1751
-

- Cèfaro GA, Genovesi D, Marchese R, Ursini LA, Cianchetti E, Ballone E, Di Nicola M**
112. Predictors of local recurrence after conservative surgery and whole-breast irradiation. *Breast Cancer Res Treat* (2006) 98:329–335
- Puygrenier M**
113. Le ganglion sentinelle dans le cancer du sein: expérience du Centre Alexis Vautrin. PhD Thesis (2006) , UHP-Université Henri Poincaré
- Sasson AR, Fowble B, Hanlon AL, Torosian MH, Freedman G, Boraas M et al**
114. Lobular carcinoma in situ increases the risk of local recurrence in selected patients with stages I and II breast carcinoma treated with conservative surgery and radiation. *Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc* (2001) 91:1862–1869
- Santiago RJ, Harris EE, Qin L, Hwang W-T, Solin LJ**
115. Similar long-term results of breast-conservation treatment for Stage I and II invasive lobular carcinoma compared with invasive ductal carcinoma of the breast: The University of Pennsylvania experience. *Cancer* (2005) 103:2447–2454
- Paumier A, Sagan C, Campion L, Fiche M, Andrieux N, Dravet F, Pioud R, Classe JM**
116. Accuracy of conservative treatment for infiltrating lobular breast cancer: a retrospective study of 217 infiltrating lobular carcinomas and 2155 infiltrating ductal carcinomas. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* (2003) 32:529–534
- Wilson LD, Beinfield M, McKhann CF, Haffty BG**
117. Conservative surgery and radiation in the treatment of synchronous ipsilateral breast cancers. *Cancer* (1993) 72:137–142
- Leopold KA, Recht A, Schnitt SJ, Connolly JL, Rose MA, Silver B, Harris JR**
118. Results of conservative surgery and radiation therapy for multiple synchronous cancers of one breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1989) 16:11–16
- Dowsett M, Nielsen TO, A'hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J et al**
119. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst* (2011) 103:1656–1664
- 120. Thèse DOCTORAT EN MEDECINE Diplôme d'État par Margaux LESAGE (2011)**
Délais des traitements adjuvants du cancer du sein et impact sur le pronostic des patientes : enquête au Centre Hospitalo-Universitaire de Tours de 2009 à 2013
- 121.**
Luporsi E, Bellocq J-P, Barrière J, Bonastre J, Chetritt J, Le Corroller A-G et al
uPA/PAI-1, Oncotype DX™, MammaPrint®. Valeurs pronostique et prédictive pour une utilité clinique dans la prise en charge du cancer du sein. *Bull Cancer Paris* (2015) 102:719–29

- Haffty BG, Reiss M, Beinfield M, Fischer D, Ward B, McKhann C**
- 122.** Ipsilateral breast tumor recurrence as a predictor of distant disease: implications for systemic therapy at the time of local relapse.
J Clin Oncol (1996) 14:52–57
- Whelan T, Clark R, Roberts R, Levine M, Foster G**
- 123.** Ipsilateral breast tumor recurrence postlumpectomy is predictive of subsequent mortality: results from a randomized trial.
Int J Radiat Oncol Biol Phys (1994) 30:11–16
- Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Jeong J-H et al**
- 124.** Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer.
J Clin Oncol (2009) 27:2466
- Botteri E, Bagnardi V, Rotmensz N, Gentilini O, Disalvatore D, Bazolli B et al**
- 125.** Analysis of local and regional recurrences in breast cancer after conservative surgery.
Ann Oncol (2009) 21:723–728
- Veronesi U, Marubini E, Vecchio MD, Manzari A, Andreola S, Greco M et al**
- 126.** Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events.
JNCI J Natl Cancer Inst (1995) 87:19–27
- Van der Sangen MJC, Van de Poll-Franse LV, Roumen RMH, Rutten HJT, Coebergh JWW, Vreugdenhil G et al**
- 127.** The prognosis of patients with local recurrence more than five years after breast conservation therapy for invasive breast carcinoma.
Eur J Surg Oncol EJSO (2006) 32:34–38
- Voogd AC, Van Oost FJ, Rutgers EJT, Elkhuizen PHM, van Geel AN, Scheijmans L et al**
- 128.** Long-term prognosis of patients with local recurrence after conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer.
Eur J Cancer (2005) 41:2637–2644
- Van Nes JGH, Putter, Van Hezewijk M, Hille ETM, Bartelink H, Collette L, Van de Velde**
- 129.** Tailored follow-up for early breast cancer patients: a prognostic index that predicts locoregional recurrence.
Eur J Surg Oncol EJSO (2010) 36:617–624
- Komoike Y, Motomura K, Inaji H, Kasugai T, Koyama H**
- 130.** Repeat lumpectomy for patients with ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery.
Oncology (2003) 64:1–6
- Salvadori B, Marubini E, Miceli R, Conti AR, Cusumano F, Andreola S et al**
- 131.** Reoperation for locally recurrent breast cancer in patients previously treated with conservative surgery.
Br J Surg (1999) 86:84–87

- Kuerer HM, Arthur DW, Haffty BG**
132. Repeat breast-conserving surgery for in-breast local breast carcinoma recurrence.
Cancer (2004) 100:2269–2280
- Langstein HN, Cheng M-H, Singletary SE, Robb GL, Hoy E, Smith TL, Kroll SS**
133. Breast cancer recurrence after immediate reconstruction: patterns and significance.
Plast Reconstr Surg (2003) 111:712–722
- Botteri E, Rotmensz N, Sangalli C, Toesca A, Peradze N, De Oliveira Filho et al**
134. Unavoidable mastectomy for ipsilateral breast tumour recurrence after conservative surgery: patient outcome.
Ann Oncol (2009) 20:1008–1012
- Cajucom CC, Tsangaris TN, Nemoto T, Driscoll D, Penetrante RB, Holyoke ED**
135. Results of salvage mastectomy for local recurrence after breast-conserving surgery without radiation therapy.
Cancer (1993) 71:1774–1779
- Dalberg K, Mattsson A, Sandelin K, Rutqvist LE**
136. Outcome of treatment for ipsilateral breast tumor recurrence in early-stage breast cancer.
Breast Cancer Res Treat (1998) 49:69–78
- Abner AL, Recht A, Eberlein T, Come S, Shulman L, Hayes D et al**
137. Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer.
J Clin Oncol (1993) 11:44–48
- Deutsch M**
138. Repeat high-dose external beam irradiation for in-breast tumor recurrence after previous lumpectomy and whole breast irradiation.
Int J Radiat Oncol Biol Phys (2002) 53:687–691
- Hannoun-Levi J-M, Houvenaeghel G, Ellis S, Teissier E, Alzieu C, Lallement M et al**
139. Partial breast irradiation as second conservative treatment for local breast cancer recurrence.
Int J Radiat Oncol Biol Phys (2004) 60:1385–1392
- Resch A, Fellner C, Mock U, Handl-Zeller L, Biber E, Seitz W, et al**
140. Locally recurrent breast cancer: pulse dose rate brachytherapy for repeat irradiation following lumpectomy—a second chance to preserve the breast.
Radiology (2002) 225:713–718
- Trombetta M, Julian T, Bhandari T, Werts ED, Miften M, Parda D**
141. Breast conservation surgery and interstitial brachytherapy in the management of locally recurrent carcinoma of the breast: the Allegheny General Hospital experience.
Brachytherapy (2008) 7:29–36
- un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des réseaux régionaux de cancérologie d'Alsace (CAROL), de Bourgogne (ONCOBOURGOGNE), de Champagne-Ardenne (ONCOCHA), de Franche-Comté (ONCOLIE) et de Lorraine (ONCOLOR)**
142. (2019) Sein (principes de prise en charge) onkologik.

- Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP, Geyer Jr CE, Jeong J-H, Tan-Chiu E et al**
Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five
143. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials.
J Clin Oncol (2006) 24:2028–2037
- Van Tienhoven G, Voogd AC, Peterse JL, Nielsen M, Andersen KW, Mignolet F et al**
Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM).
144. Eur J Cancer (1999) 35:32–38
- Brooks JP, Danforth DN, Albert P, Sciuto LC, Smith SL, Camphausen KA, Poggi MM**
Early ipsilateral breast tumor recurrences after breast conservation affect survival: an analysis of the National Cancer Institute randomized trial.
145. Int J Radiat Oncol Biol Phys (2005) 62:785–789
- Doyle T, Schultz DJ, Peters C, Harris E, Solin LJ**
Long-term results of local recurrence after breast conservation treatment for invasive breast cancer.
146. Int J Radiat Oncol Biol Phys (2001) 51:74–80
- Lê MG, Arriagada R, Spielmann M, Guinebretière J-M, Rochard F**
Prognostic factors for death after an isolated local recurrence in patients with early-stage breast carcinoma.
147. Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc (2002) 94:2813–2820
- Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW, Lannin DR, Haffty BG**
Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation.
148. Int J Radiat Oncol Biol Phys (2005) 63:845–851
- Fisher B, Anderson S, Fisher ER, Redmond C, Wickerham DL, Wolmark N et al**
Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy.
149. The Lancet (1991) 338:327–331
- Vicini FA, Kestin L, Huang R, Martinez A**
Does local recurrence affect the rate of distant metastases and survival in patients with early-stage breast carcinoma treated with breast-conserving therapy?
150. Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc (2003) 97:910–919
- Kurtz JM, Spitalier J-M, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jacquemier J et al**
The prognostic significance of late local recurrence after breast-conserving therapy.
151. Int J Radiat Oncol Biol Phys (1990) 18:87–93
- Huang E, Buchholz TA, Meric F, Krishnamurthy S, Mirza NQ, Ames FC et al**
Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences.
152. Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc (2002) 95:2059–2067

Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, Ikeda T, Tanaka-Akashi S, Ohsumi S et al

- 153.** Analysis of ipsilateral breast tumor recurrences after breast-conserving treatment based on the classification of true recurrences and new primary tumors.
Breast Cancer (2005) 12:104–111

Nishimura S, Takahashi K, Akiyama F, Oguchi M, Tada K, Makita M et al

- 154.** Classification of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving therapy: new primary cancer allows a good prognosis.
Breast Cancer (2005) 12:112–117

Huston TL, Simmons RM

- Locally recurrent breast cancer after conservation therapy.
155. Am J Surg (2005) 189:229–235

156.

قسم الطيب

أقسم بالله العظيم

أنار اقبل الهفيم هنتي.

وأنأصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل لظروف والأحوال

بأذلا وسعيفيانقاذها من الهلاك والمرضو الألم والقلق.

وأنأحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأنأكون عدلا وامنوسائلرحمة الله، بأذلالر عايتي الطبية للقريبو البعيد، للصالحو

الطالح، والصديقو العدو.

وأنأثابر على طلب العلم، وأسخر هننفع للإنسان لا لأذاه.

وأنأؤقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخا لكل من يلفي المهنة الطبية متعاوني

نعالبرو التقوى.

وأنتكون حياتي مصداقا ليمانيفيسريو علانيتي، نقيّة مما يشينها تجاهلهور

سؤلهور المؤمنين.

ولله على ما أقول شهيدا

سنة 2019 أطروحة رقم 163

دراسة العوامل النذيرة لعودة الإصابة بسرطان الثدي بعد العلاج بالمحافظ

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 19/06/2019

من طرف

السيد محمد منصور

المزاد في 1991/09/04, بزاكورة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

سرطان الثدي، العلاج بالمحافظ، عودة المرض، عامل لنذير

اللجنة

الرئيس

السيد. سوماتي

أستاذة في أمراض النساء والتوليد

المشرف

السيدة ب. فاخر

أستاذة في أمراض النساء والتوليد

السيدة أ. بصير

أستاذة في أمراض النساء والتوليد

القضاة

السيدة غ. بلبركة

أستاذة مبرزة في علم الأورام الطبية

السيد. العمراني

أستاذ مبرز في العلاج بالأشعة