

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE DJILLALI LIABES
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES

Spécialité : Sciences biologiques

Option : Biologie cellulaire

Présentée par

Mme Nawel Nassima BENCHIHA

**CARCINOGENESE MAMMAIRE ET CHIMIOOTHERAPIE
NEO-ADJUVANTE CHEZ DES PATIENTES DE L'OUEST ALGERIEN**

Devant le jury composé de :

Pr. Abdenacer TOU	Président (Université Djillali Liabès de Sidi Bel Abbès)
Pr. Mourad ARIBI	Examineur (Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen)
Pr. Tewfik SAHRAOUI	Examineur (Université d'Oran1)
Dr. Djamila YEKROU	Examineur (Université Djillali Liabès de Sidi Bel Abbès)
Pr. Soraya MOULESSEHOUL	Directeur de thèse (Université Djillali Liabès de Sidi Bel Abbès)
Pr. Leila HOUTI	Co-directeur de thèse (Université d'Oran1)

Année universitaire : 2015-2016

Remerciements

Je tiens tout d'abord à adresser mes remerciements et toute ma gratitude à ma directrice de thèse, le professeur SORAYA MOULESSEHOUL pour m'avoir accordé toute sa confiance, pour sa rigueur scientifique, ses conseils et pour la grande liberté qu'elle a su me laisser dans la gestion de ce travail, ce qui a facilité la progression de mes recherches.

Je tiens également à remercier mon co-encadreur de thèse le Professeur LEILA HOUTI pour son soutien tout au long de la thèse. Pour ses remarques pertinentes et constructives, pour ses compétences scientifiques qui ont permis l'accomplissement de ce travail.

Je remercie vivement les membres de mon jury en commençant par le président de jury, le Professeur ABDENACER TOU pour avoir partagé avec moi ses connaissances scientifiques et son expertise, de m'avoir accepté au sein de son service de pathologie,

Le Professeur MOURAD ARIBI pour ses précieux conseils, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de lire et d'évaluer mon travail. Qu'il trouve ici, l'expression de ma profonde reconnaissance,

Le Professeur TEWFIK SAHRAOUI pour avoir accepté avec gentillesse de juger cette thèse. Qu'il soit assuré de ma profonde gratitude,

Le Docteur DJAMILA YEKROU qui a toujours exprimé le plus grand intérêt scientifique à tout ce qu'on a pu réaliser à ce jour. Pour avoir eu l'amabilité de l'examiner et le juger.

Je suis très honorée de vous compter parmi les membres du jury.

Je tiens à témoigner toute ma gratitude aux personnel médical et para-médical des services d'oncologie et de pathologie du CHU SBA, tant pour leurs qualité scientifiques que pour leurs bonne humeur.

Mes sincères remerciements vont aux membres du laboratoire de Biostatistique faculté de Médecine-Université d'Oran, particulièrement je tiens à citer Mme Djamila LARBI pour sa précieuse aide sur le plan scientifique et sa grande gentillesse.

Je dédie ce travail à mes chers parents

A la mémoire de mon père,

Il m'avait toujours orienté vers la voie du savoir et avait su me communiquer sa passion de la science et la ténacité nécessaire à la poursuite de ce métier

Ton amour et ta présence à mes cotés étaient d'un grand soutien. Ils me manquent énormément

A ma mère,

Pour avoir éveillé et encouragé ma curiosité et m'avoir toujours poussé à donner le meilleur de moi-même.

Pour tes prières et ton amour intarissables.

J'espère pouvoir te rendre un jour tout ce que tu m'as donné.

A tous mes frères et sœurs,

Plus qu'une simple fraternité, ce sont des personnes aux qualités humaines exceptionnelles qui ont toujours porté intérêt à mes préoccupations personnelles et professionnelles et qui m'ont toujours soutenue dans les moments difficiles.

A tous mes neveux et nièces,

Que mon amour pour vous ne se définit jamais en mots....

TABLE DES MATIERES

RESUME

ABSTRACT

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

INTRODUCTION.....1

PARTIE 1 : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : CANCER DU SEIN

I.1.Histoire naturelle du cancer du sein.....	3
I.2. Epidémiologie.....	9
I.2.1. Incidence.....	9
I.2.2. Mortalité.....	11
I.2.3. Age	11
I.2.4. Sexe	11
I.3. Facteurs de risque.....	12
I.3.1. Facteurs de risque hormonaux.....	12
I.3.2. Facteurs de risque génétiques.....	13
I.3.4. Facteurs liés aux habitudes de vie et de nutrition.....	13
I.4. Anatomopathologie des lésions mammaires.....	14
I.4.2. Macroscopie.....	15
I.4.3. Microscopie.....	15
I.4.4. Grade histopronostique.....	16
I.4.5. Dosage des récepteurs hormonaux.....	17
I.4.6. Oncogène HER2.....	17
I.4.7. Extension.....	17
I.5. Classification.TNM.....	18
I.6. Nouvelles Classifications moléculaire du cancer du sein.....	18
I.6.1. Définitions et taxonomie.....	18
I.6.2. Classification moléculaire dans le pronostic local et locorégional.....	20
I.7. Facteurs Pronostiques.....	21
I.7.1. Facteurs pronostiques classiques.....	21

I.7.2. Facteurs pronostiques biologiques.....	25
I.7.3. Facteurs prédictifs de la récurrence locale.....	26

CHAPITRE II : TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN ET SURVIE

II.1. Chirurgie.....	27
II.1.1. Différentes méthodes chirurgicales dans le cancer du sein.....	27
II.1.2. Place de la chirurgie radicale secondaire.....	27
II.2. Radiothérapie.....	28
II.3. Hormonothérapie.....	31
II.3.1. Moyens de l'hormonothérapie.....	31
II.3.2. Hormonothérapie néo-adjuvante.....	32
II.3.3. Hormonothérapie adjuvante chez la femme non ménopausée.....	33
II.3.4. Hormonothérapie adjuvante chez la femme ménopausée.....	34
II.4. Chimiothérapie.....	34
II.4.1. Mono chimiothérapie.....	34
II.4.2. Polychimiothérapie.....	37
II.4.3. Chimiothérapie adjuvante et études des survies.....	38
II.4.4. Chimiothérapie néo adjuvante et survie des cancers du sein.....	39
II.4.5. Chimiothérapie néo-adjuvante et facteurs biologiques prédictifs de réponse.....	41
II.5. Thérapie ciblée.....	45

PARTIE 2 : ETUDE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I: MATERIEL ET METHODES

I.1. Identification des facteurs pronostiques et prédictifs associés à la survie

I.1.1. Patientes.....	47
I.1.2. Méthodologie.....	48
I.1.2.1. Type d'étude.....	48
I.1.2.2. Taille de la population d'étude.....	48
I.1.2.3. Recrutement et modalités de traitement.....	48
I.1.2.4. Evaluation des facteurs Pronostiques.....	49
I.1.2.4.1. Evaluation du grade SBR et de l'envahissement ganglionnaire.....	50
I.1.2.4.2. Statut des récepteurs hormonaux par Immunohistochimie.....	50
I.1.2.4.3. Expression de la protéine Her2 par IHC et par FISH.....	52
I.1.2.5. Enregistrement et saisie des données.....	56
I.1.2.6 Analyse des données et application des tests statistiques.....	56

I.2. Réponse à la chimiothérapie néoadjuvante en fonction des sous-types moléculaire de tumeur

I.2.1. Patientes.....	58
I.2.2. Méthodologie.....	58
I.2.2.1. Etude de la réponse à la chimiothérapie en fonction des sous-types moléculaires.....	58
I.2.2.1.1. Conversion vers le traitement conservateur du sein	58
I.2.2.1.2. Clairance nodulaire.....	58
I.2.2.1.3. Récidive et décès.....	58
I.2.2.1.4. Grade tumoral SBR	58
I.2.2.2. Etude de la survie à 5ans	59
I.2.2.3. Analyse des données et application des tests statistiques.....	59

CHAPITRE II: RESULTATS ET DISCUSSION

II.1. Identification des facteurs pronostiques et prédictifs associés à la survie

II.1.1. Etude de la population.....	60
II.1.2. Evaluation des facteurs pronostiques après chimiothérapie néo-adjuvante.....	65
II.1.2.1. Analyse de survie.....	65
II.1.2.1.1. Analyse univariée.....	65
II.1.2.1.2. Analyse multivariée.....	66

II.2. Réponse à la chimiothérapie néoadjuvante en fonction des sous-types moléculaire de tumeur

II.2.1. Taille clinique.....	72
II.2.2. Stade clinique.....	73
II.2.3. Conversion vers le traitement conservateur du sein.....	73
II.2.4. Clairance nodulaire.....	74
II.2.5. Grade tumoral SBR.....	75
II.2.6. Récidive et décès.....	75
II.2.7. Etude de la survie à 5 ans.....	76
II.2.7.1. Survie en fonction du type chirurgical.....	76
II.2.7.2. Survie en fonction du grade tumoral SBR.....	76
II.2.7.3. Survie en fonction des sous-types moléculaires.....	76
Discussion	80

CONCLUSION	84
-------------------------	----

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	86
--	----

ANNEXE	
---------------	--

Résumé

Malgré les avancées thérapeutiques réalisées au cours des vingt dernières années, le pronostic du cancer du sein opérable reste redoutable. La Chimiothérapie Néo-adjuvante (CTN) est utilisée en association avec le traitement local chirurgical, récemment élargie, afin d'accroître le taux de chirurgie conservatrice du sein. Le statut des récepteurs a conduit à une classification de sous-types moléculaires de pronostics différents.

L'intérêt de cette étude est d'identifier les principaux facteurs associés à la Survie Globale (SG) et à la Survie Sans Récidive (SSR) en réponse à la CTN, utilisés comme guide aux cliniciens. Dans un premier temps nous avons analysé les facteurs prédictifs et pronostiques de survie. Dans un second temps, nous avons évalué la réponse à la CTN en fonction des phénotypes de tumeurs, pour laquelle, il y aurait un bénéfice différentiel.

Une étude rétrospective a été menée entre janvier 2008 et juin 2014 chez 84 femmes présentant un cancer du sein opérable, admises au service d'oncologie du CHU de Sidi Bel Abbès, pour des cures de CTN suivies par chirurgie et traitements adjuvants.

Les patientes avaient un âge médian de 47 ans (28-75), dont 56% cliniquement diagnostiquées au stade III. Après un suivi médian de 30.5 mois, l'analyse univariée montrait une relation significative entre la SSR et le grade tumoral SBR ($p= 0.026$). Les facteurs pronostiques à savoir, les récepteurs hormonaux (RH) et l'envahissement ganglionnaire étaient associés à la survie ($p<0.007$, $p< 0.013$ respectivement). Une relation significative a été notée entre le statut Her2 et la SG ($p= 0.032$). En analyse multivariée, le facteur pronostique dans la SG était l'envahissement ganglionnaire avec un risque relatif (RR) égal à 3.3 ($p= 0.019$). Les RH positifs amélioraient significativement la SSR avec un RR égal à 0.33 ($p= 0.009$).

Les patientes en stade III comparées à celles en stade II sont significativement associées au risque de rechute (45% vs 16%, $p= 0.006$), et de décès (38% vs 14%, $p= 0.011$). Douze patientes (14.3%) ont présenté un taux de grade tumoral SBR I, qui été associé aux sous-types luminal A (30%) et luminal B (28%), cependant faible et inexistant dans les phénotypes respectifs HER2+ et triple négatif (10% et 0%, $p= 0.005$). Après une CTN, la mastectomie a été évitée chez 14.3% des patientes, le phénotype luminal B étant le plus susceptible à bénéficier du Traitement Conservateur du Sein (TCS), comparé au triple négatif (28% vs 8%). La SG à 5 ans chez les tumeurs luminal B et luminal A, était significativement associée à un meilleur pronostic avec des taux de survie respectifs 100% et 85%, comparé aux tumeurs HER2+ (60%) et triple négatif (55%, $p= 0.001$).

En réponse à la CTN, les statuts de l'envahissement ganglionnaire et des RH sont les principaux facteurs pronostiques de survie. Elle devrait être envisagée pour des patientes avec un cancer du sein au stade II et plus, en particulier chez les phénotypes Luminal A et Luminal B, pour lesquels il serait possible d'augmenter la chance au TCS, de diminuer le besoin au curage ganglionnaire et donc d'améliorer la survie des patientes.

Mots clés : Cancer du sein, Chimiothérapie, Néo-adjuvant, Phénotypes, Pronostic, Survie.

Abstract

Despite all therapeutic advances over the past twenty years, operable breast cancer prognosis remains redoubtable. Neoadjuvant chemotherapy (NCT) is used in combination with surgical local treatment, recently expanded, in order to increase the rate of breast conserving surgery. Receptor status has led to classification of molecular subtypes of different prognosis.

The aim of this study is to identify the main factors associated with overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) in response to the NCT, used as a guide to clinicians. Firstly we analyzed the predictive and prognostic factors of survival. Secondly, we evaluated the response to the NCT as function of phenotypes tumour, for which there would be a differential benefit.

A retrospective cross-sectional study was conducted between January 2008 and June 2014 in 84 women with operable breast cancer, admitted to the oncology department of the University Hospital of Sidi Bel Abbes for cures NCT followed by surgery and adjuvant treatments. The statistical analysis of our database was performed using SPSS for windows, release 22.0, 2013 software.

Patients had a median age of 47 years (28-75), whose 56% was clinically diagnosed stage III. After a median follow up of 30.5 months, the univariate analysis showed a significant relationship between DFS and SBR grade ($p = 0.026$). Prognostic factors ie, hormonal receptor (HR) and node involvement were associated with survival ($p < 0.007$, $p < 0.013$ respectively). A significant relationship was observed between HER2 status and OS ($p = 0.032$). In multivariate analysis, prognostic factor in OS was node involvement with a relative risk (RR) equal to 3.3 ($p = 0.019$). The positive HR significantly improved DFS with a RR equal to 0.33 ($p = 0.009$).

Patients in stage III are significantly associated with the risk of relapse and death compared to those with stage II (45% vs 16%, $p = 0.006$) and (38% vs 14%, $p = 0.011$). Twelve patients (14.3%) had a rate of tumour grade SBRI, which was associated with subtypes luminal A (30%) and luminal B (28%), however weak and non-existent in the respective phenotypes HER2 + and triple negative (10 % and 0%, $p = 0.005$). After a NCT, the mastectomy was avoided in 14.3% of patients, phenotype of luminal B is the most likely to benefit from breast conserving treatment (BCT), compared with triple negative (28% vs 8%). Univariate analysis of OS at 5 years in luminal B and luminal A tumours was significantly associated with a better prognosis with respective survival rates of 100% and 85% compared with HER2 + tumours (60%) and triple negative (55% , $p = 0.001$).

In response to the NCT, the statuses of lymph node involvement and HR are the main prognostic factors for survival. It should be considered for patients with breast cancer stage II and, especially in Luminal A and Luminal B phenotypes, for which it would be possible to increase the chance to BCT, reducing the need to lumpectomy and thus improve the survival of the Algerian women population.

Keywords: Breast Cancer, Chemotherapy, neoadjuvant, phenotypes, prognosis, survival.

على الرغم من كل التقدمات في مجال العلاج على مدى السنوات العشرين الماضية، لا تزال تكهنات سرطان الثدي الجراحي مخيفة. يستخدم العلاج الكيميائي الأولي (NTC) في تركيبة مع العلاجات الجراحية، أين وسعت في الآونة الأخيرة، من أجل زيادة معدل الجراحة الحافظة للثدي. وقد أدى وضع المستقبلات الخلوية إلى تصنيف الأنواع الفرعية الجزيئية للأورام (الظواهر)، ذوي التكهّن المختلف.

الهدف من هذه الدراسة هو التعرف على العوامل الرئيسية المرتبطة بالبقاء على قيد الحياة الإجمالي (SG) والحياة الحرة الخالية من الانتكاسات (SSR) تجاوبا مع العلاج الكيميائي (CTN)، والمستخدم كدليل للأطباء. أولا قمنا بتحليل العوامل التنبؤية و التكهنية للبقاء على الحياة. ثانيا، قمنا بتقييم تجاوب العلاج الكيميائي وفقا للأنواع الفرعية الجزيئية والتي يكون للعلاج فائدة تفضيلية عليها.

أجرينا دراسة مستعرضة بأثر رجعي بين يناير 2008 ويونيو 2014 عند 84 من النساء المصابات بسرطان الثدي القابل للجراحة، التابعين لمصلحة العلاج الكيميائي للأورام في المستشفى الجامعة بسيدي بلعباس من اجل العلاج الكيميائي متبوع بالجراحة ثم العلاج المساعد. تم إجراء التحليل الإحصائي للبيانات باستخدام برنامج SPSS من نسخة 22، طبعة 2013.

كان متوسط عمر المرضى 47 سنة (28-75)، منهم 56% من المشخصين سريريا stage III. بعد متوسط متابعة 30.5 شهرا، أظهر التحليل وحيد المتغير علاقة ذات دلالة إحصائية بين SSR و درجة SBR ($p = 0.026$). عوامل التكهّن، أي، المستقبلات الهرمونية (HR) و الاجتياح اللمفاوي ارتبطت إحصائيا مع البقاء على قيد الحياة ($p < 0.007$ ، $p < 0.013$ على التوالي). ولوحظ وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين وضعية HER2 و SG ($p = 0.032$). وفي التحليل متعدد المتغيرات، يعد الاجتياح اللمفاوي كعامل للتكهّن في SG مع خطر النسبي (RR) يساوي 3.3 ($p = 0.019$). إن RH الإيجابية تحسن بشكل ملحوظ SSR مع خطر نسبي يعادل 0.33 ($P = 0.009$).

المرضى في المرحلة الثالثة مقارنة مع ذوي المرحلة الثانية مرتبطين إلى حد كبير مع خطر الانتكاس، (45% مقابل 16%، $p = 0.006$) و خطر الوفاة (38% مقابل 14%، $p = 0.011$). إثنا عشر مريضة (14.3%) كانت لها أورام من الدرجة SBRI، هذا الأخير كان مرتبطا إحصائيا مع الظواهر (30% Luminal A) و (28% Luminal B)، لكن ضعيفة و منعدمة في الظواهر منها + HER2 و ثلاثية السلبية Triple négatif (10% و 0%، $p = 0.005$). بعد أن تم العلاج الكيميائي NCT، تم اجتناب استئصال الثدي في 14.3% من المرضى، النمط الظاهري B Luminal هو الأكثر مرجح أن يستفيد من العلاج الحفظ على الثدي (TCS)، مقارنة مع ثلاثية السلبية Triple négatif (28% مقابل 8%). وارتبط التحليل وحيد المتغير من SG 5 سنوات في الأورام B Luminal و A Luminal بدرجة كبيرة مع أفضل التكهّن مع معدلات البقاء على قيد الحياة كل من 100% و 85% مقارنة مع الأورام +HER2 (60%) و ثلاثية السلبية triple négatif (55%)، $p = 0.001$.

في العلاج NCT، فإن الإجتياح الليمفاوي و HR هي عوامل التكهّن الرئيسية من أجل البقاء على قيد الحياة. وينبغي اعتبارها لمرضى سرطان الثدي بالمرحلة الثانية فما فوق، وخصوصا في الظواهر Luminal A و Luminal B، والتي من الممكن أن تزيد من فرصة TCS، مما يقلل الحاجة إلى التنظيف الليمفاوي وبالتالي تحسين البقاء على قيد الحياة عند المرأة الجزائرية.

كلمات مفتاح: سرطان الثدي، العلاج الكيميائي، الأولي، الظواهر، التكهّن، الحياة.

AC Doxorubicine- Cyclophosphamide
AEC: Acide Ethynyl-Corbazole
BRCA: Breast Cancer
CCIS: Carcinome Canalaire in situ
CEP17: Centromère du chromosome 17
CK 5/6 : Cytokératines 5 et 6
CLIS: Carcinome Lobulaire in situ
CMF : Cyclophosphamide Méthotrexate Fluoro-uracile
RC : Réponse Complète
DAB : Diaminobenzidine
EGF : Epidermal Growth Factor
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
FAC : 5-Fluoro-uracile Adriamycine Cyclophosphamide
FEC : Fluorouracile, Epirubicine et Cyclophosphamide
FISH: Hybridation in situ en Fluorescence
HER2: Human Epidermal Growth factor receptor 2
HR : Hazard Ratio .
IHC : Immunohistochimie
N- : sans envahissement ganglionnaire
N+ : avec envahissement ganglionnaire
NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
pRC : Réponse histologique Complète
RE : Récepteurs aux estrogènes
RH : Récepteurs Hormonaux
RP : Récepteurs à la Progestérone
SBR : Scarff Bloom Richardson
SG : Survie Globale
SSR : Survie Sans Récidive
TAC: Taxotère, Adriamycine et Cyclophosphamide
TCS : Traitement Conservateur du Sein
TDLU : Unité Terminale Ductulobulaire
TNM : Tumeur Node Metastasis
UICC : Union Internationale Contre le Cancer

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie du sein.....	4
Figure 2 : Épithélium mammaire normal. Caractéristiques phénotypiques des cellules épithéliales et myoépithéliales mammaires normales.....	5
Figure 3 : Comparaison de la fréquence des mutations germinales et somatiques pour les gènes intéressés par les formes héréditaires de cancer du sein.....	7
Figure 4 : Répartition des taux du cancer du sein dans le monde	10
Figure 5 : Formes des cancers les plus fréquents chez la femme en Algérie selon l'enquête nationale du comité du cancer (2014).....	10
Figure 6 : Evolution du cancer du sein comparé aux autres cancers de la femme en Algérie	11
Figure 7 : Immunohistochimie des récepteurs hormonaux (RE/RP) fortement exprimés.....	51
Figure 8 : Immunohistochimie du niveau d'expression membranaire de la protéine Her2.....	53
Figure 9 : Algorithme pour évaluation du test Her2 par IHC dans les cancers du sein.....	54
Figure 10 : FISH réalisée sur des cas équivoques Her2 score +2.....	55
Figure 11 : Répartition par décennie de l'âge des patientes atteintes de cancer du sein.....	60
Figure 12 : Répartition des patientes selon le statut ménopausique.....	61
Figure 13 : Répartition des patientes selon le stade clinique de tumeur.....	62
Figure 14 : Résultat histopathologique de la série de tumeurs du sein étudiées.....	62
Figure 15: Distribution des tumeurs selon le grading Scraff Bloom Richardson (SBR).....	63
Figure 16: Analyse de Survie en fonction du grade SBR répartie en trois catégories (I-III) évalué après CTN ; A, survie globale ; B, survie sans récurrence.....	67
Figure 17: Analyse de Survie en fonction du statut des récepteurs hormonaux positif (+) ou négatif (-) évalué après CTN.....	68
Figure 18: Analyse de Survie en fonction du statut Her2 positif (Her pos) ou Négatif (Her	

neg) évalué après CTN.....	69
Figure 19: Analyse de Survie en fonction de l’envahissement ganglionnaire répartie en groupes de ganglions positifs (N+) ou ganglions négatifs (-) évalué après CTN.....	70
Figure 20 : Corrélation linéaire entre la durée de survie et le nombre de ganglions envahis, évalué après CTN.....	71
Figure 21 : Analyse de SG en fonction des sous-types phénotypiques ; Luminal A, Luminal B, HER2+, TNEG	78
Figure 22 : Analyse de SSR en fonction des sous-types phénotypiques ; Luminal A, Luminal B, HER2+, TNEG	79

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les incidences standardisées et fréquences du cancer du sein en Algérie.....	9
Tableau 2 : Résumé des principaux facteurs de risque de cancers du sein.....	14
Tableau 3 : Principales caractéristiques clinico-pathologiques des tumeurs malignes mammaires selon leur profil d'expression moléculaire.....	19
Tableau 4 : Corrélation entre la taille tumorale et la survenue de métastases.....	22
Tableau 5 : Corrélation entre la taille ganglionnaire et la survenue de métastases.....	22
Tableaux6 : Survie à 5 et 10 ans des patientes traitées par mastectomie en fonction de l'envahissement ganglionnaire.....	23
Tableau 7 : Valeur pronostique des récepteurs à l'œstrogène pour les cancers du sein N0	24
Tableau 8 : Valeur pronostique des récepteurs à la progestérone (RP).....	24
Tableau9: Valeur pronostique de la combinaison des récepteurs à la RE et RP	24
Tableau 10 : Les facteurs prédictifs de la récurrence locale.....	26
Tableau 11: Essais comparant les taux de réponse dans les différentes chirurgies.....	29
Tableau 12 : Essais comparant chirurgie conservatrice seule et chirurgie conservatrice suivie de radiothérapie.....	30
Tableau13 : Etudes randomisées de l'hormonothérapie première dans le cancer du sein.....	33
Tableau14 : Etudes randomisées de l'association docétaxel- anthracyclines versus polychimiothérapie standard en première ligne métastatique.....	37
Tableau 15 : Survie sans récurrence.....	38
Tableau16 : Survie globale.....	38
Tableau 17 : Les résultats de l'étude BCIRG 001	39
Tableau 18 : Etudes randomisées comparant chimiothérapie néo-adjuvante à une chimiothérapie adjuvante.....	42
Tableau 19 : Score de marquage et indication thérapeutique anti-Her2.....	54

Tableau 20 : Caracteristiques cliniques et histopathologiques des Patientes.....	64
Tableau 21 : Analyses de survie en fonction des facteurs pronostiques après chimiothérapie d'induction.....	66
Tableau 22 : Les facteurs pronostiques associés à la SG et la SSR par analyse de régression linéaire selon le model de Cox.....	72
Tableau 23 : Taille et stade cliniques en fonction des phénotypes.....	73
Tableau 24 : Réponse à la chimiothérapie néo-adjuvant en fonction du phénotype.....	74
Tableau 25 : Récidive et décès en fonction du type chirurgical après CTN.....	76
Tableau 26 : Récidive et décès en fonction du grade de tumeur après CTN.....	77
Tableau 27 : Récidive et décès en fonction du phénotype de tumeur après CTN.....	77

INTRODUCTION

Introduction

De par son incidence, le cancer du sein reste le cancer le plus fréquent de la femme et la première cause de mortalité par cancer dans le monde [1, 2]. En Algérie, d'après les Registres du cancer déjà établis, on assiste à une nette augmentation de l'incidence du cancer du sein, avec plus de 11000 nouveaux cas chaque année [3]. Les formes opérables et localement avancées sont prédominantes dans notre pays. Elles représentent plus de 75% des cas de cancer du sein. Par ailleurs, on assiste à un rajeunissement constant des femmes atteintes par le cancer du sein, avec un pic de fréquence avant l'âge de 50 ans [3].

Les femmes atteintes de cancer du sein peuvent espérer une survie prolongée et un grand nombre d'entre elles peuvent même entrevoir la guérison. A cet effet, la Chimiothérapie Néo-adjuvante (CTN) est utilisée dans le traitement des patientes présentant un cancer du sein opérable, admissible pour mastectomie, afin d'augmenter les chances de survie. Il s'avère donc utile d'associer chimiothérapie néo-adjuvante à un traitement local chirurgical. Plus récemment, cette stratégie a été élargie afin d'accroître le taux de conservation du sein [4, 5].

En Algérie, par manque de sensibilisation des femmes sur le cancer du sein, les cas sont tardivement diagnostiqués et pour la plus part, traités d'emblé par chirurgie radicale suivie par des traitements systémiques adjuvants. Les coûts et les risques élevés de morbidité associés aux traitements des cancers du sein avancés sont un important problème de santé publique.

De ce fait, et pour une meilleure prise en charge du cancer du sein, le traitement néo-adjuvant peut être considéré comme une alternative procurant ainsi des informations de réponse utilisée comme guide à d'éventuels traitements personnalisés. Sa prescription requiert l'identification des facteurs prédictifs et pronostiques de réponse à la chimiothérapie [6].

Selon le consensus de l'Institut National Français de santé sur les traitements adjuvants, les facteurs pronostiques retenus sont : le statut des ganglions lymphatiques axillaires, le type histologique de la tumeur et le grade pathologique standard [7]. La présence ou l'absence de ganglions lymphatiques axillaires infiltrés, représente le plus fort facteur pronostique dans le cancer du sein et le pronostic est inversement proportionnel au nombre de ganglions envahis [8-10]. Le système de grading le plus côté est la classification de Scarff Bloom Richardson (SBR) [11]. La Survie Sans Récidive (SSR) et la Survie Globale (SG) sont toutes deux médiocres chez les patientes avec des tumeurs peu différenciées (grades II et III) comparées avec celles ayant des tumeurs bien différenciées (grade I).

Par ailleurs, les études de la réponse des cancers à la chimiothérapie néo-adjuvante sont actuellement menées en fonction des sous-types moléculaires de tumeur du sein. Le statut des récepteurs (récepteur de l'œstrogène [ER] et récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 [Her2]) a conduit à une classification de sous-types de cancer du sein [12]. Chaque sous-type moléculaire représente une biologie de tumeur différente avec un comportement distinct dans la réponse au traitement, la récurrence et la survie [13-15]. En effet, il y a peu de compréhension autour de comment répondrait distinctement chaque sous-type moléculaire à la chimiothérapie néo-adjuvante et pour laquelle, il y aurait un effet bénéfique différentiel à celle-ci parmi les sous-types de cancer [16].

Cette étude vise à évaluer les réponses prédictives de survie chez des patientes atteintes de cancer du sein opérable, après traitement par chimiothérapie néo-adjuvante de routine au niveau du service d'oncologie du CHU de Sidi Bel Abbès. Nous avons essayé d'identifier les facteurs pronostiques associés à la survie globale et à la survie sans récurrence, chez des patientes traitées par Chimiothérapie Néoadjuvante et d'évaluer la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante en fonction des sous-types moléculaire de tumeur du sein.

Les objectifs assignés à ce travail sont de :

- Sélectionner les facteurs pronostiques (établis au service d'anatomopathologie) significativement associés à la SG et à la SSR des patientes après traitement par CTN ;
- Evaluer l'interactivité des facteurs pronostiques sélectionnés, sur la survie ;
- Analyser par stade et par sous-type moléculaire, les réponses de l'adénopathie, du grade tumoral, la récurrence et le décès ;
- Estimer le taux de conversion vers le traitement conservateur du sein (TCS) en fonction des sous types moléculaires ;
- Apprécier l'effet différentiel de la chimiothérapie néo-adjuvante sur chaque phénotype de tumeur.

I.1. Histoire naturelle du cancer du sein

Le cancer correspond à la multiplication anarchique de cellules anormales qui ont échappé aux mécanismes de contrôles cellulaires. De cette façon les cellules sont capables d'envahir le tissu sain en le détruisant puis de migrer à distance pour former des métastases.

Dans la cellule mammaire normale nous développerons l'aspect de la glande mammaire, qui est une glande tubuleuse ramifiée constituée de canaux galactophoriques principaux dont l'origine au mamelon est le fait de pores séparés. Ces canaux se ramifient progressivement dans le tissu fibro-adipeux environnant pour se terminer en lobules à capacité sécrétoire, mais dont le phénotype glandulaire n'est réellement présent qu'au moment de la grossesse et de la lactation (Fig.1). Ces structures, quelle que soit la nature canalaire ou lobulaire, sont limitées par une membrane basale tapissée par une couche discontinue de cellules myoépithéliales, assurant l'interface avec les cellules du stroma (tissu conjonctif, cellules endothéliales, cellules inflammatoires) et contractiles, matures et non proliférantes, et une couche continue de cellules épithéliales, de phénotype différent (Fig.2), de maturation variable et potentiellement proliférantes. Cet épithélium est caractérisé par sa plasticité, comme en témoignent les modifications morphologiques et physiologiques (liées aux influences hormonales estrogène, progestérone, prolactine) et à des facteurs de croissance EGF (epithelial growth factor) tout au long des périodes de la vie génitale, durant le cycle menstruel ou lors des éventuelles grossesses et lactations. La plasticité de cette glande tubuleuse épithéliale mammaire suppose la succession de phénomènes d'apoptose, prolifération, différenciation et maturation permettant un renouvellement des différents types de cellules mammaires, mais soumettant celles-ci à d'éventuels accidents lors de la division cellulaire. L'influence de ces facteurs hormonaux dans le remodelage cellulaire est illustrée par la fréquence des facteurs de risque liés aux différents épisodes de la vie génitale dans la cancérogenèse mammaire [19].

En 1994, Wellings et Alpers introduisaient le concept d'unité terminale ductulolobulaire [20], ou TDLU, correspondant à la terminaison des canaux galactophoriques et leur jonction avec les lobules. Cette jonction est caractérisée par la présence d'une cellule suprabasale, exprimant la cytokératine (ck) 19, qui est à l'origine des unités terminales ductulolobulaires [21] (culture cellulaire). Par ailleurs, des études en immunofluorescence grâce à l'aide de différentes ck et marqueurs des cellules myoépithéliales [22] ont montré la présence de cellules épithéliales luminales exprimant les ck de type luminal : ck 7, ck 8 et ck 18, et la présence de cellules épithéliales basales exprimant les ck de type basal : ck 5/6, ck 14, ck 17, moins nombreuses, associées aux cellules myoépithéliales plus périphériques exprimant aussi la ck 5/6 ainsi que l'actine musculaire lisse. La coexpression dans certaines cellules épithéliales de ck basales, ou de marqueurs myoépithéliaux et de ck luminales a permis d'évoquer la localisation au niveau du TDLU de cellules souches mammaires, permettant le renouvellement des différents types de cellules [23, 24].

L'existence de cellule souche normale est en effet probable au regard de la biologie de la glande. Ces progéniteurs vont être capables de donner naissance à toutes les cellules matures : épithéliales canalaire et lobulaires ainsi que myoépithéliales [25].

Figure 1 : Anatomie du sein [17].

Illustration de Laurence Canniccioni : Agence de la santé et des services sociaux de la Capitale-Nationale, 2014.

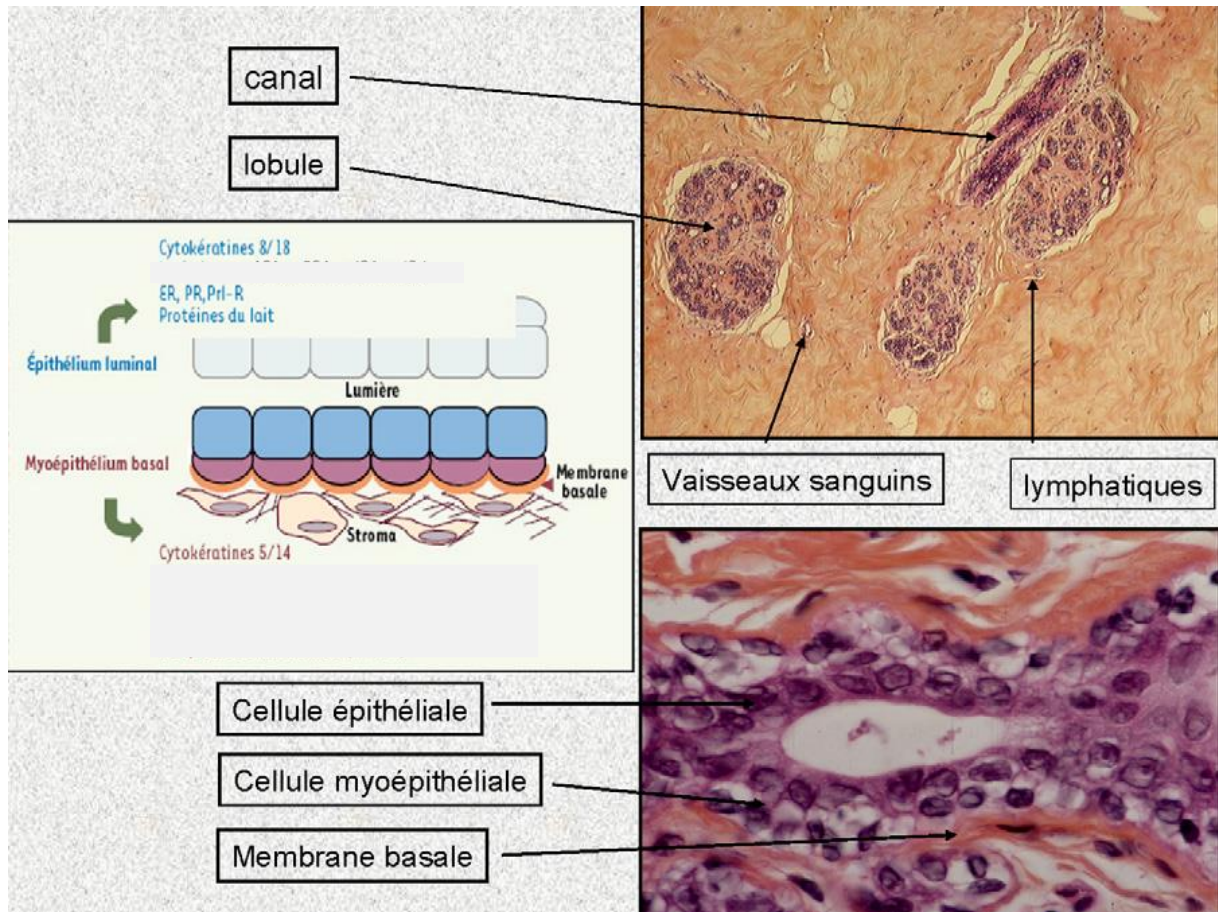


Figure 2 : Épithélium mammaire normal. Caractéristiques phénotypiques des cellules épithéliales et myoépithéliales mammaires normales [18].

Le cancer du sein est une maladie hétérogène où la transformation de la cellule normale passe par un processus progressif d'étapes successives faisant intervenir des mécanismes épigénétiques et une instabilité génétique [26-28]. L'aneuploïdie (anomalies du nombre des chromosomes) est un témoin de cette instabilité génétique et peut déréguler la transcription génique globale en initiant ou inhibant la tumorigenèse [29, 30]. L'accumulation de ces aberrations génomiques et épigénomiques favorise le développement du cancer du sein. Cela est démontré toutefois dans une entité rare mammaire : le carcinome sécrétoire juvénile, décrit chez la femme jeune et caractérisé par une translocation $t(12;15)(p13;q25)$ [31].

L'instabilité génétique a été confirmée par différentes techniques, au premier rang desquelles la cytogénétique. Les études de cytogénétique conventionnelle à partir de cellules métaphasiques (obtenues difficilement par culture) n'ont pas montré d'anomalies spécifiques du cancer du sein ou d'un type histologique (à l'exception de la translocation citée pour le carcinome sécrétoire juvénile ou le carcinome adénoïde kystique), mais la présence d'anomalies non spécifiques de ce type de cancer [32]. Ces anomalies sont :

_ le plus souvent des gains chromosomiques avec des polysomies +7, +8, +20 (2/3 de tumeurs sont hyperploïdes en cytométrie de flux);

_ des translocations récurrentes déséquilibrées;

_ des délétions subchromosomiques sur les chromosomes 1, 3 et 6, sans que des anomalies géniques spécifiques soient associées à ces modifications. Des études d'hybridation génomique comparative (CGH) ont confirmé la fréquence de gains de sous régions chromosomiques par mécanisme de polysomies ou amplifications. Quatre-vingt-dix

pour cent des tumeurs montrent des anomalies avec présence de cinq à sept modifications de chromosomes par tumeur. Ces anomalies peuvent intéresser tous les chromosomes, mais sont

récurrentes pour les gains 1q (50–55 %), 8q (60 %), 17q (25–30 %), 20q (20–25 %) avec présence de régions amplifiées : 1q31-q32, 8p12, 8q24, 11q13, 16p13, 17q12, 17q22-q24, 20q13 ou de régions délétées : pertes 1p, 6q, 8p, 11q23, 13q, 16q, 17p et 22q. Pour toutes ces anomalies, le gène intéressé n'est pas précisément connu et la région qui correspond parfois à des dizaines de mégabases suggère que plusieurs gènes sont en cause. Secondairement, l'utilisation de techniques complémentaires (Southern blot, FISH), couplées à la CGH, ont montré que ces gains correspondent à des oncogènes amplifiés [31, 32].

Dans les formes de mutations, le cancer du sein est représenté dans moins de 10 % des cas par des formes héréditaires, dont environ un tiers sont liées aux mutations germinales de BRCA1 et BRCA2. Les gènes responsables des formes héréditaires sont divisés en haut risque avec un risque relatif moyen de quatre : BRCA1, BRCA2, PTEN, TP53, LKB1/STK11 et CDH1, et en gènes à risque modéré ou bas risque : CHEK2, TGF β 1, CASP8 et ATM.

Toutefois, dans la plupart des familles, aucune mutation de gène prédisposant ne peut être mise en évidence (non BRCA1/2). Ces gènes contribuent, par les protéines fabriquées, aux mécanismes de réparation de l'ADN après cassure des doubles brins. Les mutations somatiques acquises peuvent être identiques aux mutations germinales, mais avec des fréquences très différentes (Fig. 3) [31]. Les tumeurs BRCA1 sont fréquemment associées à des mutations de P53 qui sont

différentes des mutations somatiques des tumeurs sporadiques. Ces résultats suggèrent que les tissus non tumoraux présentent un certain degré d'altérations génétiques qui prédisposent à la transformation néoplasique [32, 33].

Mutations germinales/somatiques Formes héréditaires du cancer du sein								
gène	BRCA1	BRCA2	CHEK2	TP53	PTEN	MLH MSH PSM	STK11	ATM
chr	17q12-21	13q12-13	?	17p12-21	17q23	?	17q12-21	11q21
% germ	20-40	10-30	<1 %	<1 %	<1 %	<1 %	<1 %	<1 %
nom				Li-Fraumeni	Cowden	HNPCC	Peutz-Jeghers	Ataxie-Telangiectasie
Trans	AD	AD	?	AD	AD	AD	AD	AR
% somat	<10	?	?	20-50	<1	<1	<1	<1

Figure 3 : Comparaison de la fréquence des mutations germinales et somatiques pour les gènes intéressés par les formes héréditaires de cancer du sein [31].

Certains gènes sont très rarement mutés dans les formes héréditaires, mais sont très fréquemment mutés dans les formes sporadiques de cancer du sein : TP53. (chr : chromosome ; germ : germinale ; nom : nom du syndrome lié à la mutation germinale ; Trans : transmission ; somat : somatique ; AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif).

En matière de croissance tumorale, il est très difficile de cerner avec exactitude ce qui se passe durant la phase préclinique. Les premiers modèles de croissance tumorale supposaient une croissance constante au fil du temps, une cinétique identique de la tumeur et de ses métastases.

L'étude des modèles murins et des lignées tumorales in vitro a permis de connaître les composants de la croissance tumorale selon :

- Le temps de division des cellules.
- Le pourcentage de cellules latentes et de cellules en cycle.
- Le taux de pertes cellulaires.

Les tumeurs à temps de doublement rapide n'auraient pas la même histoire naturelle que les tumeurs à temps de doublement lent.

En fait chaque cancer est composé de cellules prolifératives éventuellement responsables de la croissance tumorale rapide et également de cellules quiescentes.

Cette proportion de cellules au sein de la tumeur, peut varier au fil du temps, et d'autre part, les caractéristiques des cellules malignes diffèrent au sein de chaque tumeur en fonction du grade de différenciation, de l'expression des récepteurs hormonaux, de l'index de prolifération, de la ploïdie et de l'anomalie caryotypique [34].

L'angiogénèse est indispensable pour la croissance et la dissémination tumorale.

La néo-angiogénèse est la formation de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux préexistants. Ces nouveaux vaisseaux apparaissent sous forme de bourgeonnement à partir de capillaires, qui sont constitués d'une seule couche de cellules endothéliales reposant sur une membrane basale.

La caractéristique principale des tumeurs malignes est leur capacité à envahir localement et à produire des métastases à distance. Le processus métastatique résulte d'une série d'interaction entre les cellules tumorales et les cellules ou tissus de l'hôte, et commence par un envahissement local au niveau des cellules malignes, avec élaboration du stroma pour former la tumeur primitive.

Dès qu'une tumeur a atteint une taille de quelques millimètres de diamètre les besoins nutritionnels de ce nouveau tissu, rendent indispensable la formation de néo vaisseaux capillaires ou angiogénèse. Ainsi l'angiogénèse apparaît comme l'un des processus fondamentaux de la tumorigénèse.

Dès qu'une tumeur acquiert une vascularisation par le processus d'angiogénèse, elle se développe à une croissance quasi exponentielle. Ce processus représente un pré-requis essentiel dans la croissance tumorale et le développement des métastases.

I.2. Epidémiologie

I.2.1. Incidence

- **Dans le monde**

Avec 1,4 million de nouveaux cas diagnostiqués chaque année dans le monde, le cancer du sein est le premier cancer de la femme [1]. La variation de son incidence dans le monde est très importante, puisque les taux les plus élevés se retrouvent en Amérique du nord et les plus faibles en Asie [35]. En Europe, l’incidence du cancer du sein est de 80/100 000 habitants dans les pays du nord, et de 40 à 60 /100 000 habitants dans les pays du sud [36, 37].

En France, elle est de 70/100 000 habitants. Cette incidence est en augmentation, avec plus de 2,4% durant les vingt dernières années et une nette amélioration de la survie pour la même période [38]. Aux Etats unis, l’incidence est de 129,1/100 000 femmes, ce chiffre a augmenté de 0,3% entre 1987 et 2002. Le cancer du sein représente 31% de l’ensemble des cancers dans ce pays [39, 40]. Au Japon, l’incidence est de 31,4 /100 000 femmes [41] (Fig 4).

- **En Algérie**

Actuellement, le cancer du sein occupe la première place des cancers chez la femme. Des proportions épidémiques inquiétantes estimées à 11000 nouveaux cas sont révélées par l’enquête nationale du comité du cancer (2014) [3].

Les cancers du sein (40,45%) et du col de l’utérus (12,5%) totalisent, à eux deux, 52,95% de tous les cancers féminins. (Fig 5) [3]. Les résultats des registres du cancer du sein en Algérie montrent que la fréquence du cancer du sein à Oran, est de 41,1% sur l’ensemble des cancers [42 - 45], et 32,5% dans la wilaya de Sidi bel Abbès, celle de Tlemcen étant de 27,9%. (Tableau 1).

Tableau 1 : Les incidences standardisées et fréquences du cancer du sein

en Algérie [42 - 45]

Wilaya	Taux standardisé/100 000 habitants	Fréquence (%)
Alger	44,5	55,8
Oran	26,8	41,1
Relizane	7,6	36,5
Mostaganem	17	32,6
Sidi Bel Abbès	-	32,5
Saida	31	28,6
Sétif	47,26	27,9
Tlemcen	15,3	27,9

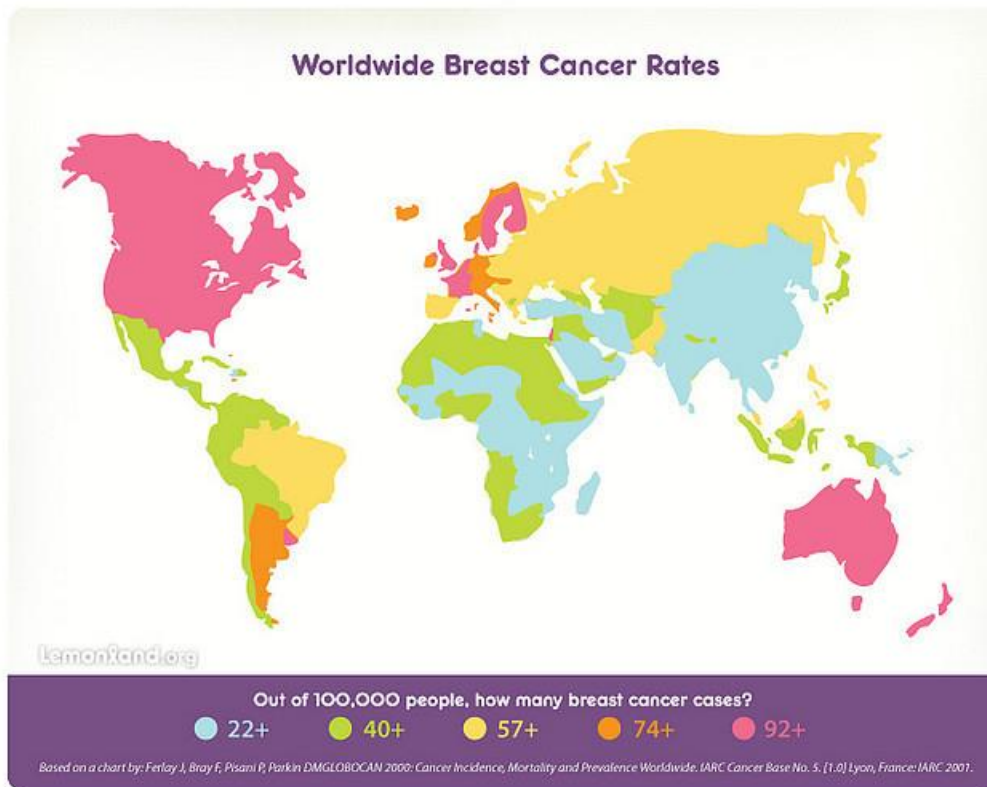


Figure 4 : Répartition des taux du cancer du sein dans le monde [35]

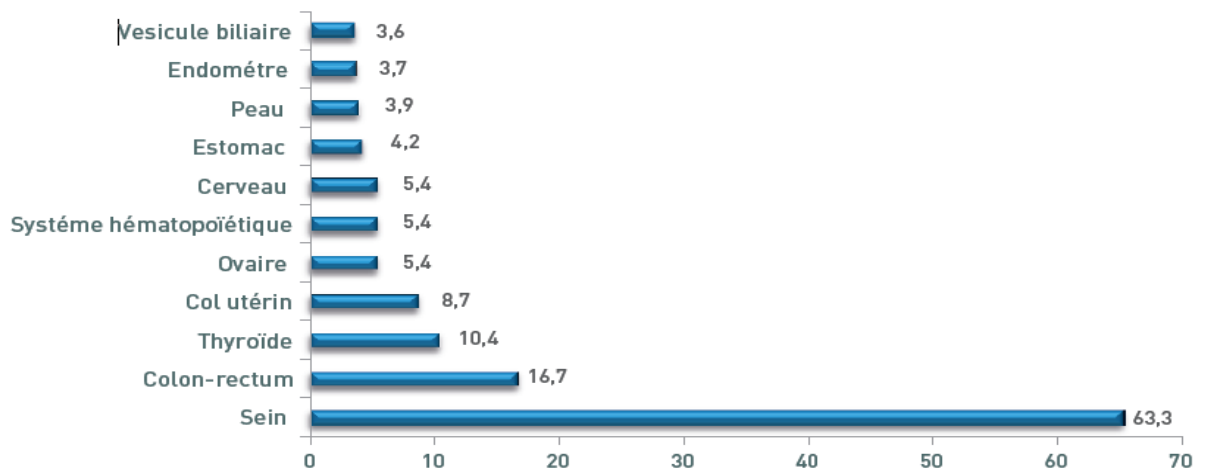


Figure 5 : Formes des cancers les plus fréquents chez la femme en Algérie selon l'enquête nationale du comité du cancer (2014) [3].

I.2.2. Mortalité

- **Dans le monde**

Dans le monde, le taux de décès par cancer du sein est estimé à 564380 décès par an [47]. En France, quelques 11600 décès ont été enregistrés en 2000 [36]. Aux Etats unis la mortalité par cancer du sein est estimée à 41430 cas entre l'année 2000 et l'année 2003 [48]. Au Japon le taux de mortalité est 7,7/100 000 habitants par an [41].

- **En Algérie**

Très peu de données concernant la mortalité par cancer du sein sont publiées. Cependant, sa forte progression prend des proportions épidémiques inquiétantes avec une augmentation de 500 nouveaux cas par an (Fig. 6) [3].

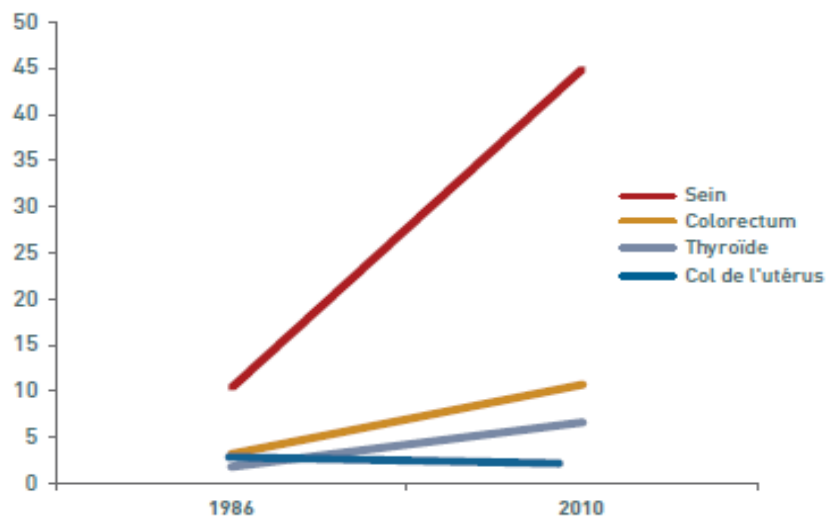


Figure 6 : Evolution du cancer du sein comparé aux autres cancers de la femme en Algérie [3]

I.2.3. Age

- **Dans le monde**

Aux Etats unis, 10% des cancers du sein surviennent avant 45 ans, 50% entre 45 et 65 ans, et 20% entre 65 et 74 ans tandis que 20% surviennent après 75 ans [40].

En France, le cancer du sein est rare avant 35 ans l'âge moyen étant de 61 ans, 75% des cas surviennent après la ménopause [36].

- **En Algérie**

L'âge moyen de survenue d'un cancer du sein est de $48,5 \pm 0,6$ ans chez la femme et de $59,8 \pm 5,9$ ans chez l'homme selon le registre du cancer de la région Oran [42 - 44].

Dans la wilaya de Sidi Bel Abbès, l'incidence annuelle des cancers du sein est croissante, elle se situe en première place des cancers de la femme, dont la population à risque a un âge compris entre 40 et 49 ans, avec prédominance des carcinomes canaux infiltrants (registre des cancers Sidi Bel Abbès, 2008).

I.2.4. Sexe

Selon le registre du cancer d'Oran, le sexe ratio est de 0,03 pour cette région d'Algérie [43, 44]. Par contre en France, le cancer du sein touche une femme sur 11 et 1 homme sur 2000 [36, 39].

I.3. Facteurs de risque

I.3.1. Facteurs de risque hormonaux

I.3.1.1. Facteurs de risque hormonaux endogènes

Ces facteurs sont liés à « la vie génitale » de la femme telle que l'âge à la ménarche, à la ménopause et les cycles menstruels qui conditionnent une exposition de longue durée aux œstrogènes endogènes ou à une production plus abondantes d'œstrogènes [36, 39].

Les facteurs hormonaux endogènes sont également liés à « la reproduction » telle que :

- Age à la première grossesse

Le risque de cancer du sein chez les femmes qui ont une première grossesse après 30 ans est multiplié par deux par rapport aux femmes qui ont eu leur premier enfant avant l'âge de 20 ans. Les risques les plus élevés sont observés chez les nullipares et les femmes qui ont eu leur premier enfant tardivement [38].

- Parité

Le cancer du sein est plus fréquent parmi les femmes nullipares et moins fréquent parmi les femmes multipares. La nulliparité multiplie par un coefficient compris entre 1,2 et 1,7 le risque de cancer mammaire. A cet excès de risque, sont plus particulièrement exposées les femmes âgées de 40 à 45 ans donc en période de pré ménopause [38].

- Allaitement

La diminution du risque du cancer du sein associé à l'allaitement a été mise en évidence depuis plus de 40 ans. Cependant, les études les plus récentes tendent à démontrer que la durée de l'allaitement et la précocité de la première période d'allaitement ont un rôle propre sur la réduction du risque de cancer du sein chez les femmes non ménopausées [38].

I.3.1.2. Facteurs de risque hormonaux exogènes

La prise de contraception orale dans la grande majorité des enquêtes n'a pas mis en évidence de relation significative entre l'utilisation d'un contraceptif oral et l'apparition d'un cancer du sein [36, 39].

Cependant, le Traitement Substitutif Hormonal (TSH) conduit à un risque du cancer du sein qui s'accroît pour une durée de traitement de 5 ans, de 10 ans et de 15 ans pour respectivement 2 cas, 6 cas et 12 cas pour mille. Le risque relatif est donc doublé chez les femmes utilisant une association d'œstro-progestatifs, tandis que son évolution ne sera que de 30% chez les femmes bénéficiant de traitement oestrogénique seul [36].

I.3.2. Facteurs de risque génétiques

Les formes familiales représentent 5 à 10% des cancers du sein, cette prédisposition génétique se caractérise par un risque élevé de cancer du sein et qui est multiplié par un facteur 8 à 10 par rapport à celui de la population générale.

On reconnaît au moins 3 principaux types de syndromes familiaux de cancer du sein :

- Des familles où l'atteinte mammaire représente le site spécifique.
- L'association de cancer du sein au cancer de l'ovaire.
- Des syndromes de cancers familiaux de sites variés, parmi lesquels le syndrome de Lynch de type II et le syndrome de Li et Fraumeni [37]. Les principaux facteurs de risque de cancers du sein sont résumés dans le Tableau 2.

D'autres facteurs génétiques comme certains polymorphismes enzymatiques qui altèrent le métabolisme des hormones stéroïdes, ont été isolés comme facteurs de risques.

I.3.4. Facteurs liés aux habitudes de vie et de nutrition

I.3.4.1. Obésité

L'obésité après la ménopause augmenterait le risque de cancer du sein de 50%, de ce fait, la conversion périphérique des androgènes, surtout celle de l'androstènedione, dans le tissu adipeux, reste la principale source d'œstrogènes après la ménopause [36, 37].

I.3.4.2. Alimentation

Le risque relatif au cancer du sein est augmenté par une consommation élevée de lipides alimentaires. Cette augmentation ne concerne que les femmes ménopausées pour lesquelles une consommation importante de lipides et un apport calorique élevé sont significativement associés à un excès de risque de 30 à 40% [36, 37].

I.3.4.3. Alcool

La consommation d'alcool est aussi un facteur de risque même s'il reste faible, avec néanmoins une augmentation du risque de l'ordre de 10% par 10g d'alcool [39].

I.3.4.4. Tabac

Concernant le tabagisme Il n'a pas été démontré que cela augmenterait le risque de cancer du sein [36, 37].

Tableau 2 : Résumé des principaux facteurs de risque de cancers du sein

Facteurs de risque	Risque relatif
Age \geq 50 ans	> 4
Age au 1 ^{er} enfant \geq 30 ans	2 – 4
Age aux 1ere règles < 13 ans	1,5
Age à la ménopause \geq 55 ans	2,5
Cancer du sein bilatéral, avant la ménopause, familial	>4
Cancer du sein, de l'ovaire chez la mère, sœur ou tante	2 – 4
Maladie fibrokystique du sein	2 – 4
Irradiation thoracique	2 – 4

I.4. Anatomopathologie des lésions mammaires

I.4.1. Introduction

L'étude anatomopathologique se fait soit sur des prélèvements biopsiques de la tumeur soit sur la pièce opératoire de tumorectomie ou de mastectomie ; l'examen histologique peut se faire en extemporané pour confirmer le diagnostic de malignité.

L'étude anatomopathologique fourni aux cliniciens un certain nombre de renseignements qui les guideront dans le traitement ultérieur en prévision de l'évolution de la maladie.

I.4.2. Macroscopie

L'aspect macroscopique de la tumeur mammaire peut se présenter sous différentes formes : stellaire, nodule, squirrhe ou de vermiottes.

I.4.3. Microscopie

La classification histologique recommandée, est celle de l'OMS de 1981. Les carcinomes naissent du revêtement épithélial des canaux des galactophores ou des lobules glandulaires. Ils représentent environ 90 à 95% des cancers mammaires [49].

I.4.3.1. Carcinomes infiltrants

On distingue deux groupes :

- Carcinomes canalaire infiltrants (CCI)

Le carcinome canalaire infiltrant est la forme la plus fréquente dans le cancer du sein. Il représente également 80% des carcinomes infiltrants. Les aspects macroscopiques et microscopiques sont variables. Il peut être bien différencié, moyennement différencié, voire indifférencié.

- Carcinomes lobulaires infiltrants (CLI)

Ils représentent 5 à 15% des carcinomes infiltrants, avec tumeur infiltrante formée de cellule irrégulières ressemblant à celles des carcinomes lobulaires in situ et ayant en général un faible taux de mitoses ; associés dans 70% des cas à des carcinomes lobulaires in situ.

Ils surviennent en général chez la femme jeune. Dans le pronostic il n'est pas démontré de différence dans la survie globale entre le carcinome lobulaire infiltrant et le carcinome canalaire infiltrant.

- Carcinome colloïde ou mucineux

Il représente 1% des carcinomes infiltrants, et apparait plutôt chez les femmes âgées. Il associe des formes glandulaires, et de larges flaques de mucus extracellulaire. La cellularité est importante à préciser car elle représente un facteur de mauvais pronostic.

- Carcinome médullaire

Il fait partie des carcinomes à stroma amyloïde, à activité mitotique intense avec de nombreux remaniements nécrotico-hémorragiques. Le carcinome médullaire typique est de bon pronostic.

- Carcinome tubuleux :

Le carcinome tubuleux, très indifférencié, est rare (1,2% seulement). Son diagnostic est posé si la composante tubuleuse occupe plus de 75% de la surface tumorale. Son pronostic est alors relativement bon.

- Autres formes

On distingue parmi les formes rares, le Carcinome papillaire (0,3%), le Carcinome adénoïde kystique ou cylindrome (0,4%), ainsi que les formes métaplasiques, les carcinoïdes et les histiocytoïdes.

I.4.3.2. Carcinomes non infiltrants ou in situ

Ils se définissent comme une prolifération de cellules épithéliales des canaux galactophores sans dissémination décelable dans le tissu conjonctif voisin. Ce sont des formes à pronostic hautement favorable qui ne suivent pas la classification histopronostique de Scarff Bloom Richardson.

I.4.3.2.1. Carcinomes canalaire in situ

Ils représentent 3 à 5% de tous les cancers mammaires, ce sont des proliférations malignes développées à partir des cellules épithéliales des canaux galactophores sans dissémination optiquement décelable dans le tissu conjonctif voisin.

I.4.3.2.2. Carcinomes lobulaires in situ

Ils intéressent les canalicules intra lobulaires qui sont comblés et distendus par une prolifération de cellules peu jointives sans envahissement du tissu conjonctif voisin.

I.4.3.3.- Maladie de Paget

Celle ci représente 2% des cancers du sein, et se présente comme une lésion eczématiforme du mamelon, c'est une lésion dans laquelle de grandes cellules atypiques colonisent le revêtement épidermoïde du mamelon, contenant de la mucine et rarement de la mélanine

I.4.4. Grade histopronostique

Le grading le plus utilisé est celui de Scarff Bloom Richardson (SBR), le grade SBR comprend trois niveaux I II III, obtenu par l'addition de trois critères ; l'architecture, les atypies cytonucléaires et le nombre de mitoses. Les trois critères sont cotés entre 1, 2 et 3.

Architecture	Atypies cytonucléaires	Nombre de mitoses
Partout = 1	Faible = 1	< 1 = 1
Parfois = 2	Modéré = 2	2 = 2
Nulle part = 3	Partout intense = 3	≥ 3 = 3

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

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

Le grade SBR est réalisé sur tous les types histologiques de cancer infiltrant sauf le carcinome médullaire [50].

I.4.5. Dosage des récepteurs hormonaux

On distingue deux types de récepteurs hormonaux : récepteurs d'œstrogènes et récepteurs de progestérone.

Trois techniques sont disponibles pour le dosage de ces récepteurs :

-La méthode biochimique (charbon dextran) : elle utilise l'œstradiol et la progestérone marqués. Les résultats sont exprimés en femtomoles par mg de protéines, cette technique est fiable et reproductible, mais il s'agit d'une technique qui nécessite au moins 100 mg de tissus. Le seuil de positivité est de 10 fmoles/mg de protéine

-Les techniques immuno-enzymatiques : elles permettent la reconnaissance par anticorps monoclonaux des récepteurs d'œstradiol et de progestérone. Cette méthode permet des dosages à partir de 20 à 30 mg de tissu et les résultats sont exprimés en fmoles/ mg de protéines.

-La technique immuno-histochimique : permet une analyse qualitative sur coupe de paraffine. Le seuil de positivité est fixé à au moins 10% de cellules marquées [50].

I.4.6. Oncogène HER2 :

Son apparition date de 1985, à cette période plusieurs équipes ont isolé indépendamment le même oncogène, appelé HER 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2). Il est localisé sur le bras long du chromosome 17.

Le statut HER2 est déterminé par la technique immuno-histochimique (IHC) qui est fiable et rapide. Par contre, pour les cas dont l'expression est d'intensité intermédiaire et dont le pourcentage de cellules marquées est supérieur à 30%, une vérification par la technique FISH (technique d'hybridation in situ en fluorescence de l'ADN tumoral) est justifiée [51bis]. Actuellement les recommandations de ASCO (2013) fixe le seuil de positivité à 10% de cellules marquées et à moins de 10% pour les cas équivoques [52bis].

I.4.7. Extension

L'extension peut être de nature locorégionale, elle se fait à partir du tissu glandulaire vers le revêtement cutané, le muscle grand pectoral et le mamelon.

D'autre forme d'extension : ganglionnaire, se pratique au niveau des ganglions de la chaîne axillaire selon les trois étages de Berg, l'extension vers la chaîne mammaire interne se fait par continuité, les ganglions sus-claviculaires sont envahis en dernier.

En fin, l'extension à distance se fait essentiellement par voie hématogène vers l'os, le poumon, la plèvre et le foie.

I.5. Classification TNM

La classification TNM (Tumor - Node - Metastasis) de l'IUCC (union internationale de lutte contre le cancer) 2009, s'applique uniquement aux carcinomes. En cas de tumeurs multiples dans le même sein, c'est la tumeur ayant la classification T la plus importante qui sera retenue. Les cancers bilatéraux simultanés seront codifiés séparément pour permettre une codification par type histologique [56, 57]. [Annexe 1]

La classification IUCC distingue les tumeurs avancées en plusieurs situations :

T3 : Tumeur ≥ 5 cm dans sa plus grande taille

T4 : Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau

T4a : Extension à la paroi thoracique

T4b : Œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération cutanée du sein ou de nodules de perméation cutanés limités au même sein

T4c : T4a + T4b

T4d : Carcinome inflammatoire [57].

La classification clinique TNM de l'IUCC de 2009 est actuellement le standard. Cette classification peut donner lieu à des groupements par stades, utilisés notamment aux États-Unis (American Joint Committee on Cancer : AJCC). [Annexe 2]

Le cancer du sein localement avancé regroupe les tumeurs dans les stades suivants :

-Stade IIb : T₃ N₀

-Stade IIIa : T₀N₂ - T₁N₂ - T₂N₂ - T₃N₁ - T₃N₂

-Stade IIIb : T₄N₀ - T₄N₁ - T₄N₂

-Stade IIIc : T₁N₃ - T₂N₃ - T₃N₃

I.6. Nouvelles classifications moléculaires du cancer du sein

I.6.1. Définitions et taxonomie

De récentes études de profils d'expression génique réalisées à partir de puces à ADN, proposent une nouvelle taxonomie des tumeurs mammaires qui établit cinq génotypes tumoraux de base. Les tumeurs luminales expriment le gène récepteur oestrogénique et les gènes qu'il régule ou

ceux co-exprimés (GATA3 par exemple). Elles sont classées en deux catégories A et B, qui diffèrent par une prolifération plus faible pour les luminales A [51 - 53].

Deux autres génotypes comprennent le profil HER2+ dont les tumeurs surexpriment l'oncogène HER2 et les gènes liés plus ou moins récepteurs à l'œstrogène et récepteurs à la progestérone, et le phénotype basal-like [51, 52]. Les carcinomes de phénotype basal-like sont « triple négatifs » c'est-à-dire qu'ils n'expriment ni les récepteurs à l'œstrogène ni les récepteurs à la progestérone, ni l'oncogène HER2 limitant ainsi les ressources thérapeutiques. Enfin, le cinquième phénotype, est celui des tumeurs dites « normal-like » parce qu'il est artefactuel et provient de la contamination des échantillons tumoraux par les tissus mammaires normaux, il n'est donc pas utilisé en clinique [54].

La classification en luminal A ou B ne tient pas compte des récepteurs à la progestérone. Les principales caractéristiques clinico-pathologiques des tumeurs malignes mammaires selon leur profil d'expression moléculaire ont été reprises dans une récente revue générale de Bourgier et al. [67] (Tableau 3).

Tableau 3 : Principales caractéristiques clinico-pathologiques des tumeurs malignes mammaires selon leur profil d'expression moléculaire [68, 69].

Statut Her2	Her2 non exprimé	Her2 non exprimé	Her2 exprimé	Her2 exprimé
Statuts RE et prolifération	RE non exprimés	RE exprimés Prolifération faible ^a	RE exprimés Prolifération forte ^a	RE non exprimés
Dénomination du cancer mammaire	Triple-négatif	Luminal A	Luminal B	Surexprimant Her2
Tumeur de plus de 2 cm (%)	75	53	69	74
Envahissement ganglionnaire axillaire (%)	40	52	65	66
Grade histopronostique (%)	84	19	53	74
Her2 exprimé ([%] ; immunohistochimie)	10	12	20	100
RE exprimés ([%] ; immunohistochimie)	12	96	97	46

RE : récepteurs d'estrogène.

a: évalué par le Ki67 (antigène nucléaire exprimé au cours du cycle cellulaire).

Ces signatures peuvent être facilement reproduites par immunohistochimie (IHC) suggérant la robustesse de cette classification.

Cette nouvelle taxonomie confirme l'hétérogénéité du cancer du sein. Elle montre l'importance du statut hormonal, confirmant que les tumeurs à récepteurs oestrogénique positifs et négatifs sont des pathologies biologiquement différentes. De plus, ces profils moléculaires sont stables de par la progression tumorale puisqu'ils sont identiques du stade *in situ* au stade métastatique [70].

Grossièrement dans la classification de Pérou et Sorlie [51], les tumeurs se répartissent en deux grandes catégories selon le grade SBR :

-Les tumeurs hormono-sensibles sont majoritairement des tumeurs bas grade et ont en commun de nombreuses caractéristiques de bon pronostic. Elles englobent les luminales et une partie des HER2.

-À l'inverse, les tumeurs à récepteurs négatifs sont généralement des tumeurs de haut grade, indifférenciées et proliférantes, associées à un pronostic sévère et l'expression de gènes communs spécifiques (englobant les basal-like et une grande partie des HER2) [51, 52, 55].

I.6.2. Classification moléculaire dans le pronostic local et locorégional

Actuellement, sur la base de données publiées récemment, il apparaît difficile de ne pas tenir compte de ces nouvelles classifications dans la discrimination des patientes au plan pronostique au même titre que la prédiction de la réponse à un traitement ou encore plus généralement à une stratégie thérapeutique [71]. Dans une étude menée par Nguyen et al. [72], avec une durée médiane de suivi de 70 mois, les taux de rechute étaient, respectivement de 0,8, 1,5, 8,4 et 7,1% pour les lésions classées en luminal A (des récepteurs hormonaux ; un statut HER2-), luminal B (des récepteurs hormonaux ; un statut HER2+), HER2+ (pas de récepteurs hormonaux ; un statut HER2+) et triple négatives (pas de récepteurs hormonaux ; un statut HER2-). Dans une autre étude où le traitement locorégional a été également considéré comme optimal, l'impact de la nouvelle classification moléculaire sur la rechute locale et la survie a été retrouvé pour tout les sous-types moléculaires [73].

Dans la série de Dent et al. [74], incluant des patientes traitées par chirurgie conservatrice et des mastectomies totales, le taux de rechute locale était de 12% quel que soit le sous-type moléculaire. Le point important rapporté par ce travail concernait le délai de rechute des lésions « triple négatives » qui était plus court (2,8 ans) que pour les autres types (4,2 ans ; $p = 0,02$) [74] [7], aussi, des résultats plus récents ont conduit vers les mêmes conclusions [71]. L'analyse critique des données actuellement disponibles met en évidence la difficulté d'interprétation des résultats du fait de l'hétérogénéité des séries en termes de la période de traitement considérée (et des pratiques thérapeutiques associées) et de la qualité du traitement locorégional. Cette hétérogénéité est responsable, au moins en partie, des différences en terme de taux de rechute.

Malgré des résultats contradictoires, un certain nombre suggèrent un risque accru de rechute locorégionale pour les sous-types HER2+, triple négatif et luminal B. La quasi-totalité des études s'accordent sur le pronostic très favorable des cancers luminaux A [75-89]. Ces différentes séries ont été reprises dans une récente revue de la littérature qui confirme ces tendances [90].

I.7. Facteurs Pronostiques

Les facteurs pronostiques permettent de définir au sein d'une population de malades, celles qui ont une grande probabilité de récurrence, ou bien de décès, par rapport à la population générale. Approximativement 20 à 30% des patientes présentent un cancer du sein précoce sans envahissement ganglionnaire, et 80% ont un envahissement ganglionnaire et voient leur maladie évoluer inexorablement vers le stade métastatique. Moins de 10% de ces patientes présentent des signes d'un cancer d'emblée métastatique au moment de leur premier traitement. La plupart des rechutes surviennent dans les 5 premières années.

I.7.1. Facteurs pronostiques classiques

I.7.1.1. Taille tumorale

Le risque de rechute est fortement corrélé à la taille tumorale qu'elle soit clinique ou histologique. Le taux de survie à 5 ans passe quant à lui de 65% pour des tumeurs comprises entre 5 et 10 cm à 16% pour des tumeurs de plus de 10 cm [58, 59] (Tableau 4).

I.7.1.2. Atteinte ganglionnaire

C'est le paramètre le plus puissant du pronostic. Le recueil de données se fait soit par un curage axillaire, soit par la technique du ganglion sentinelle. Il faut au moins dix ganglions examinés ou un ganglion sentinelle bien repéré pour que l'absence d'envahissement soit retenue.

En effet, 30% des patientes N0 ont une atteinte histologique, et environ 20% des N1 ne sont pas envahis histologiquement [59].

Tableau 4 : Corrélation entre la taille tumorale et la survenue de métastases [60]

Taille tumorale (cm)	Estimation de la survenue annuelle des métastases (%)	
	1 à 2,5	2,5
2,5 à 3,5	5	
3,5 à 4,5	7	
4,5	9	
5,5	12	
6,6 à 7,5	15	
7,5 à 8,5	15	
≥ 8,5	22	

Le taux de survie à 10 ans est fortement corrélé suivant le degré d’envahissement. Plus la taille tumorale augmente plus l’envahissement ganglionnaire est fréquent, pour T1 : 30% N+, pour T2 : 50% N+ et pour T3 : 70% N+ [50]. Il faut savoir que la majorité des cancers localement avancés ont un envahissement ganglionnaire. Le pronostic des patientes sans envahissement ganglionnaire est plus favorable que pour celles qui ont un envahissement ganglionnaire (Tableaux 5, 6).

Tableau 5 : Corrélation entre la taille ganglionnaire et la survenue de métastases [61]

Atteinte ganglionnaire	Survie sans rechute (%)		Survie globale (%)	
	5 ans	10 ans	5 ans	10 ans
Ganglions non envahis (N-)	80 – 85	73	83%	65-80

Ganglions envahis (N+)	60	62	65	25-80
1-3 (N+)	50- 60	35-40	60-70	38-63
4-10 (N+)	30-44	15-20	52	13-42
≥ 10 (N+)	25-40	15	35	29

Tableaux 6 : Survie à 5 et 10 ans des patientes traitées par mastectomie en fonction de l’envahissement ganglionnaire [59]

Atteinte ganglionnaire	Survie sans rechute (%)		Survie globale (%)	
	5 ans	10 ans	5 ans	10 ans
N-	80 – 85	73	83	65 – 80
N+	60	-	65	25 – 48
1 – 3 N+	50 – 60	35 – 40	60 – 70	38 – 63
4 – 10 N+	30 – 44	15 – 20	52	13 – 42
≥ 10 N+	25 – 40	15	35	29

I.7.1.3. Signes inflammatoires

Le cancer du sein inflammatoire a un pronostic péjoratif présentant un problème de diffusion métastatique. Le taux de survie à 5 ans est de 5% à ce stade [52].

I.7.1.4. Age

L’âge de moins de 35 ans est un facteur de pronostic défavorable indépendamment des autres facteurs [50].

I.7.1.5. Grade histopronostique

Le pronostic est plus défavorable du grade I au grade III. Par contre le taux de survie sans métastase passe de 80% à 10 ans, pour les tumeurs de grade I et à 75% pour les tumeurs de grade III [62].

I.7.1.6. Envahissement des marges d’exérèse

L’envahissement des marges d’exérèse est un facteur de récurrence locale [62].

I.7.1.7. Embolie vasculaire

L’existence d’envahissement vasculaire lymphatique ou sanguin péri tumoral est toujours liée à un risque élevé de métastases [62].

I.7.1.8. Récepteurs hormonaux

Les récepteurs hormonaux sont des facteurs prédictifs de survie et d'hormonosensibilité. Les tumeurs à récepteurs (œstrogène et progestérone) positifs sont de bon pronostic. Ce qui porte la différence de survie entre les patientes récepteurs positifs et récepteurs négatifs à 15 %. Dans la grande majorité des cas, cette valeur pronostique disparaît au bout de 10 années [63].

Selon certains auteurs, les récepteurs à la progestérone pourraient bien avoir une valeur pronostique plus forte que les récepteurs à l'œstrogène sur la survie sans métastases et /ou la survie globale (Tableaux 7, 8, 9).

Tableau 7 : Valeur pronostique des récepteurs à l'œstrogène pour les cancers du sein N0 [63]

Etudes	Nbre		SSR (%)			SG (%)		
	RE+	RE -	RE+	RE-	P	RE+	RE-	P
Fisher 1988	525	300	74	66	<0,01	92	82	<0,01
Benner 1988	1422	606	76	67	<0,01	84	75	<0,01

RE : récepteurs à l'œstrogène, RP : récepteurs à la progestérone, SSR : survie sans récidives, SG : survie globale

Tableau 8 : Valeur pronostique des récepteurs à la progestérone (RP) [51]

Etudes	Nbre		SSR (%)			SG (%)		
	RP+	RP-	RP+	RP-	P	RP+	RP-	P
Fisher 1988	387	318	74	68	NS	91	83	<0,01
Pichon 1996	1218	948	77	67	0,01	77	67	0,004

RE : récepteurs à l'œstrogène, RP : récepteurs à la progestérone, SSR : survie sans récidives, SG : survie globale

Tableau 9: Valeur pronostique de la combinaison des récepteurs à l'œstrogène et à la

	Récepteurs	Nbre	SSR (%)	SG (%)
Fisher et col (1988) à 5 ans	RE+ RP+	331	73	91
	RE- RP-	199	64	77
Pichon et col	RE+ RP+	922	66	77
N- et N+	RE- RP-	340	56	62

progestérone (RE et RP) [63]

RE : récepteurs à l'œstrogène, RP : récepteurs à la progestérone, SSR : survie sans récidives, SG : survie globale

La détermination du statut hormonal est une attitude standard, non pas pour l'information pronostique avérée, qui est faible et limitée dans le temps, mais pour la valeur prédictive d'une réponse au traitement hormonal lorsqu'au moins l'un des récepteur est présent.

I.7.2. Facteurs pronostiques biologiques

I.7.2.1. Marqueurs de prolifération

L'étude de la proportion de cellules en phase S (cytométrie en flux), la mesure de la qualité d'ADN dans les cellules (reflet de la ploïdie) sont peu utilisées en raison de leurs difficultés de mise en œuvre et des problèmes de standardisation. Les tumeurs aneuploïdes sont de moins bon pronostic que les tumeurs diploïdes [50, 64].

I.7.2.3. Anti- oncogène P53

Des mutations des oncogènes ont été identifiées dans un tiers des carcinomes mammaires. Des réponses différentes aux traitements pourraient exister selon le type de mutation, mais il n'existe pas de consensus sur la ou les techniques d'utilisation [50, 64].

I.7.2.4. Oncogène: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 ou c-erbB2 neu ou HER2

Vingt à 30% des cancers du sein surexpriment l'onco-protéine HER2. Chez les patientes N- sa valeur pronostique reste toutefois controversée. En revanche chez les patientes N+, la majorité des

études ont démontré une corrélation significative entre l'HER2 et la diminution de la survie sans rechute ainsi que la survie globale. La valeur indiscutable de l'HER2 est de prédire la réponse à une thérapie ciblée [65, 66].

I.7.2.5.-Antigène Ki 67

Cet antigène est présent dans les cellules engagées dans le cycle cellulaire (phase G1, S, G2, et M). Il est absent dans les cellules quiescentes (G0). Il est reconnu par l'anticorps (Ac) Ki 67. Plusieurs études ont montré une corrélation entre l'expression de Ki 67 et différents facteurs pronostiques en particulier en phase S. Ses valeurs vont de 5 à 25% [64].

I.7.2.6. Angiogénèse

La principale protéine angiogène VEGF représente une cible thérapeutique particulière. Son blocage permet d'induire l'apoptose des cellules tumorales directement ou indirectement, en augmentant la sensibilité des cellules aux thérapies hormonales et/ou aux thérapies ciblées [64].

I.7.3. Facteurs prédictifs de la récurrence locale

Les facteurs prédictifs de la récurrence locale après traitement chirurgical peuvent être présentés de façon schématisée avec un poids pronostique variable [64] (Tableau 10).

Tableau 10 : Les facteurs prédictifs de la récurrence locale [50, 64]

Type	Pronostic
Facteurs cliniques	
L'âge jeune (< 35 ou 40 ans)	+++
La pré-ménopause	++
La taille tumorale	±
Le volume du sein	±
Facteurs histologiques	
Grade élevé	+++
Embolie vasculaire	+++
Taille tumorale microscopique	±
Traitement inadapté	+++

II.1. Chirurgie

La chirurgie a longtemps représenté le traitement quasi exclusif des cancers du sein. De nos jours, elle garde une place essentielle parmi les autres méthodes de traitement. Elle assure une meilleure connaissance de la maladie.

II.1.1. Différentes méthodes chirurgicales dans le cancer du sein

-Chirurgie radicale

- Opération de Halsted (Halsted 1907)
- Chirurgie supra-radical (1963)
- Opération Halsted avec en plus un évidement mammaire interne
- Mastectomie radicale modifiée : Patey 1948, Madden 1972 [91 - 93].

- Traitements conservateurs classiques

- Quadrantectomie avec évidement. (Vernes 1986)
- Tumorectomie avec évidement [94].

- Autres interventions

- Mastectomie sans évidement avec radiothérapie [95].
- Tumorectomie sans évidement. (Crile 1971)
- Tumorectomie avec prélèvement du ganglion sentinelle [96 - 98].

II.1.2. Place de la chirurgie radicale secondaire

Dans le cas de tumeurs de plus de 4 centimètres, la mastectomie s'impose après l'échec d'un traitement de réduction tumorale par chimiothérapie première. Une régression tumorale est obtenue dans 60 à 80% des cas et permet une intervention conservatrice au moins deux fois sur trois. Dans les autres cas, une mastectomie est indiquée [99].

La place de la mastectomie totale dans le traitement d'un cancer du sein inflammatoire après rémission complète obtenue par une chimiothérapie première est toujours discutée [99].

En effet, dans les cancers du sein inflammatoires, pour certains auteurs, la chirurgie doit être réservée aux poursuites évolutives locales ou aux rechutes, le contrôle locorégional initial étant assuré par la radiothérapie [100].

Dans les tumeurs avancées non inflammatoires, souvent inopérables d'emblée, elles peuvent le devenir après chimiothérapie néo-adjuvante. La mastectomie avec curage ganglionnaire axillaire reste la règle. Toutefois, certaines caractéristiques locales de la tumeur (tumeurs exophytiques et hémorragiques) peuvent imposer un flash de radiothérapie ou de mastectomie de propreté de confort (Tableau 11).

II.2. Radiothérapie

L'objectifs de la radiothérapie est de :

- Diminuer au maximum les risques de récurrence mammaire pariétale ou ganglionnaire.
- Permettre la conservation mammaire.
- Permettre une réduction tumorale initiale sur des tumeurs non accessibles à une chirurgie d'emblée.

Les résultats de la radiothérapie ont fait l'objet de multiples études en fonction des traitements conservateurs et radicaux.

Pour ce qui est du traitement conservateur, cinq essais randomisés ont démontré l'utilité de la radiothérapie après tumorectomie, en effet les taux de récurrence mammaire sont significativement réduits dans tous les essais, et cette réduction varie de 66 à 76% [100 - 103] (Tableau 12).

Tableau 11: Essais comparant les taux de réponse dans les différentes chirurgies [101]

Etudes	Patientes	Protocoles	Suivi (ans)	Récidives locales (%)	SSR (%)	SG (%)
Fisher (1995)	589 T ≤ 4cm	MRM	12	NP	50	60
	628 N0-N1	TC+RT		11	NS	NS
	634	T+CA		37 S	47	48
Veronesi (1990)	349	MR Halsted	20	2	NP	60,1
	352	Q+CA+RT		8		59,4
	T1 N0					NS
Licherhoft	429	MRM	6	6	66	82
	430	TC+RT		5	70	59,4
	stade I- II				NS	NS
Vandongen (2000)	420	MRM	13,5	12	P=0,01	66
	448	TC+RT		20		65
	stade I- II					NS
Morris (1997)	116	MRM	10	10	69	75
	126	TC+RT			72	77
	stade I- II				NS	SN

-S: significatif (11% versus 37% p<0,001)

-MR : mastectomie radicale type Halsted -MRM : mastectomie radicale modifiée type Patey

-TC : traitement conservateur -Q : Quadrantectomie -CA : curage ganglionnaire -RT :

radiothérapie -NS : non significatif -NP : non précisé

Tableau 12 : Essais comparant chirurgie conservatrice seule et chirurgie conservatrice suivie de radiothérapie [100, 102 - 106]

Etudes	Nombre	Protocole	Suivi (ans)	Récidives Locales (%)	SSR (%)	SG (%)
Fisher (1995)	589	Patey	12	NP	50	60
	628	T+ CA		37	47	58
	634	T+ CA+RT		P<0,001	49	62
	T ≤ 4cm, N0 N1				NS	NS
Veronesi (1993)	273	Q+CA	8*	22	NP	88,3
Savadori (1999)	294	Q+CA+RT		5,9	NP	88,4
	T < 2,5			P<0,001		NS
Whelan (1994)	421	T+CA	7*	34	NP	76
Clark (1996)	416	T+CA+RT		11		79
	T ≤ 4cm N0 N1			P<0,001		NS
Forrest (1996)	294	T+CA	5,7*	25	NP	82
	291	T+CA+RT		6		85
	T ≤ 4cm					NS
Liljegren (1996)	194	T+CA	9	24	80	78
	187	T+CA+RT		8,5	83,3	77,5
	Stade I			P<0,001	NS	NS
Holli (2002)	56	T+CA	6,7	18	84,4	98,6
	54	T+CA+RT		7,5	86,1	97,1
	≥ 40ans			P<0,03	NS	NS
	T < 2cm N-					

T : tumorectomie -CA : curage axillaire -NP non précisé -SSR : Survie sans récurrence – SG : Survie globale

Pour le traitement radical les rechutes après mastectomie se situent le plus souvent au niveau de la paroi thoracique. Elles sont de mauvais pronostic dans la mesure où elles ne sont pas rattrapables, et s'accompagnent dans plus de 50% des cas d'une évolution métastatique ultérieure.

La radiothérapie après mastectomie est extrêmement discutée depuis de longues années. De nombreux essais ont été effectués afin de juger de sa valeur.

Des études plus récentes ont confirmé que la radiothérapie améliore significativement le contrôle locorégional, qu'elle soit effectuée avec ou sans chimiothérapie adjuvante [95, 105, 106].

De nombreuses études concordent pour retrouver une réponse significative dans le contrôle local par radiothérapie, permettant une amélioration de 30% pour les patients avec atteinte ganglionnaire (N+), à moins de 10% sans radiothérapie [106].

II.3. Hormonothérapie

II.3.1. Moyens de l'hormonothérapie :

Le récepteur d'œstrogène peut moduler l'expression des gènes par interaction avec d'autres facteurs transcriptionnels, ce qui explique probablement son implication dans le développement des cancers hormono-dépendants. La région AF2 située en C-terminal du récepteur d'œstrogène joue un rôle important dans son activité transcriptionnelle par sa capacité à interagir avec les cofacteurs [107].

II.3.1.1. Antioestrogènes

Ces produits s'opposent à l'action des œstrogènes sur les cellules cibles, en bloquant leur captation sur le récepteur d'œstrogène (RE) : c'est l'effet antagoniste.

Certains ont aussi une autre voie, sur une portion différente du récepteur œstrogénique, qui aboutit à un effet inverse, en stimulant un apport d'œstrogène : c'est l'effet agoniste. L'effet agoniste ou antagoniste varie selon le produit et l'organe considéré. Cette variabilité est à l'origine d'une nouvelle appellation : Selective Estrogen Receptor Modulator ou SERM.

- Antioestrogènes mixtes

Ils ont une structure non stéroïdienne. Le plus ancien et le plus utilisé est le tamoxifène.

.- Anti-œstrogènes purs

Le Fulvestran ou le Faslodex qui a une structure stéroïdienne, il n'a qu'une activité antagoniste. Sa posologie optimale est de 200 mg, une injection par mois, en intramusculaire.

II.3.1.2. Antiaromatases

Des antiaromatases ont été récemment développées, ils agissent spécifiquement sur le système enzymatique de l'aromatation des androgènes en œstrogènes et peuvent être prescrits sans substitution en cortisones.

On distingue deux familles:

- **Type I** : Exemestane et Formestane qui se lient sur le site de liaison de l'enzyme de façon irréversible à l'enzyme aromatasase transformant les androgènes en œstrogènes.

- **Type II** : Aminogluthétimide, Anastrosole et Letrosole, ils se lient de façon réversible et temporaire.

II.3.2. Hormonothérapie néoadjuvante

L'hormonothérapie néoadjuvante a une place importante à tenir à côté de la chimiothérapie néoadjuvante. Elle peut être proposée à des femmes ménopausées qui ne sont pas candidates à recevoir une chimiothérapie, soit parce qu'elles ne pourraient pas supporter ce type de traitement (âge, comorbidités), soit parce qu'elles ont des critères de chimiorésistance ou des critères de forte hormonosensibilité ; ceux-ci sont représentés par une positivité des récepteurs hormonaux des œstrogènes et de la progestérone, un bas grade SBR, un type histologique lobulaire infiltrant [108 - 110, 114]. Le taux de conservation mammaire après une hormonothérapie néo-adjuvante varie selon les produits utilisés, le tamoxifène ou l'antiaromatase [111 - 113] (Tableau 13).

Plusieurs études randomisées comparant ces divers traitements ont été effectuées :

-La première étude publiée en 2001, compare quatre mois de traitement par tamoxifène ou par letrozole chez 337 femmes ménopausées.

Les taux de réponse clinique étaient plus élevés dans le groupe traité par letrozole (55% versus 36% ; $p < 0,001$) [115]. Dans cette étude les taux de conservation mammaire avaient été plus importants avec letrozole (45% versus 35% ; $p = 0,022$).

-Deux autres études ont comparé l'anastrozole au tamoxifène en situation néo-adjuvante chez des patientes ménopausées avec des récepteurs hormonaux positifs :

- Etude **IMPACT** (Immediat Preoperative Arimidex, Tamoxifen or combined with tamoxifen) : dans cette étude en double aveugle, les taux de réponse sont équivalents dans les 3 bras de traitement, avec un taux de conservation mammaire de 45,7% contre 22% [116 - 118].
- Etude **PROACT** (Preoperative Arimidex Compared with tamoxifen) : le taux de réponse apparaît là aussi plus élevé que lorsqu'était utilisé avec une antiaromatase [112, 119, 120].

Dans l'expérience de l'institut Bergonié, l'hormonothérapie néo-adjuvante par Tamoxifene est utilisée chez des femmes ménopausées, le taux de conservation mammaire est de 53,6% pour les tumeurs opérables d'emblées et de 44% si la tumeur est classée T4b ou T4c, avec un suivi médian de 118 mois [108 - 110].

Tableau 13: Etudes randomisées de l'hormonothérapie première dans le cancer du sein [108-110]

Références	Traitement	N	Suivi médian (mois)	SSR (%)	SG (%)
Gazet (1988)	Tam (40mg) versus T ou M	60 56	36	75 62	72 82
Robertson (1988)	Tam (40mg) Traitement conservateur	68 67	24	70 75	85 75
Bates (1991)	Tam (20mg) Chirurgie radicale	183 171	34	72 86	83 85

Tam : Tamoxifene, T : Tumorectomie, M : Mastectomie. SG : survie globale, SSR : survie sans récidence

II.3.3. Hormonothérapie adjuvante chez la femme non ménopausée

La méta-analyse d'Oxford considèrent non ménopausées les femmes de moins de 50 ans. Le Tamoxifene administré sur environ 5 années réduit le risque de récidence de 44% et le risque de décès de 39% avant 40 ans, alors qu'il est de 29% et de 34% entre 40 et 50 ans. (p = 0,00001).

II.3.4. Hormonothérapie adjuvante chez la femme ménopausée

- **Tamoxifene**

La méta-analyse d'Oxford illustre l'effet bénéfique du tamoxifene indépendamment de l'âge. Le tamoxifene administré pendant 5 ans réduit de 40% le risque de récurrence et de 34% le risque de décès. Le gain absolu à 15 ans de survie est de 9,2% : 34,8% de décès dans le groupe contrôle contre 25,6% dans le groupe traité.

- **Inhibiteurs de l'aromatase en première intention**

Deux études montrent une réduction du taux de récurrence par rapport au tamoxifene, l'une avec l'anastrozole (ATAC) l'autre avec le letrozole (BIG 1-98) [121, 122].

-Etude ATAC

Avec un suivi médian de 100 mois, l'anastrozole par rapport au Tamoxifene améliorerait significativement la survie sans récurrence, la survie sans métastase à distance ainsi que le risque du cancer du sein controlatéral.

- L étude BIG 1-98

Les résultats à 5 ans de l'étude BIG démontrent donc une efficacité supérieure du letrozole par rapport au tamoxifene avec un profil de tolérance différent.

La survie globale n'est pas significativement modifiée après 68 mois de suivi.

II.4. Chimiothérapie

Toute nouvelle molécule mise au point est testée dans les cancers du sein, ces études nécessitent un certain nombre de phases cliniques successives : des études de pharmacologie humaine, d'investigation thérapeutique, de confirmation pour l'évaluation d'un nouveau traitement et d'évaluation des effets indésirables rares ou tardifs afin de préciser les recommandations concernant la posologie.

II.4.1. Mono chimiothérapie

Tous les médicaments anticancéreux ont été testés en monothérapie en situation palliative dans le cancer du sein de façon quasi certaine.

Les produits actifs dans le cancer du sein se situent dans toutes les grandes classes de cytotoxiques : les antimétabolites, les alcaloïdes, les alkylants, les antracyclines et les taxanes. Nous en détaillerons les trois dernières classes cytotoxiques. Leur niveau de réponse en monothérapie se situe entre 20 jusqu'à 50% avec l'arrivée des taxanes.

II.4.1.1. Alkylants

- **Cyclophosphamide : Endoxan***

C'est un cytotoxique qui agit en empêchant la séparation et la réplication de l'ADN en formant des ponts entre ces deux chaînes, cette action est le cycle de dépendance, il respecte les cellules en phase G0.

Les principaux effets secondaires du cyclophosphamide sont la thrombopénie, les nausées et vomissements, et l'alopécie.

Le taux de réponse est d'environ 35%.

- **Ifosfamide : Holoxan***

Il a une activité proche de celle du cyclophosphamide ; le taux de réponse est de 20%.

- **Mitomycine**

Administré en première ligne, ce produit donne un taux de réponse d'environ 35%, avec néanmoins une importante toxicité hématologique. Il est surtout indiqué en deuxième intention avec un taux de réponse de 22%.

II.4.1.2. Anthracyclines

Ce sont des intercalants inhibiteurs de la topoisomérase II, ils induisent aussi la formation de radicaux libres très actifs responsables de lésions d'ADN et de la mort cellulaire. La résistance aux anthracyclines fait appel à la multi drogue résistance (MDR). Elle est due aux modifications qualitatives ou quantitatives de la topoisomérase II.

- **Doxorubicine : Adriamycine***

A la dose de 50 à 75 mg/m² tous les 21 jours, la doxorubicine donne un taux de réponse de 40% chez les patientes non prétraitées et de 30% chez les patientes prétraitées.

La doxorubicine est considérée comme la molécule cytotoxique de référence pour les cancers du sein.

- **Epirubicine : Farmorubicine***

Elle donne un taux de réponse de 71% chez les patientes non prétraitées et de 33% pour les patientes prétraitées. L'épirubicine ne montre pas en mono chimiothérapie, une efficacité supérieure à la doxorubicine dans la majorité des études randomisées effectuées sur ces deux molécules.

Les anthracyclines entraînent une myélosuppression, des stomatites et une alopécie. Leur extravasation entraîne des réactions locales aboutissant à la nécrose.

La toxicité cumulative la plus importante est la toxicité cardiaque ; la dose cumulative de la doxorubicine est de 550 mg/m². Celle de l'épirubicine de 900 mg/m².

II.4.1.3. Taxanes

Développés dans les années quatre vingt dix, les taxanes ce sont rapidement imposés comme des drogues de référence dans le cancer du sein métastatique.

Ils induisent l'assemblage des microtubules qui forment le fuseau cellulaire, et, en inhibant leur dépolymérisation, ils stabilisent le fuseau, empêchant ainsi la division cellulaire et provoquant la mort des cellules. Ils sont essentiellement actifs en phase S du cycle cellulaire. Les deux molécules actuellement développées à large échelle sont le Docétaxel (Taxotère*), et le Paclitaxel (Taxol*).

- **Paclitaxel Taxol***

Le Paclitaxel en monothérapie est utilisé en phase II à des doses selon les schémas d'administration (135 ou 175 mg/m², en perfusion de trois heures ou de 24 heures).

Les taux de réponse varient entre 21 et 54%. La survie médiane est identique entre les deux groupes (135 mg/m² versus 175 mg/m²), cependant, la perfusion de trois heures semble produire moins de neutropénies fébriles que la perfusion de 24 heures alors que la neurotoxicité est plus importante. Ceci a permis d'instaurer la perfusion de 3 heures comme standard thérapeutique.

Outre la toxicité hématologique, et une alopecie constante, le paclitaxel se caractérise par des réactions allergiques, une toxicité cardiaque rare et une neuropathie périphérique généralement réversible [123].

- **Docétaxel. Taxotère***

Ce produit a été sélectionné comme drogue potentiellement active à partir de 1987. Les premières études de phase I ont été lancées en Europe, et aux Etats-Unis, puis au Japon à cette date.

-Principales toxicités du docétaxel sont :

- Hématologiques à type de neutropénie.
- Digestive à type de nausées-vomissements, diarrhée et stomatite.
- Dermatologique sous forme de rash, d'éruption cutanée, une hyperpigmentation des ongles et une alopecie.
- Des réactions d'hypersensibilité sévères à type de dyspnée, d'angio-œdème et d'urticaires généralisées. Une prémédication par des corticoïdes et des antihistaminiques est systématiquement indiquée pour prévenir ces effets secondaires.

- Neurologique à type de paresthésies et de dysesthésies.
- Une rétention hydrique, sous différentes formes : épanchement pleural et péricardique, ascite, œdèmes des membres inférieurs, mais l'aspect le plus fréquents reste l'œdème périphérique [124].

II.4.2. Polychimiothérapie

Parmi les associations les plus réussie est celle des taxanes-anthracyclines, d'autres associations ont également donné des résultats satisfaisants telle que l'association Gemcitabine – docetaxel et Capécitabine – docetaxel.

• Taxanes- anthracyclines

Les associations taxanes anthracyclines permettent d'obtenir en première ligne un taux de réponse significativement supérieur à tous ceux obtenus sans taxanes (50 à 60%), des médianes de survie sans progression de 6 à 8 mois et des médianes de survie globale autour de deux ans sont observées. Des résultats d'études randomisées sont résumées dans les tableaux 14, 15, 16 et 17.

Tableau 14 : Etudes randomisées de l'association docétaxel- anthracyclines versus polychimiothérapie standard en première ligne métastatique [125 - 127].

Auteurs	Nbre	Protocoles	TRO (%)	TTP (mois)	Survie (mois)
Nabholtz (1999)	429	AT (75/ 50) vs	59*	8,7*	22,5
		AC (60/ 600)	47	7,4	21,7
Nabholtz (2001)	484	TAC (75/50/500)	55*	7,2	21,0
Mackey (2002)		Versus FAC (500/50/500)	44	6,8	22,0
Bontenbal et col	109	AT (50 / 75) vs	53	8	22,6
	107	FAC (500/50/500)	37	6,6	16,2
Bonnetterre et col	70	ET (50 / 75) vs	63	7,8	34
	72	FAC (500/50/500)	34,3	5,4	28

AC : Doxorubicine + cyclophosphamide, T : docetaxel, E : épiburicine, F : 5Fluoro-uracile

TTP : temps jusqu'à progression, TR : taux de réponse

II.4.3. Chimiothérapie adjuvante et études des survies

II.4.3.1. Place des taxanes dans les traitements adjuvants

Plusieurs études ont été faites en situation adjuvante telle que l'étude NSABP B-28 (avec le paclitaxel) et l'étude de BCIRG 001 (TAX 306) (avec le docetaxel)

II.4.3.2. Résultats des études de survie randomisées

Tableau 15 : Survie sans récurrence [128 - 130]

Survie sans rechutes	NSABP B-28 11/00	BCIRG 001 ASCO 05/02
Suivi médian (mois)	34	33
Réduction du risque (%)	7	32
Hazard ratio	0,93 (0,78- 1,10)	0,68 (0,54-0,86)

Tableau16 : Survie globale [128 - 130]

	NSABP- B28 NIH 11/00	BCIRG 001 ASCO 5/02
	N=3060	N=1491
Suivi médian (mois)	34	33
Réduction du risque (%)	0	24
Hazard ratio	1,00 (0,78-1,27)	0,76 (0,54-1,07)

II.4.3.3. Résultats de l'étude de survie BCIRG 001 (TAC versus FAC)

Dans l'étude BCIRG, le bénéfice le plus significatif a été observé chez les patients ayant 3 ganglions positifs, le docetaxel a permis de réduire les risques de rechute de 50% et la mortalité de 54%. Par contre, aucun bénéfice n'a été observé chez les patientes ayant plus de 10 ganglions envahis dans cette association.

Tableau 17 : Les résultats de l'étude BCIRG 001 [130]

	TAC	FAC	RR	P
Survie sans récurrence	82	74	0,68	0,001
1-3 N+	90	79	0,5	0,0002
≥4 N+	69	67	0,86	0,33
Survie globale			0,76	0,11
1-3 N+	96	89	0,46	0,006
≥ 4 N+	86	84	1,08	0,75
Survie sans récurrence				
RE –	69	58	0,62	0,005
RE +	85	69	0,68	0,02

II.4.4. Chimiothérapie néo adjuvante et survie des cancers du sein

Le concept de la chimiothérapie néo-adjuvante est apparu, il ya plus d'une vingtaine d'années grâce aux travaux de C. Jacquillat [131], qui a été un des pionniers dans ce domaine. Les objectifs de la chimiothérapie néo-adjuvante sont au nombre de trois :

- réduire le risque de métastase et de mortalité,
- améliorer les possibilités des traitements locaux,
- améliorer les connaissances autour de la biologie des tumeurs afin d'en évaluer les facteurs prédictifs de la réponse aux traitements médicaux.

Il a été démontré que les patientes ayant un cancer inflammatoire ou un cancer localement avancé avaient une meilleure survie lorsque leur traitement local avait été précédé d'une chimiothérapie néo-adjuvante [132].

De même, en cas de tumeur dite opérable d'emblée, et dont la taille ne prédispose pas à un traitement conservateur chirurgical de première intention. La chimiothérapie néo-adjuvante est aussi performante que la chimiothérapie adjuvante en termes de survie globale et de survie sans récurrence métastatique [132].

Toutes les études randomisées de chimiothérapie néo-adjuvante ont démontré une amélioration du taux de conservation mammaire [137]. Ainsi, les patientes ont tiré un grand bénéfice de la chimiothérapie néo-adjuvante lorsqu'elles ont eu une indication à recevoir ce traitement en post opératoire. La méta-analyse comparant la chimiothérapie adjuvante à néo-adjuvante dans des essais randomisés a montré qu'il n'y avait pas de différence significative en termes de survie globale et sans rechute métastatique entre les deux stratégies [133].

A l'inverse, la chimiothérapie néo-adjuvante est associée à un risque de récurrence locorégionale plus élevé, d'autant plus grand lorsque le traitement local n'a pas comporté de geste chirurgical.

II.4.4.1. Chimiothérapie néo-adjuvante dans le cancer du sein inflammatoire

Le cancer du sein inflammatoire est une pathologie rare, mais représente la forme la plus agressive des cancers du sein. Ses caractéristiques sont une rapide progression, un fort potentiel métastatique et un taux élevé dans les récurrences locorégionales. Un traitement locorégional seul apparaissait donc inadéquat en raison de la diffusion métastatique occulte lors du diagnostic initial [134, 135].

Il n'ya cependant pas de consensus quant au meilleur protocole de chimiothérapie d'induction. Les protocoles à base de trois à quatre cycles de chimiothérapie comportant des anthracyclines ont permis d'obtenir des taux de réponses cliniques de 50 à 80%, ainsi que des taux de survie de 40 à 70% à 5 ans selon les études. L'analyse des essais thérapeutiques pour ces dernières années a mis en évidence un bénéfice clair en termes de survie en faveur des anthracyclines [136 - 138].

II.4.4.2. Chimiothérapie néo-adjuvante dans les cancers du sein localement avancé.

Les travaux du centre expérimental de cancer de MD Anderson au Texas, sont venus confirmer que dans le cancer du sein localement avancé, des protocoles de type FAC permettaient d'obtenir des taux de réponse objective de 87% avec des taux de survie médiane à 15 ans de 54% dans les stades IIIa et 24% pour les stades IIIb, dans le cas de patientes ayant une atteinte sus claviculaire, la survie à 10 ans étant de 32% [139]. Par ailleurs, le traitement

néoadjuvant, qu'il soit par chimiothérapie ($p=0,0002$) ou par hormonothérapie ($p=0,0007$), ou l'association des deux thérapies, diminuait de façon significative le taux de rechutes locorégionales, le maximum d'effet étant obtenu par l'association chimiothérapie plus hormonothérapie ($p=0,0001$) [140].

En matière de survie globale, il n'y a pas de bénéfice en survie pour la chimiothérapie néoadjuvante seule, alors qu'un gain de survie est retrouvé chez les patientes ayant reçu soit une hormonothérapie seule soit l'association des deux [139, 141 - 143].

II.4.4.3. Chimiothérapie néo-adjuvante dans les cancers du sein opérables

Des études randomisées ont été réalisées, et ont toutes montré qu'une chimiothérapie néo-adjuvante augmentait vraisemblablement le taux de conservation mammaire mais sans bénéfice durable sur la survie [144 - 146]. L'étude la plus importante est celle du (NSABP-B18) [147] qui a inclus une population de 1523 patientes atteintes d'un cancer T1-T3, celle-ci a été randomisée entre chimiothérapie préopératoire (747) ou postopératoire (759) selon un schéma qui comportait 4 cycles AC (Doxorubicine- cyclophosphamide) suivis de chirurgie, ou bien la chirurgie suivie de 4 cycles d'AC en adjuvant (Tableau 18).

Dans le groupe néoadjuvant, le taux de réponses complètes cliniques est de 36%, avec un taux de réponses histologiques complètes de 12%. On note une augmentation de 37% de patientes sans envahissement ganglionnaire axillaire et le traitement chirurgical pouvant être réalisé dans 67% des cas versus 60% dans le bras contrôle.

La différence est significative ($p=0,002$) dans ce cas. Il n'existe cependant pas de différence entre les deux bras en termes de survie globale ou de survie sans rechute [138].

4.5. Chimiothérapie néo adjuvante et facteurs biologiques prédictifs de réponse

Le bénéfice d'une chimiothérapie néo-adjuvante reste encore à identifier, on ne dispose pas actuellement de facteurs prédictifs clairement validés et standardisés. Mais les études publiées jusque-là permettent l'identification d'une population de patientes répondant bien à une chimiothérapie néo-adjuvante. Nous citerons quelques facteurs biologiques prédictifs de réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante

Tableau 18 : Etudes randomisées comparant chimiothérapie néo-adjuvante à une chimiothérapie adjuvante [131, 146, 148 - 150]

Auteurs	N	Protocoles	TR (%)	RC (%)	PCR (%)	SSR	SG
Mauriac et col 1999	272	CX→EMV×3→MTV×3 Versus EMV×3→MTV×3→Chirurgie	- 81	- 33	- NE	Pas ≠ suivi de 124 mois	Pas ≠ suivi de 124 mois
Semiglazov et col 1994	271	RT→CX→TMF×6 Versus RT→TMF×1-2→CX→TMF×4-5	59 71	27 35 P<0,05	19 29 P=0,05	Pas ≠ suivi de 53 mois	Pas ≠ suivi de 53 mois
Scholl etcol 1994 Broet et col 1999	414	RT→CX→FAC50×4 Versus FAC50×4-6→RT→CX	85 65	41 24	NE NE	Pas ≠ suivi 5 ans	Pas ≠ suivi 5 ans
Fisher et col 1998 NSABP B-18	1523	CX→AC ×4 Versus AC×4→CX	- 80	- 36	- 13	pas≠ suivi 10 ans	pas≠ suivi 10 ans
Vander Hage et col EORTC 2001	698	CX→FEC60× 4 Versus FEC60×4→	- 49	- 7	- 4	Pas ≠ suivi de 4 ans	Pas ≠ suivi de 4 ans
Ohno et al (2005)	200	F(500) E(100) C(500) →T(75)/ 21jours × 4	79	29	17		

TR: taux de réponse, n: nombre de patientes, RC: réponse complète; PCR: réponse pathologique complète, SSR: survie sans récidive, SG : survie globale, CX : chirurgie RT : radiothérapie
EMV : Epirubicine, Methotrexate, vincristine. MTV : Mitomycine, Thiotépa, Vindésine. TMF : Thiotépa, Methotrexate, F : 5FU A : Doxorubicine, c : Cyclophosphamide.

II.4.5.1. Récepteurs hormonaux

Les RH ont fait l'objet de plusieurs essais sans confirmation de leur valeur prédictive de réponse, les résultats étant contradictoires. Mais dans la majorité des études, une valeur négative des RH, en particulier les RE, est corrélée à une meilleure chimio-sensibilité [151-159]. L'étude du M.D. Anderson retrouve un taux de pCR trois fois supérieur quand les RH sont négatifs (24 % versus 8 %) [160].

D'autres auteurs ne leur confèrent aucune valeur significative [161-165].

II.4.5.2. HER2neu

Penault-Llorca et al. rapportent 4,54 fois plus de réponse histologique complète (pCR) pour les patientes HER2neu positif ($p < 0,005$) [47]. Aussi, une meilleure réponse est observée avec des traitements à base de doxorubicine chez des patientes surexprimant HER2neu [157, 165 -169]. Ces résultats sont en accord avec les données récentes en adjuvant.

Dans une méta-analyse récemment publiée ayant rassemblé toutes les études de chimiothérapie adjuvante avec ou sans anthracyclines, le bénéfice des anthracyclines apparaît seulement chez les patientes surexprimant l'HER2neu, alors que pour les patientes HER2neu négatif, des protocoles de chimiothérapie anciens sans anthracyclines comme le cyclophosphamide méthotrexate fluoro-uracile (CMF) donneraient les mêmes résultats en termes de survie [169].

II.4.5.3. Mutation ou surexpression p53

La présence d'une mutation du gène p53 ou une surexpression de la protéine p53 serait un marqueur d'agressivité tumorale responsable d'une résistance à une chimiothérapie par anthracyclines [170-172]. Mais là aussi, certaines études rapportent des résultats différents avec une sensibilité aux anthracyclines [173-175].

Xu et al. identifient le statut du codon 72 du gène p53 comme facteur prédictif de réponse à une chimiothérapie néoadjuvante avec anthracyclines. Cependant le rôle de la p53 semble moins important, il est surtout lié au sous-type moléculaire. Ainsi les tumeurs basal-like, qui présentent souvent une mutation p53, répondent mieux à une chimiothérapie néoadjuvante par anthracyclines, l'apoptose étant obtenue par une voie non p53 dépendante.

II.4.5.4. Marqueurs de prolifération

Une activité proliférative importante est corrélée à une meilleure réponse à la chimiothérapie néoadjuvante. Plusieurs marqueurs ont été étudiés, en plus du grade SBR,

nous rapportons les plus décisifs. Les tumeurs exprimant fortement le Ki67 sont plus chimiosensibles [176], un taux ≥ 20 % est prédictif d'une bonne réponse [151, 173, 176].

La surexpression du gène Topo II alpha est corrélée à une meilleure réponse aux anthracyclines [177, 178]. Cette surexpression est présente dans 25 à 50 % des tumeurs HER2neu positives et serait donc responsable de la chimiosensibilité aux anthracyclines des patientes HER2 positif.

II.4.5.5. Facteurs génétiques

Plusieurs chercheurs ont essayé d'identifier des gènes pouvant prédire la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante [179-184]. On ne dispose pas d'études propres aux anthracyclines, la plupart concerne les taxanes ou l'association séquentielle taxanes anthracyclines.

Les profils d'expression génique des cancers chimio-sensibles et chimio-résistants sont différents. Exploiter ces différences peut permettre de développer des prédicteurs pharmaco-génomiques. Dans les travaux de Chang et al. [187], quatre -vingt-douze gènes ont été identifiés comme ayant une expression corrélée à la réponse à la chimiothérapie. Dans la validation croisée à partir des mêmes données dix des 11 tumeurs chimio-sensibles (sensibilité de 90 %) et 11 des 13 tumeurs chimio-résistantes (sensibilité de 85 %) étaient correctement classées.

Afin de déterminer un modèle multigène prédicteur de la réponse pathologique complète à une chimiothérapie néo-adjuvante, Ayers et al. [188] ont montré que le pouvoir prédictif des gènes corrélés pour la réponse était de 71%. Dans les travaux de Hess et al. [189] pour la mise en évidence des marqueurs prédictifs pour la réponse à une chimiothérapie, ils n'ont pas cherché à discuter le rôle des gènes, ils se sont seulement intéressés à la capacité de cet ensemble de gènes à classer correctement les tumeurs en fonction de la réponse à la chimiothérapie. Ainsi, 12 des 13 patientes en situation de réponse pathologique complète et 27 des 28 patientes qui avaient un résidu tumoral étaient correctement classées.

Dans un petit essai rétrospectif chez des patientes recevant un régime hebdomadaire de paclitaxel suivi par la combinaison 5-fluoro-uracile, doxorubicine, et cyclophosphamide (FAC), les auteurs ont annoncé l'identification d'un profil génétique (74 gènes) prédictif de la pCR [179, 180]. Bertucci et al. ont établi une liste de 85 gènes prédictifs d'une bonne réponse pour des cancers du sein inflammatoires [183]. Les gènes mis en évidence avaient un rôle dans la prolifération cellulaire, le métabolisme cellulaire, la réponse inflammatoire et l'organisation des microtubules.

L'identification d'un profil génétique en néoadjuvant est moins avancée qu'en situation adjuvante ; en effet des signatures génétiques pouvant prédire du bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante sont en cours de validation prospective comme la signature d'Amsterdam (70 gènes) [185] ou encore les 21 gènes de l'Oncotype-Dx [186].

II.5. Thérapie ciblée

Pour palier aux problèmes majeur des thérapies classiques (destruction à la fois des cellules cancéreuses et des cellules saines), de nouvelles thérapies ont été développées, ce sont les thérapies anticancéreuses ciblées. Elles utilisent des composés dirigés contre les cibles moléculaires spécifiquement activées dans la carcinogénèse et la croissance des tumeurs.

II.5.1. Trastuzumab (Herceptin*)

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 dirigé contre un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase : l'oncogène C-erbB-2. Cette protéine est codée par l'oncogène C-erbB-2, qui dans 25 à 30% des cas est surexprimé, induisant ainsi une prolifération anarchique des cellules.

Il a des propriétés cytostatiques par une diminution de l'expression du HER2 à la surface des cellules ; ce qui a pour conséquence, le blocage de la cellule en phase G1, ou bien alors induire une apoptose tout en inhibant l'angiogénèse et en induisant une réponse immunitaire (cytotoxicité anticorps-dépendante).

L'efficacité du trastuzumab, pour les tumeurs HER2neu positif, a bouleversé les choix des chimiothérapies et des hormonothérapies et a imposé le distinguo entre les groupes de traitement selon les récepteurs hormonaux et HER-2 [190, 191].

II.5.1.1. Trastuzumab dans le traitement adjuvant du cancer du sein

Le trastuzumab améliore les taux de réponse et prolonge la durée des rémissions par rapport à la chimiothérapie seule. Le traitement combiné est nettement supérieur à la chimiothérapie seule et à la monothérapie de trastuzumab [192].

Il faut souligner que quatre grandes études ont déjà examiné les effets d'un traitement adjuvant de trastuzumab dans le cancer du sein. Elles indiquent toutes un allongement significatif de la durée de l'intervalle libre sans progression de la maladie ainsi que de la survie à deux ans. L'enregistrement du Trastuzumab comme traitement adjuvant durant un an a été obtenu à la suite de résultats intermédiaires de l'étude HERA [193, 194].

II.5.1.2. Trastuzumab dans le traitement néo adjuvant du cancer du sein

La chimiothérapie néo-adjuvante à base de taxanes et de trastuzumab dans le cancer du sein localement évolué et inflammatoire a mis en évidence des améliorations dans les taux de réponse pathologique complète [195].

Dans de telle associations des études ont obtenu après traitement, pour certaines, 77% de réponse clinique, 41% de réponse clinique complète, et 36% de rechute. Pour d'autres, une réponse pathologique complète a ainsi été obtenue dans 22% des cas et dans 58% des cas, il y avait également une réponse pathologique au niveau ganglionnaire. Les auteurs ont conclu à une amélioration significative des taux de réponse pour les tumeurs surexprimant HER-2 neu avec cette combinaison thérapeutique [196, 197].

Des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé traitées dans un essai clinique avec trastuzumab et chimiothérapie à hautes doses ont présenté un taux de survie globale de 70% [198].

PARTIE 2
ETUDE EXPERIMENTALE

Devant l'incidence élevée du cancer du sein et la grande fréquence de ces formes avancées chez la femme jeune en Algérie, et sur la base de toutes les données de la littérature, il nous a semblé utile et intéressant de se pencher sur l'identification des facteurs associés à la survie globale et la survie sans récurrence des femmes appartenant à la wilaya de Sidi Bel Abbès, dans le but d'améliorer les traitements systémiques des cancers opérables et de pouvoir par la suite, les personnaliser pour être plus efficaces dans le futur.

Il sera question dans notre étude d'examiner l'influence des facteurs pronostiques, comme l'envahissement ganglionnaire, le grade SBR, les récepteurs hormonaux et le statut Her2 sur la survie, chez des patientes présentant un cancer du sein opérable, après cures chimiothérapeutique néoadjuvante de routine.

L'objectif de ce travail est de déterminer, et de retrouver dans l'approche thérapeutique appliquée au service d'oncologie du CHU SBA, dans un premier temps l'identification et l'influence des facteurs pronostiques et prédictifs sur la survie globale et la survie sans récurrence ; dans un deuxième temps l'étude de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante en fonction de chaque phénotype de tumeur du sein, selon la classification moléculaire, pouvant donner les meilleurs taux de réponse et taux de survie.

I.1. Identification des facteurs pronostiques et prédictifs associés à la survie

I.1.1. Patientes

Afin de parvenir aux objectifs assignés à cette étude, les patientes sont recrutées sur la base d'atteinte d'un cancer du sein opérable, non inflammatoire.

La sélection des patientes pour cette étude s'est faite selon les critères d'éligibilité suivants :

I.1.1.1. Critères d'inclusion

Les critères retenus sont comme suit :

- Patiente atteinte d'un cancer du sein opérable stade II et stade III, suivant les recommandations de l'union internationale contre le cancer (UICC) [56,57].
- Preuve cytologique et/ou histologique d'un cancer du sein.
- Fonction cardiaque normale.
- Fonctions biologiques (FNS, bilan hépatique, bilan rénal) normales.
- Chimiothérapie d'induction indiquée.

I.1.1.2 Critères d'exclusion

- Femme en grossesse à partir du deuxième trimestre.
- Allaitement maternel.
- Tares graves non contrôlées (hypertension artérielle, angor instable, ulcère gastrique, diabète instable)
- Présence d'autres affections cancéreuses intercurrentes
- Toutes infections évolutives

I.1.2. Méthodologie

I.1.2.1. Type d'étude

Nous avons mené une étude exhaustive de type rétrospectif à visée pronostique, réalisée au service d'oncologie médicale du centre hospitalo-universitaire de Sidi Bel Abbès, chez des femmes atteintes de cancer du sein opérable entre le premier Janvier 2008 et le 30 Juin 2014. Toutes les analyses anatomopathologique, immunohistochimique et moléculaire de nos patientes ont été réalisées au niveau du service d'anatomopathologie du CHU Sidi Bel Abbès.

I.1.2.2. Taille de la population d'étude

Les cas recrutés de 2008 à 2014, répondant aux critères de sélection ont donné un effectif de quatre vingt quatre patientes pour l'étude.

I.1.2.3. Recrutement et modalités de traitement

Il s'agit de patientes se présentant en consultation d'Oncologie médicale orientées avec un premier diagnostic morphologique.

Un recueil rétrospectif des informations, sur les patientes éligibles, admises aux protocoles de chimiothérapie néo-adjuvante, est réalisé sur des fiches uniformisées comportant les aspects cliniques, thérapeutiques et évolutifs de la maladie après application des protocoles.

Cette fiche décrit trois parties : une partie clinique, thérapeutique et une partie évolutive.

- La partie clinique : comporte l'identification de la patiente, son état civil, le profil épidémiologique, les antécédents gynéco-obstétriques et pathologiques.
- La partie thérapeutique : comporte les différents volets thérapeutiques reçus, à savoir la chimiothérapie (type, dose, date), la chirurgie (type, date), la radiothérapie (date, volume cible)
- La partie évolutive :

*L'efficacité clinique et facteurs histopronostiques

*Le suivi de la patiente de part la survie. [annexe 4].

Toutes les patientes recrutées répondant aux critères d'inclusion, ont passé des examens cliniques (examen des glandes mammaires et des aires ganglionnaires), radiologiques (mammographie et échographie mammaire bilatérale) et histologiques par micro-biopsie de la masse.

Les 84 patientes ont été traité par chimiothérapie néo-adjuvante d'une médiane de 6 cycles (3-9) à 21 jours d'intervalles à base de :

-Anthracycline (51 patientes, 60.7%) : protocole FEC100 (Fluorouracile [5-FU] 500mg/m² Jour1, Farmorubicine [Epirubicine] 100 mg/m² J1 et Endoxan [Cyclophosphamide] 500 mg/m² J1) ;

-Anthracycline et taxane (33 patientes, 39.3%) : protocole TAC (Docétaxel [Taxotère] 75 mg/m² J1, Doxorubicine [Adriamycine] 50 mg/m² J1 et Cyclophosphamide 500 mg/m² J1).

Les patientes étaient opérées après 6 cycles de traitement. La chirurgie était conservatrice pour 12 patientes (14.3%). Un nombre de 72 patientes (85.7%) ont subi une mastectomie radicale avec curage ganglionnaire.

Une radiothérapie complémentaire adjuvante et une chimiothérapie adjuvante ont été administrées aux patientes en fonction des facteurs histopronostiques. Les patientes ménopausées avec tumeur à récepteurs hormonaux positifs recevaient une thérapie endocrine.

Les patientes surexprimant le Her2 recevaient du trastuzumab en traitement adjuvant.

Les données ont été recueillies rétrospectivement et analysées de manière anonyme.

I.1.2.4. Evaluation des facteurs Pronostiques

Selon diverses études, la chimiothérapie néo-adjuvante peut induire quelques changements dans les caractéristiques histopronostiques et cliniques de la tumeur [199, 200]. En conséquence, nous avons étudié les facteurs pronostiques évalués après CTN (marqueurs post-chimiothérapie). Ces paramètres ont été enregistrés à la base de bulletins d'analyses des patientes, effectués au service d'anatomie pathologique (Centre Hospitalo-Universitaire de Sidi Bel Abbès), évalués à partir de pièces opératoires tumorales post CTN.

I.1.2.4.1. Evaluation du grade SBR et de l'envahissement ganglionnaire

Les pièces de mastectomie réceptionnées au service d'anatomie pathologique du CHU de SBA sont examinées par les médecins anatomopathologistes et sont répertoriées puis codifiées. Des prélèvements sont alors effectués au niveau des zones suspectes de la pièce opératoire. L'étude anatomopathologique de la pièce d'exérèse est capitale, les éléments figurant dans la conclusion de cet examen doivent préciser l'état des limites d'exérèse chirurgicale, le type histologique du cancer, son niveau d'invasion et le nombre de ganglions métastatiques selon la classification TNM.

L'évaluation du grade SBR a été réalisée selon la méthode Elston-Ellis à partir de pièce opératoire (grade SBR post-chimiothérapie).

L'envahissement ganglionnaire a été évalué à partir d'un curage chirurgical des ganglions lymphatiques axillaires.

I.1.2.4.2. Le statut des récepteurs hormonaux par Immunohistochimie (IHC)

L'évaluation du statut des récepteurs hormonaux par la technique immunohistochimique, a été effectuée sur des blocs de paraffine représentatifs de la tumeur. Elle peut être réalisée à posteriori sur du matériel d'archives.

Le statut des récepteurs hormonaux (RH) a été déterminé par technique immunohistochimique (IHC) pour la mesure des récepteurs d'œstrogène (ER) et de progestérone (PR). Des anticorps Roche Diagnostics ER 790-4324 et PR 790-2223 pré-dilués ($\approx 1\mu\text{g/mL}$) (Roche Diagnostics GmbH, standhoder strasse 116, D-68305, Mannheim, Germany) ont été respectivement utilisé pour la détection des ER et PR, à l'aide d'un automat Ventana NeXes (Ventana medicals systems, Inc. 1910E. Innovation Park Drive Tucson, Arizona 85755, USA). La révélation a été performée avec des kits de détection New DAB 760-091 de ventana Medicals systems. Les résultats sont exprimés en pourcentage et intensité moyenne de noyaux marqués. Le seuil de positivité est fixé à 10% de cellules marquées (quelque soit l'intensité du signal). (Fig.7)

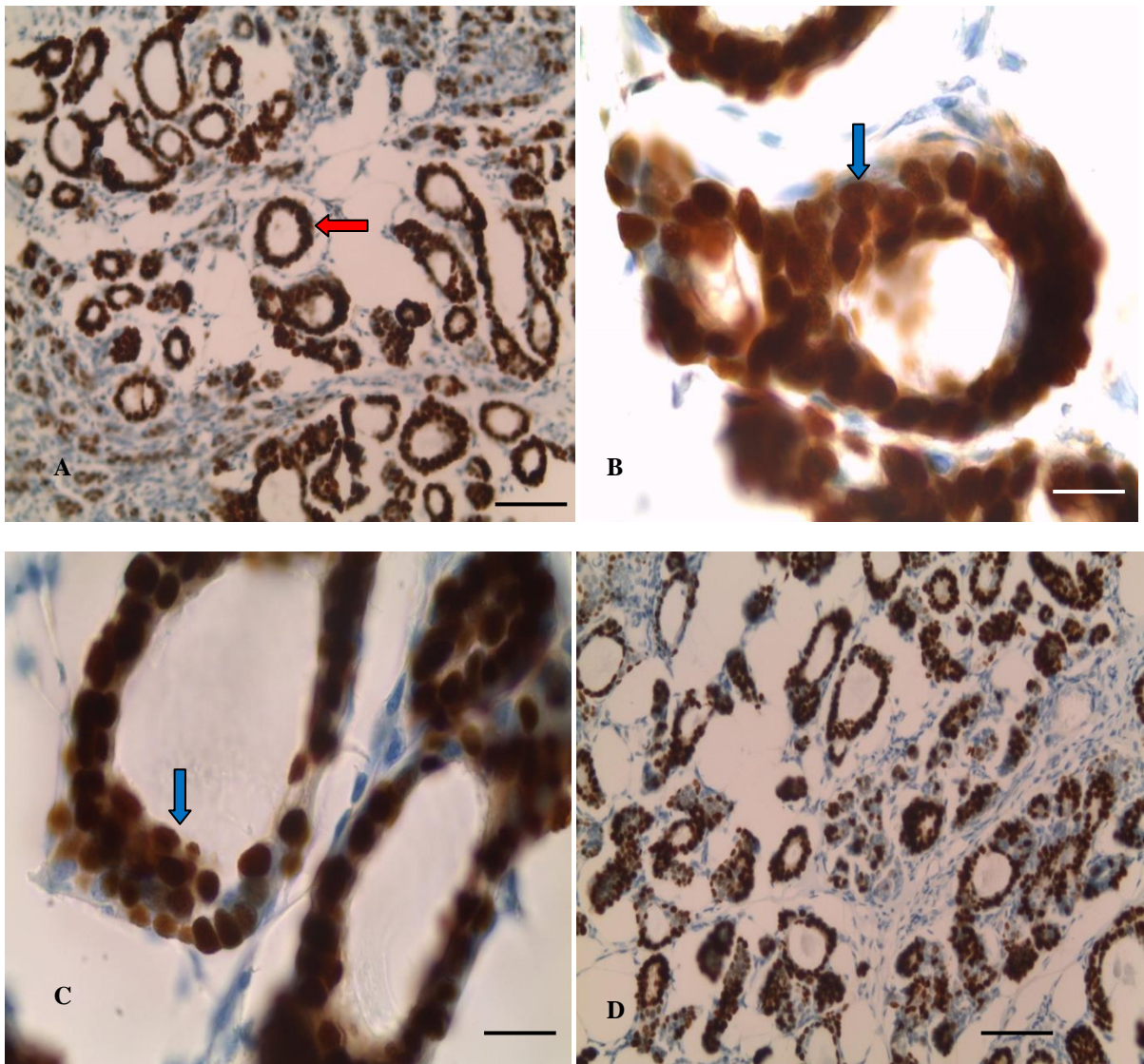


Figure 7 : Immunohistochimie des récepteurs hormonaux (RE/RP) fortement exprimés
[service anatomie pathologique CHU SBA, 2014]

RE : **A**, Gr 200x ; **B**, Gr 1000x

RP : **C**, Gr 1000x ; **D**, Gr 200x

Flèches indiquent un marquage de noyaux positif (marron DAB)

— 1cm

I.1.2.4.3. Expression de la protéine Her2 par IHC et par hybridation *in situ* en fluorescence (FISH)

La méthode immunohistochimique est considérée comme la première option pour l'évaluation du statut Her2. Elle utilise des anticorps et une réaction enzymatique pour mettre en évidence le niveau d'expression de la protéine Her2 à la surface des cellules tumorales. L'expression de la protéine Her2 a été évalué par analyse immunohistochimique en utilisant l'anticorps monoclonal de lapin anti Her2/neu 4B5 (ventana) 790-2991 pré-dilué (~6 µg/mL) (Roche Diagnostics GmbH, standhoder strasse 116, D-68305, Mannheim, Germany). La coloration produite par la réaction s'interprète de façon semi-quantitative à l'aide d'une échelle de 0 à 3+ [46] (Fig.8, Tableau 19).

Actuellement, les recommandations d'ASCO (2007) [46] pour le test du Her2 dans le cancer du sein ont été modifiées par le consensus des experts internationaux de la conférence de Saint Gallen 2013 sur la thérapie primaire du cancer du sein [69]. L'algorithme pour évaluation de l'expression de la protéine Her2 sur spécimen de cancer du sein invasifs est représenté dans la figure N°9. Seule les tumeurs Her2 3+ sont considérées positives pour une surexpression. Les tumeurs Her2 2+ sont considérées positives uniquement après démonstration d'une amplification du gène ErbB2 via test de FISH (unique à échelle national au CHU SBA). Un kit Dako à deux sondes a été utilisé : cent 17, Her2 (Her2/CEP 17) K5731 (DakoDenmark A/S, produkteinsvej 42. DK-2600 Glostrup, Denmark). La première sonde est pour le centromère, la seconde est pour le gène Erbb2 (17q11.2-q12). Cette technique met en évidence l'amplification génique par une sonde marquée au fluorophore à spectre orange marquant le locus du gène Erbb2 et par une autre sonde marquée au fluorophore à spectre vert marquant la région du centromère du chromosome 17. D'autres sondes sont également utilisées au service d'anatomie pathologique telle que le kit Zytovision à une sonde SPEC Her2 (Zytovision GmbH, Fischkai 1, D-27572 Bremerhaven, Germany) (Fig.10).

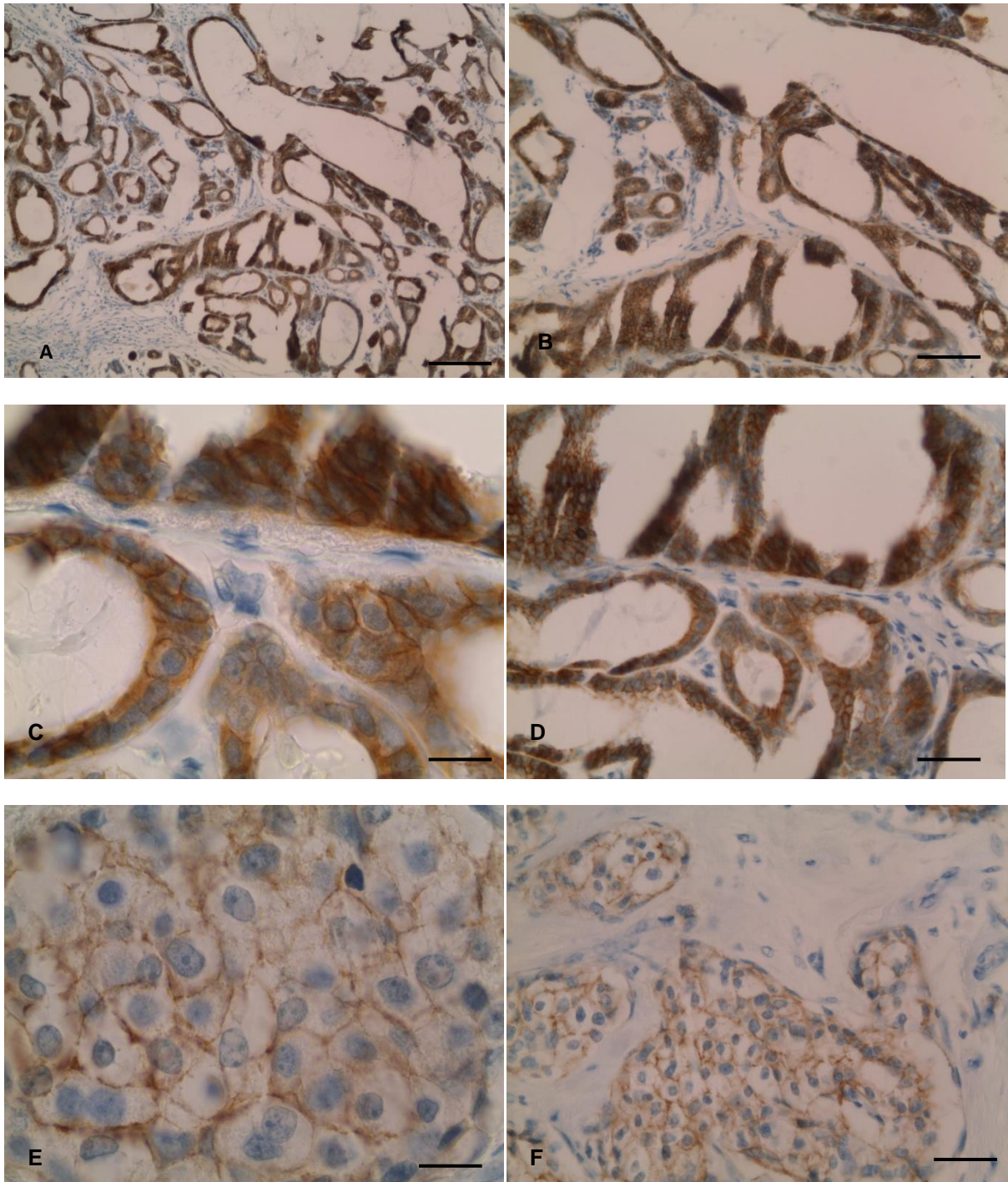


Figure 8 : Immunohistochimie du niveau d'expression membranaire de la protéine Her2 testé sur des patientes atteintes de cancer du sein. [service anatomie pathologique CHU SBA, 2014]

A, B, C, D : Her2 score +3

E, F: Her2 score +2, marquage discontinu de la membrane.

A : Gr 100x ; **B :** Gr 200x ; **D, F :** Gr 400x; **C, E :** Gr 1000x ;

— 1 cm

Tableau 19: Score de marquage et indication thérapeutique anti-Her2 [46]

Score de Marquage	indication thérapeutique anti-Her2
0 : Absence de marquage ou marquage membranaire < 10% de cellules invasives.	Non
1+ : Marquage membranaire faible et incomplet > 10% des cellules invasives.	Non
2+ : Marquage membranaire faible à modéré et complet > 10% de cellules invasives, seulement si amplification prouvée par FISH.	Oui
3+ : Marquage membranaire fort et complet > 30% des cellules invasives.	Oui

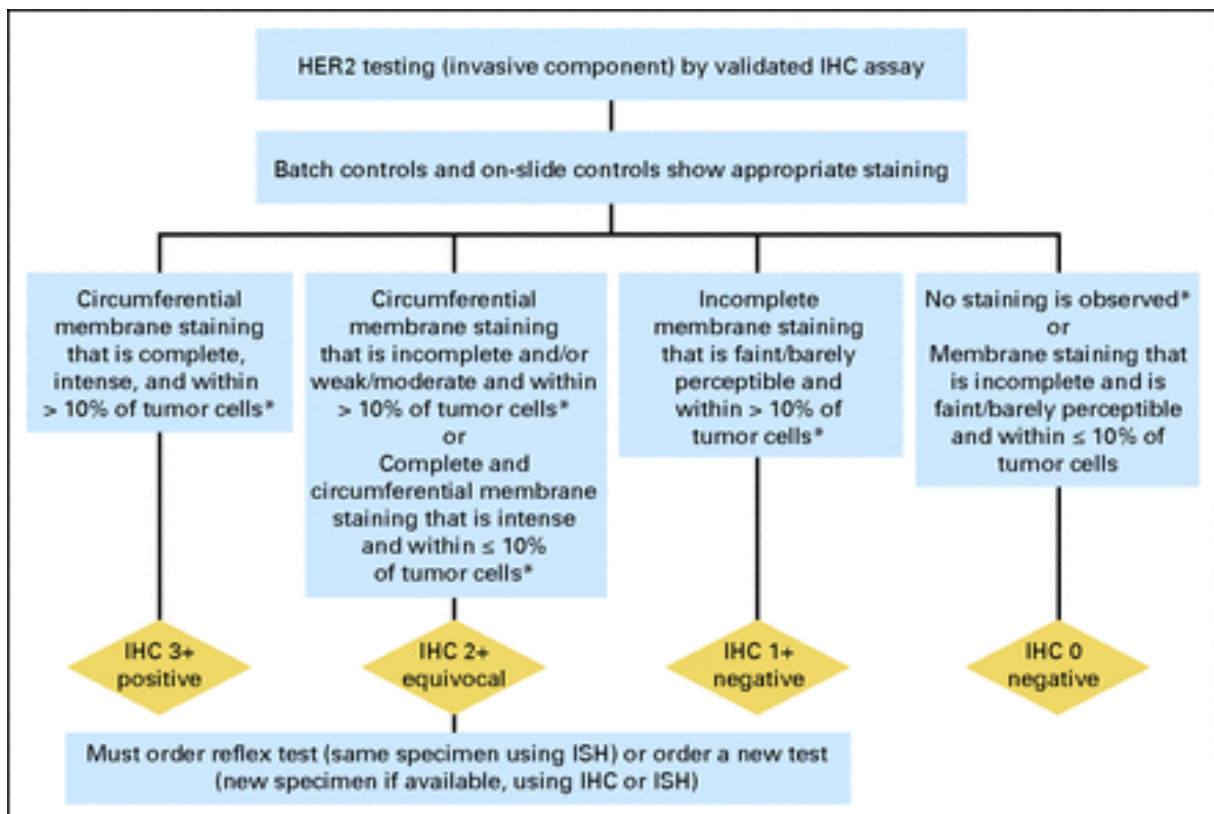


Figure 9 : Algorithme pour évaluation du test Her2 par IHC dans les cancers du sein [69]

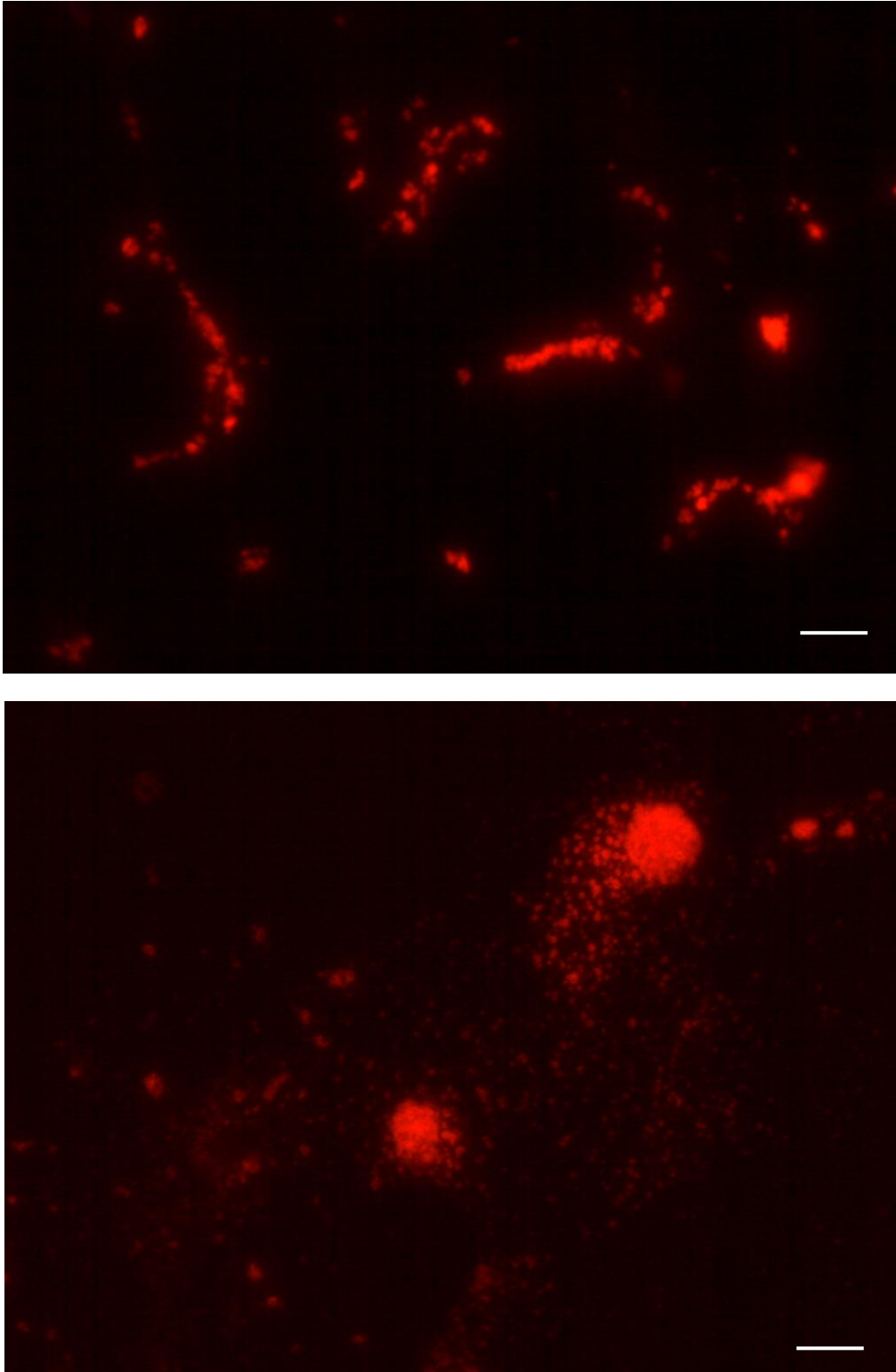


Figure 10 : FISH réalisée sur des cas équivoques Her2 score +2

[service anatomie pathologique CHU SBA, 2014]

Spots orange (kit à une sonde SPEC Her2) par microscope à fluorescence Objectif 100

— 1 cm

I.1.2.5. Enregistrement et saisie des données

Une fiche uniformisée a été établie, les valeurs obtenues par examen ou à l'interrogatoire ont été codées soit selon un mode binaire (Oui ou Non, Présence ou Absence) soit selon progression géométrique pour les réponses multiples.

La validation des données retranscrites sur la Fiche du questionnaire a été faite sur base de la consultation des différents documents médicaux des patientes mis à notre disposition.

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées sur le logiciel IBM® SPSS® Statistics IBM Corp. édité en 2013. IBM SPSS Statistics pour Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.

Un tri à plat nous a permis de corriger les données incohérentes et de compléter les données manquantes.

I.1.2.6 Analyse des données et application des tests statistiques

Les études descriptive et analytique de nos données sont basées sur :

- **Transformation des variables** : par regroupement, en utilisant soit le codage, soit des transformations conditionnelles pour la mise en tableaux et l'analyse.

- **Analyse uni-variée** : Afin de calculer les fréquences, les caractéristiques de tendance centrale et de dispersion des variables quantitatives. Pour. Aussi, la détermination des fréquences et des intervalles de confiance pour les variables qualitatives. Le risque d'erreur α a été fixé à 0,05.

- **Analyse de la survie globale et de la survie sans récurrence:**

La survie à 5 ans a été analysée en fonction des facteurs pronostiques post-chimiothérapie néo-adjuvante selon deux modalités :

- La courbe de survie a été établie selon la méthode de Kaplan-Meier [201], avec l'intervalle de confiance de Greenwald. Le test statistique de Log-rank a été utilisé dans une comparaison univariée des réponses histopronostique dans la survie [5].
- L'analyse de survie semi-paramétrique a été effectuée selon la régression du model de Cox [202] par la méthode descendante de Wald, afin d'évaluer l'influence relative (ou le risque relatif) des facteurs pronostiques sélectionnés, sur la survie. Les résultats sont exprimés avec leurs intervalles de confiance à 95% (IC). Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative pour toutes les analyses.

Dans un premier temps, il a été effectué une recherche systématique de toutes les variables statistiquement liées à la variable dépendante. Dans un second temps, les inter-corrélations entre variables sont analysées, afin de ne conserver que celles qui présentent un faible taux d'inter-corrélation, soit les variables explicatives.

La réalisation pratique d'un modèle de régression logistique se fait par le choix des variables explicatives que l'on a, susceptibles d'être intégrées au modèle. Ce choix est fondé sur la pertinence clinique des facteurs. C'est pourquoi, une recherche bibliographique approfondie est au préalable obligatoire. Les facteurs sélectionnés en post-chimiothérapie pour inclusion dans le model de Cox étaient le grade SBR, le statut des récepteurs hormonaux, le statut Her2 et l'envahissement ganglionnaire.

I.2. Réponse à la CTN en fonction des sous-types moléculaire de tumeur du sein

I.2.1. Patientes

Pour cette seconde partie de notre travail, nous avons conservé le même échantillon de patientes atteintes d'un cancer du sein opérable non inflammatoire. Nous avons stratifié les sous-types de tumeurs selon les statuts des récepteurs : RE et la surexpression du Her2 [12].

I.2.2. Méthodologie

I.2.2.1. Etude de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante en fonction des sous-types moléculaires

Les définitions des paramètres d'analyse utilisés pour la comparaison des phénotypes de tumeurs sont comme suit :

I.2.2.1.1. Conversion vers le traitement conservateur du sein (TCS)

La conversion vers le TCS était définis pour les patientes qui n'étaient pas admissibles pour un TCS durant leurs consultation initiales et qui étaient cliniquement diagnostiquées éligible pour une mastectomie. Ces mêmes patientes, après avoir reçu des cures de chimiothérapie néo-adjuvante, ont bénéficié d'une chirurgie conservatrice du sein.

I.2.2.1.2. Clairance nodulaire

La clairance nodulaire (apurement ganglionnaire) a été attribuée aux patientes ayant un statut ganglionnaire cliniquement positif, révélé négatif par examen pathologique sur pièce opératoire avec curage ganglionnaire.

I.2.2.1.3. Récidive et décès

La récurrence était définie par la rechute locale, régionale, ou à distance non présente dans la période postopératoire immédiate. La mort a été définie en tant que décès de la patiente durant la période d'étude.

I.2.2.1.4. Grade tumoral SBR

Le grade SBR a été évalué selon la méthode Elston-Ellis à partir de pièce opératoire (grade SBR post-chimiothérapie).

I.2.2.2. Etude de la survie à 5 ans

Une étude de survie univariée a été réalisée selon la méthode Kaplan Meier. Des courbes de survie globale et de survie sans récurrence ont été établies afin d'apprécier l'effet du TCS, du grade tumoral SBR et des phénotypes tumoraux sur la survie des patientes.

I.2.2.3. Analyse des données et application des tests statistiques

L'analyse univariée a été réalisée en utilisant le test t de Student pour les variables continues. Dans un second temps, la relation entre les différentes variables qualitatives explicatives et les classes phénotypiques de tumeurs a été recherchée par une analyse binaire. Les tests utilisés sont le test du χ^2 d'indépendance ou d'homogénéité et le test exact de Fisher pour toutes les comparaisons de fréquence, avec la détermination des seuils de signification. Pour les comparaisons deux à deux ou plus des variables quantitatives-qualitatives, nous avons utilisé la méthode d'analyse de variance ANOVA, basée sur le test F de Snedecor.

II.1. Identification des facteurs pronostiques et prédictifs associés à la survie

II.1.1. Etude de la population

Toutes les patientes présentant un cancer du sein opérable, aux stades II et III, ont été traitées par chimiothérapie néo-adjuvante (CTN), suivie d'une intervention chirurgicale et d'un traitement adjuvant. L'ensemble des patientes sont prises en charge au niveau du centre hospitalo-universitaire de Sidi Bel Abbès en Algérie entre la période allant de janvier 2008 à juin 2014. Les caractéristiques cliniques et pathologiques des 84 patientes sont résumées dans le tableau 20.

II.1.1.1. Age

Selon l'âge des patientes, que nous avons réparties en tranche de dix ans (Fig. 11), l'âge médian était de 47 ans (extrêmes 28-75ans), le pic de fréquence se situe entre 39 et 48 ans pour 46.4% des cas, suivi par 29.8% pour la tranche d'âge 49-58. Le facteur âge est très important, les études menées jusqu'à présent précisent que pour la tranche d'âge 35-39 ans, le risque est de 0.5, ce risque est deux fois plus élevé pour le groupe d'âge 40-44 ans et il est de 2.5 fois plus élevé pour le groupe d'âge 45-54 ans. 50% de nos patientes ont atteint la tranche d'âge ayant le plus fort risque de contracter un cancer du sein.

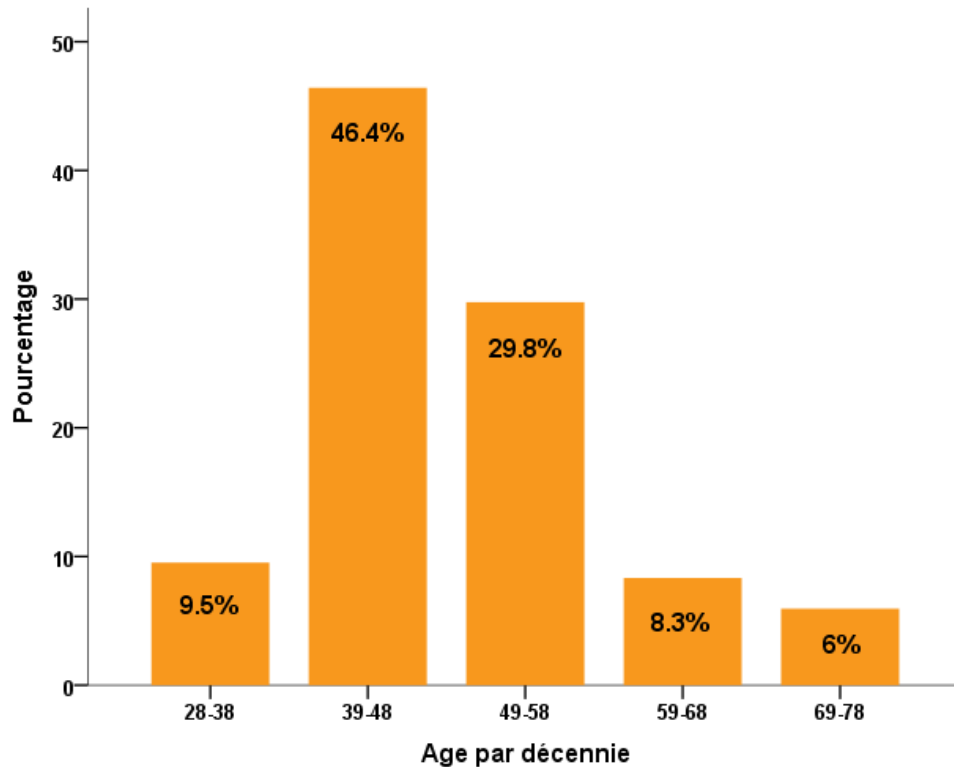


Figure 11 : Répartition par décennie de l'âge des patientes atteintes de cancer du sein

II.1.1.2. Statut hormonal

Le traitement de la tumeur est prescrit selon le statut hormonal, 49 patientes étaient pré-ménopausiques (58.3%). Il y a autant de femmes ménopausiques que de femmes non ménopausique (Fig.12).

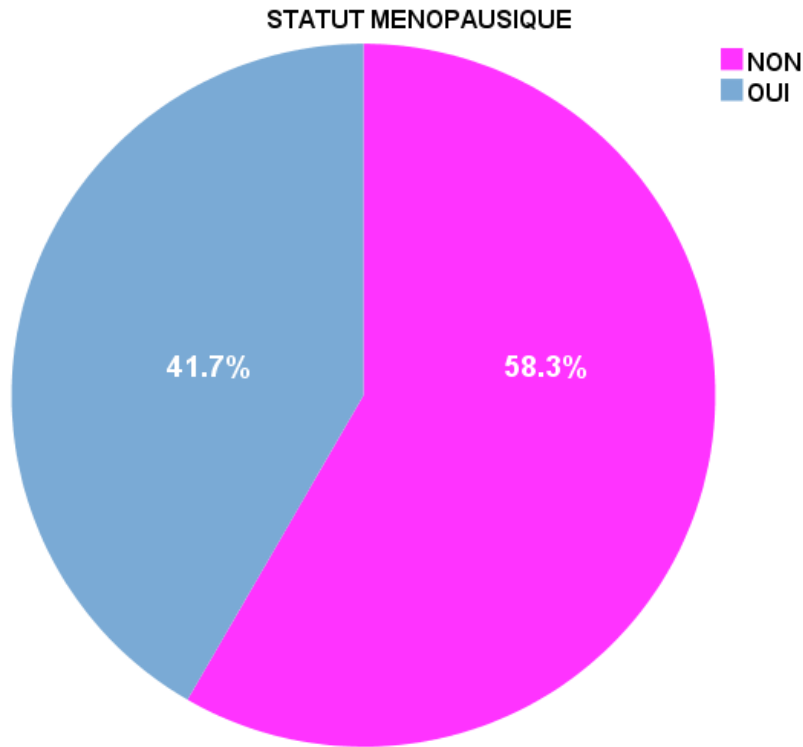


Figure 12 : Répartition des patientes selon le statut ménopausique

II.1.1.3. Stade clinique

Au moment du diagnostique, trente sept patientes (44%) présentaient une tumeur stade II, dont 13% au stade IIA et 31% en stade IIB. Les 47 autres patientes se répartissaient en 33.3% au stade clinique IIIA, 20.2% au stade IIIB et 2.4% en stade IIIC (Fig.13).

II.1.1.4. Types Histologiques et grade pathologie

Notre série comporte des carcinomes infiltrants de grade différents (Fig.14), avec une dominance du carcinome canalaire infiltrant (CCI) chez 49 patientes (58.3%) et une fréquence de 22.6% pour le carcinome lobulaire infiltrant (CLI), les autres forme histologiques tout types confondu étaient à une fréquence de 19%.

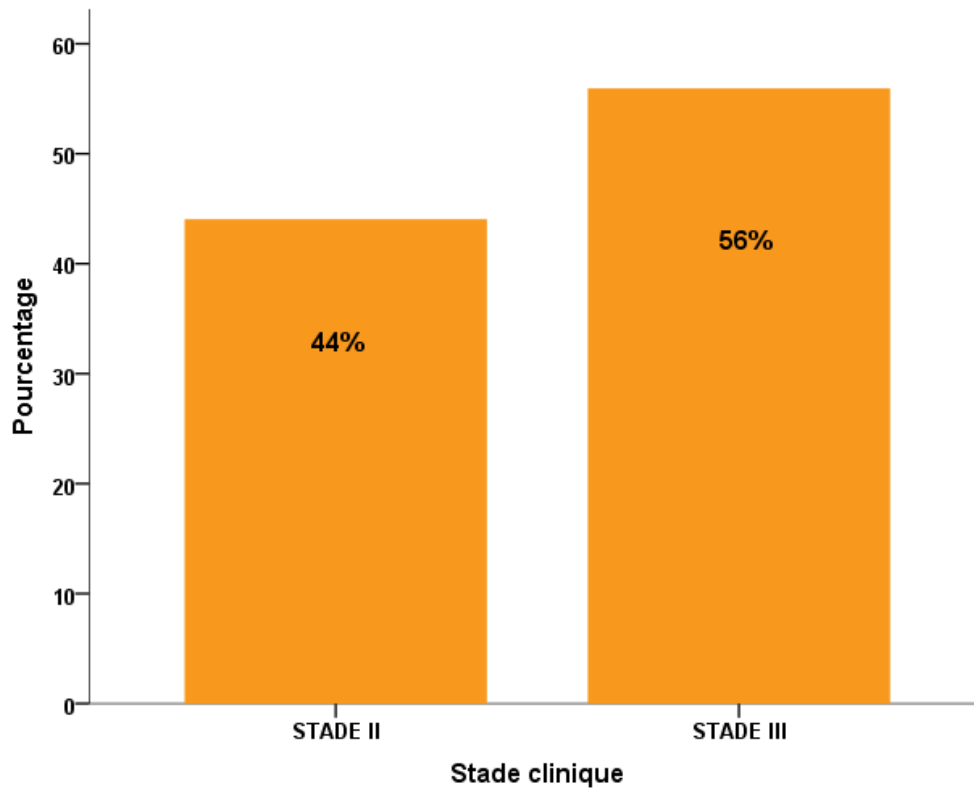


Figure 13 : Répartition des patientes selon le stade clinique de tumeur

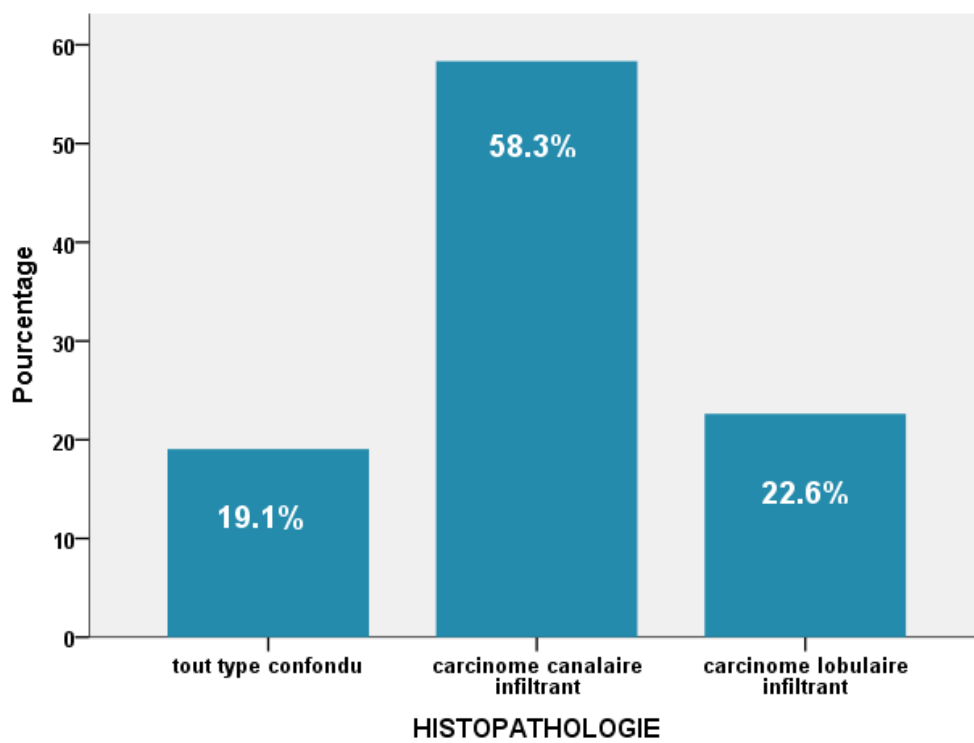


Figure 14 : Distribution histopathologique de la série de tumeurs du sein étudiées

Comme illustré dans la figure 15, le grade SBR était de I dans 10 (11.9%), II dans 30 (35.7%) et III dans 24 (28.6%) tumeurs. Ces taux sont recalculés car réévalués après chimiothérapie néo-adjuvante sur pièces opératoires. En première constatation, les tumeurs à haut grade sont plus importantes que celles à bas grade SBR, ceci étant le résultat du dépistage tardif et du manque de la sensibilisation.

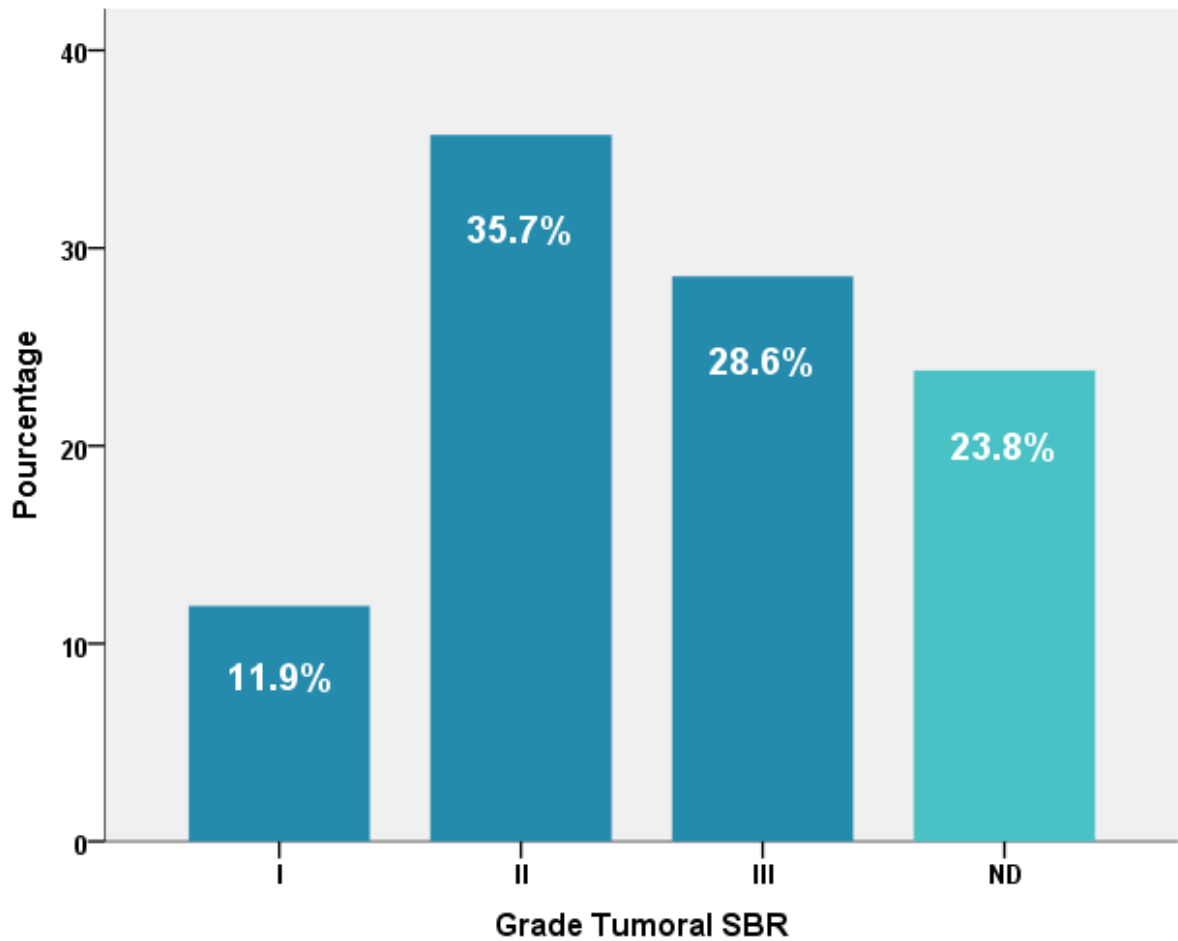


Figure 15: Distribution des tumeurs selon le grading Scarff Bloom Richardson (SBR)

ND : non déterminé

Tableau 20 : Caractéristiques cliniques et histopathologiques des Patientes.

Caractéristiques	N (%)
Patientes évaluées	84
Age median, ans (rang)	47 (28-75)
Statut Ménopausique	
Pré-ménopausique	49 (58.3)
Ménopausique	35 (41.7)
Taille clinique (cT)	
cT ₂	20 (23.8)
cT ₃	45 (53.6)
cT ₄	19 (22.6)
Stade clinique	
IIA	11 (13.1)
IIB	26 (31)
IIIA	28 (33.3)
IIIB	17 (20.2)
IIIC	2 (2.4)
Type histologique de tumeur	
Ductal	49 (58.3)
Lobular	19 (22.6)
Others	16 (19.1)
Tumeur grade SBR	
I	10 (11.9)
II	30 (35.7)
III	24 (28.6)
ND	20 (23.8)
Récepteurs Hormonaux	
Positifs	44 (52.4)
Négatifs	33 (39.3)
ND	7 (8.3)
Chirurgie	
MR	72 (85.7)
Conservatrice	12 (14.3)
Chimiothérapie néo-adjuvante	
Anthracycline seule	51 (60.7)
Anthracycline + Taxane	33 (39.3)

MR, Mastectomie Radicale ; NE, Non Déterminé

II.1.2. Evaluation des facteurs pronostiques après chimiothérapie néo-adjuvante

La répartition du grade SBR post-chimiothérapie, déterminé après chirurgie, a révélé un grade SBR I chez 12 patientes (14.3%) et des grades SBR II et III dans les mêmes proportions (42.9%). Les tumeurs à récepteurs hormonaux positifs (RH+) étaient plus fréquentes (52.4%) que celles à récepteurs hormonaux négatifs (RH-) (47.6%). Les tumeurs surexprimant le Her2 sont moins fréquentes (33.3%) que celles qui ne l'expriment pas (66.7%).

Après chimiothérapie néo-adjuvante, 40.5% des patientes ne présentaient pas de ganglions infiltrés après chirurgie. L'envahissement des ganglions lymphatiques axillaires recherché sur pièce opératoire s'est avéré positif chez 50 patientes (59.5%).

II.1.2.1. Analyse de survie

II.1.2.1.1. Analyse univariée

La médiane de suivi des patientes était de 30,5 mois (rang 5-67 mois), et à 5 ans, le taux de survie globale (SG) et de survie sans récurrence (SSR) ont été respectivement de 72.6% et 67.9%. A 66 mois, le taux de SG était de 54% (IC 95%, 36.4-71.6 mois) et à 58 mois, le taux de SSR était de 46.8% (IC 95%, 30.2-63.4 mois).

La SG et la SSR ont été analysées en fonction, du grade SBR, des récepteurs hormonaux, du statut Her2 et de l'envahissement ganglionnaire pathologique après chimiothérapie néo-adjuvante (tableau 21 et Figures 16-19).

L'analyse univariée indiquait une relation significative entre la SSR et le grade SBR post-chimiothérapie ($p = 0.026$), les tumeurs de grade I présentaient une meilleure survie sans récurrence à 5 ans (91.7%) que celles de grade III (58.3%). Une médiane de 42 mois (IC 95%, 24.5-59.5) en SSR était rapportée chez les patientes à grade SBR III. Le grade SBR n'avait aucun effet significatif sur la SG ($p = 0.4$) (Figure 16).

Comme indiqué dans la figure 17, les récepteurs hormonaux représentaient un bon facteur pronostic de survie globale et de survie sans récurrence avec une valeur de p respectivement égale à 0.007 et 0.001. Les patientes avec RH+ comparées à celles présentant des RH- avaient à 5 ans, un meilleur taux de SG (84.1% vs 60%) et de SSR (79.5% vs 55%). Les patientes avec RH- avaient une médiane de survie globale de 62 mois (IC95% , 31.94-92.05), et une médiane de SSR égale à 32 mois (IC95% , 14.57-49.42).

Le statut de Her2 avait un effet significatif sur la SG ($p = 0.032$) avec un taux de SG égale à 85.7% chez les patientes Her2 positif contre un taux de 66.1% chez les patientes avec Her2 négatif. Une médiane de SG égale à 66 mois (IC95%, 59.79-72.20) a été notée chez les patientes présentant un Her2 négatif. Le statut Her2 n'avait pas d'effet significatif sur la SSR ($p = 0.309$) (Figure 18).

Tableau 21: Analyses de survie en fonction des facteurs pronostiques après chimiothérapie d'induction

	Nombre des patientes (%)	SG à 5ans (%)	Valeur de <i>p</i>	SSR à 5ans (%)	Valeur de <i>p</i>
Tumeur grade					
SBR	14.3	83.3	0.400	91.7	0.026*
I	42.9	69.4		69.4	
II	42.9	72.2		58.3	
III					
Récepteurs hormonaux					
+	52.4	84.1	0.007*	79.5	0.001*
-	47.6	60		55	
Expression du Her2					
+	33.3	85.7	0.032*	71.4	0.309
-	66.7	66.1		66.1	
Envahissement ganglionnaire					
N-	40.5	82.4	0.004*	70.6	0.013*
N+	59.5	66		66	

SG. Survie globale ; SSR. Survie sans récidive ; *, Valeur significative

Le taux de survie globale à 5 ans chez les patientes présentant un envahissement ganglionnaire négatif comparé à celui des patientes ayant un envahissement ganglionnaire positif était meilleur (82.4% vs 66%), il était également meilleur en survie sans récidive (70.6% vs 66%), les valeurs *p* des survies respectives étaient de 0.004 et de 0.013 (Figure 19). Les médianes de SG et de SSR chez les patientes présentant un envahissement ganglionnaire positif étaient de 48 mois (IC95%, 28.08-67.92) et de 46 mois (IC95%, 27.7-64.29) respectivement. Dans une comparaison entre le nombre de ganglions envahis et le temps de survie, l'application de la corrélation linéaire de Pearson montre une relation très significative au seuil de positivité de 0.01, entre la durée de SG ($r = - 0.42$) et la durée de SSR ($r = - 0.43$) (Figure 20).

II.1.2.1.2. Analyse multivariée

L'analyse multivariée (Tableau 22) a fait ressortir l'envahissement ganglionnaire comme unique facteur pronostique de la SG selon le modèle de Cox (RR [IC 95%]=3,27 [1,22-8,794], $p= 0,019$). Le facteur des récepteurs hormonaux positifs a amélioré significativement la SSR (RR [IC 95%]=0.328 [0.143-0.753], $p= 0,009$), pendant que le facteur grade SBR n'y influe pas (RR [IC 95%]=1.85 [0.986-3.493], $p= 0,055$). La variable du statut Her2 testée n'était pas corrélée à la survie.

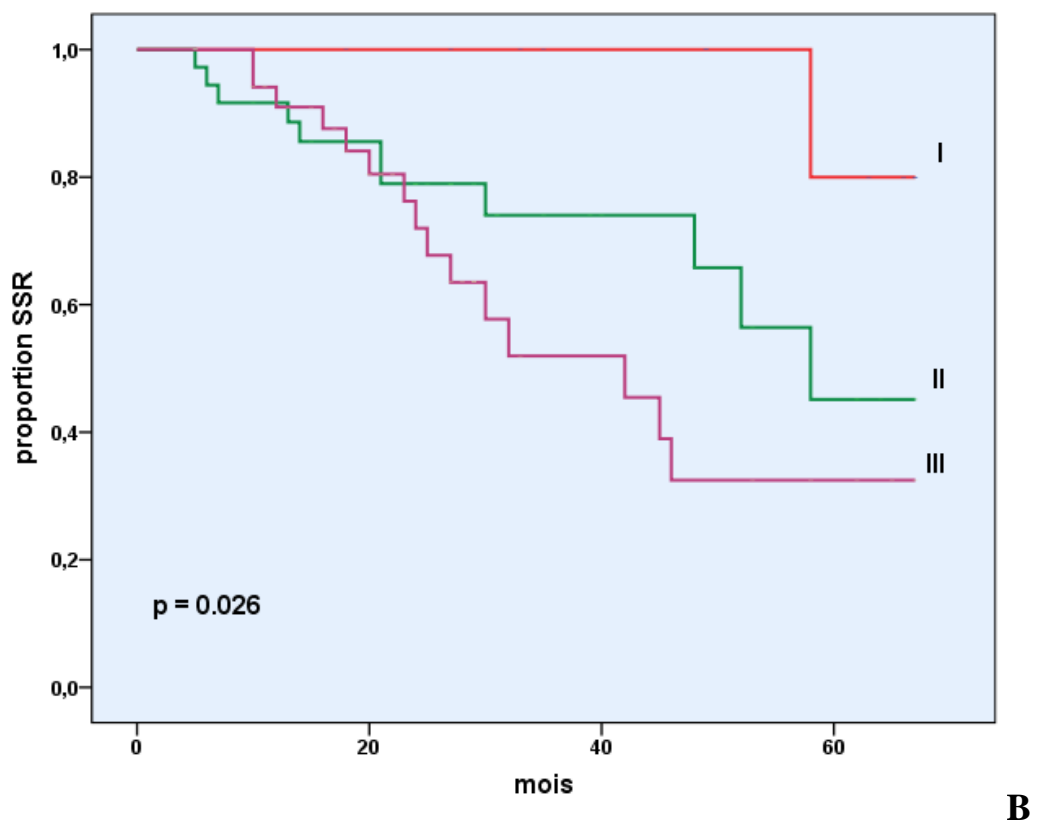
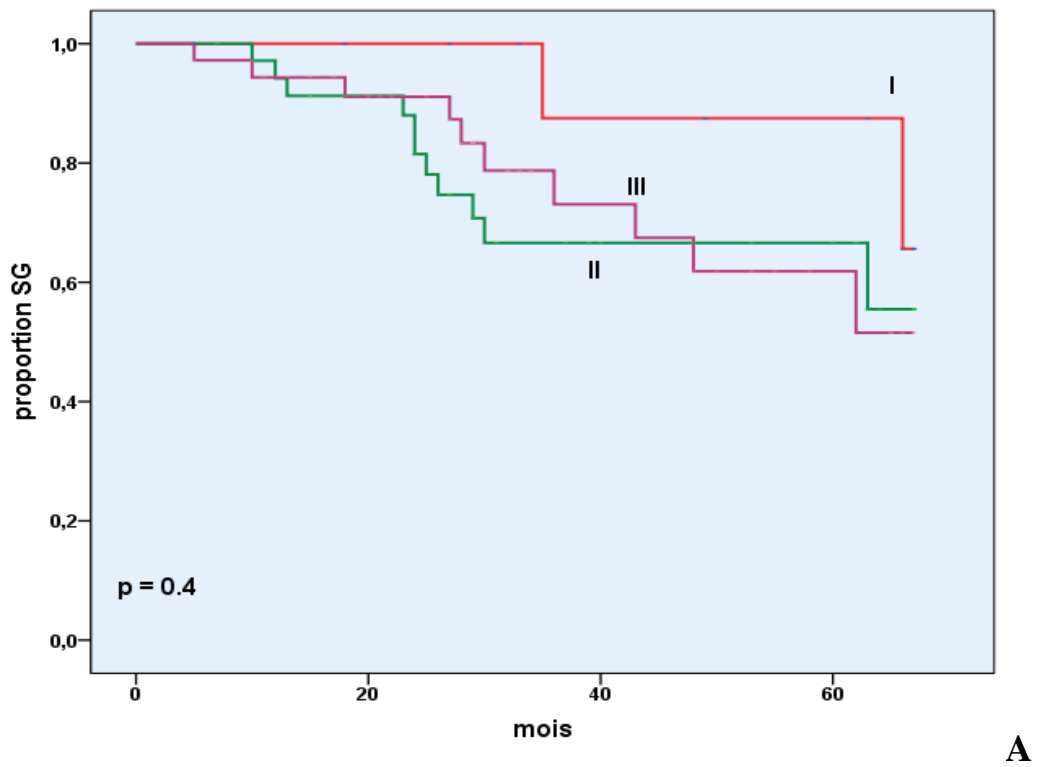
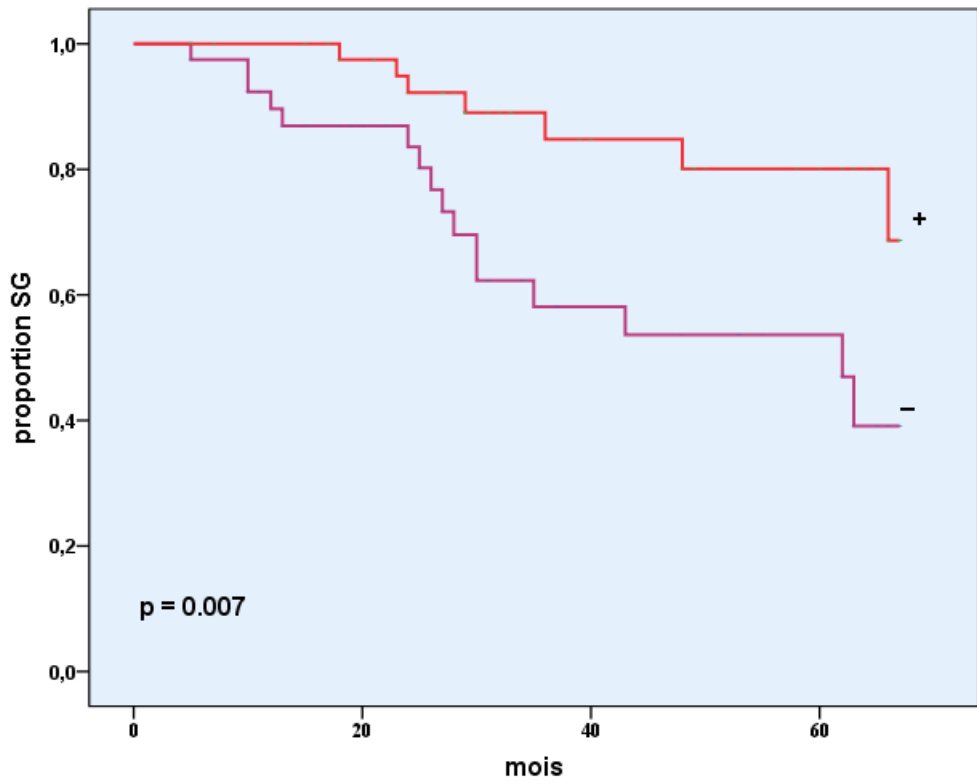
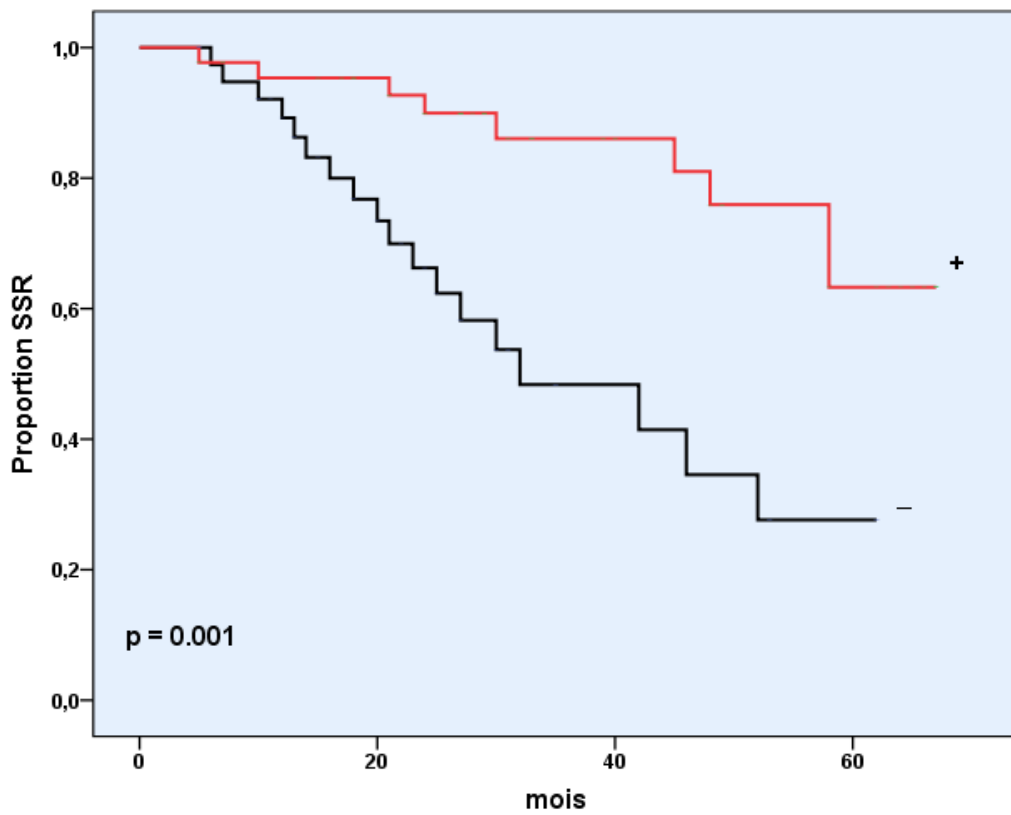


Figure 16: Analyse de Survie en fonction du grade SBR répartie en trois catégories (I-III) évalué après CTN ; A, survie globale ; B, survie sans récidive

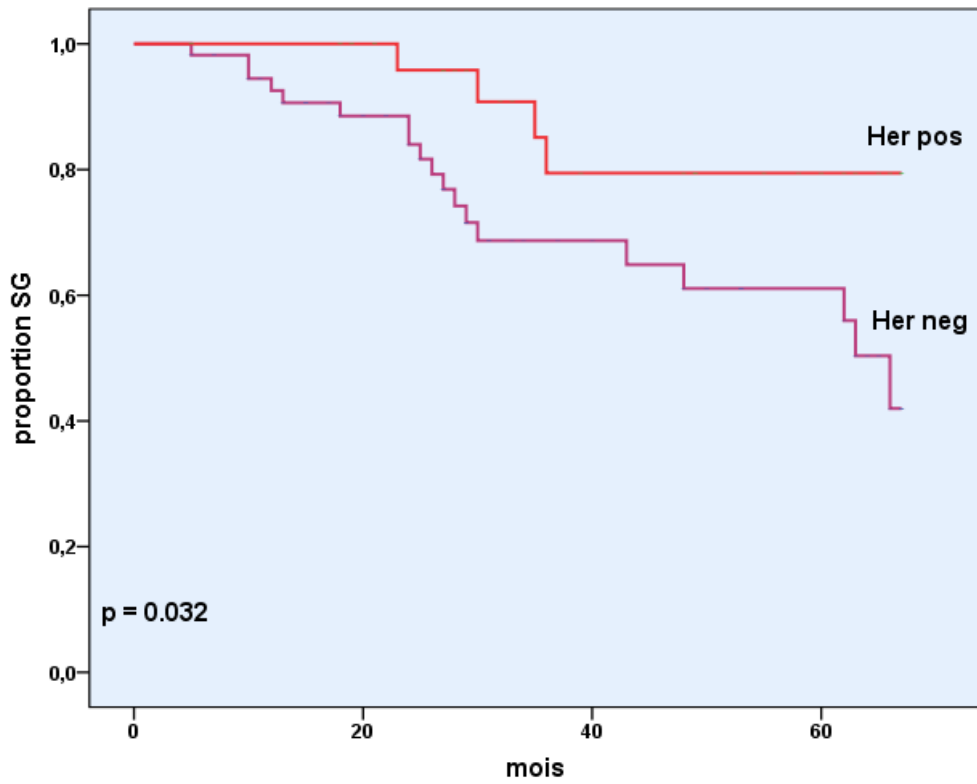


A

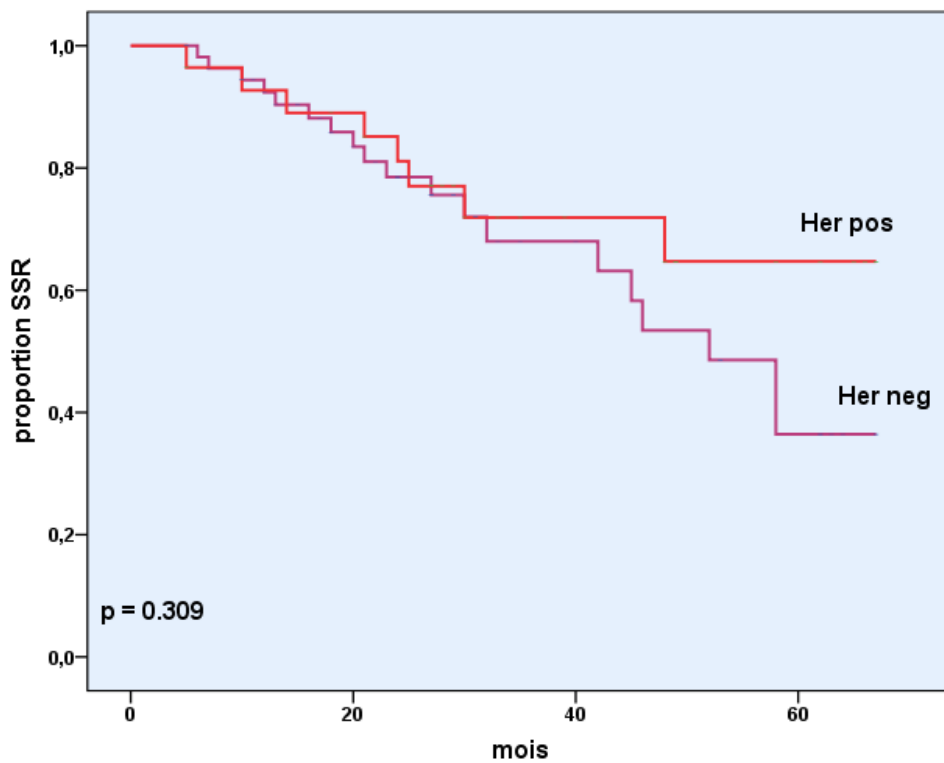


B

Figure 17: Analyse de Survie en fonction du statut des récepteurs hormonaux positif (+) ou négatif (-) évalué après CTN ; A, survie globale ; B, survie sans récurrence

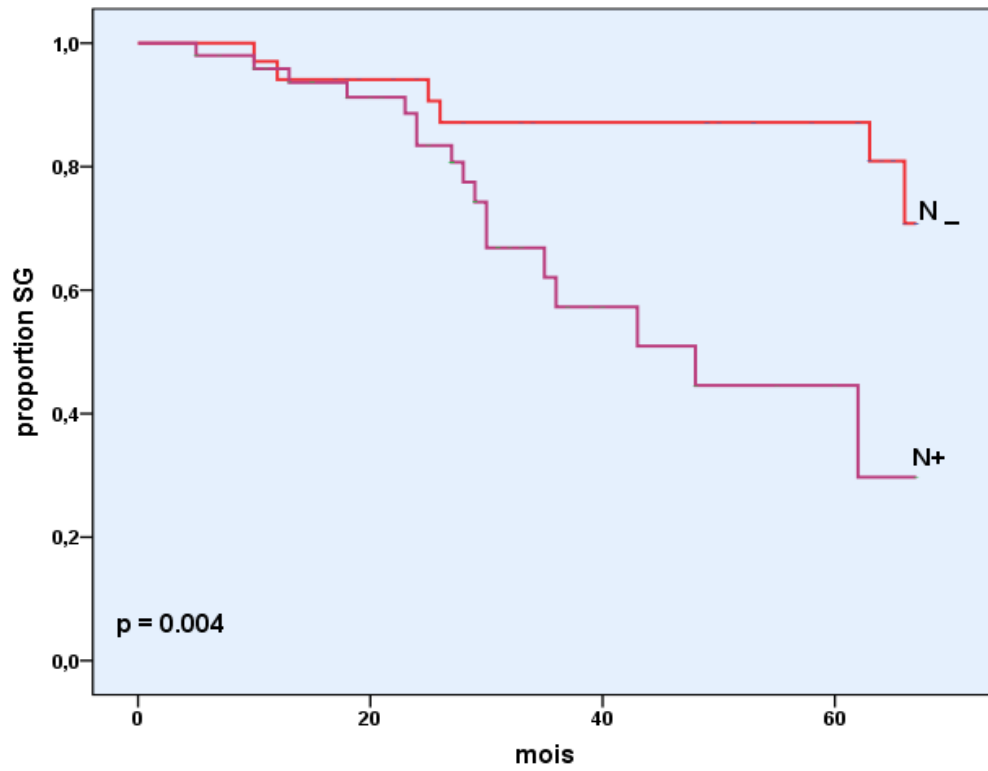


A

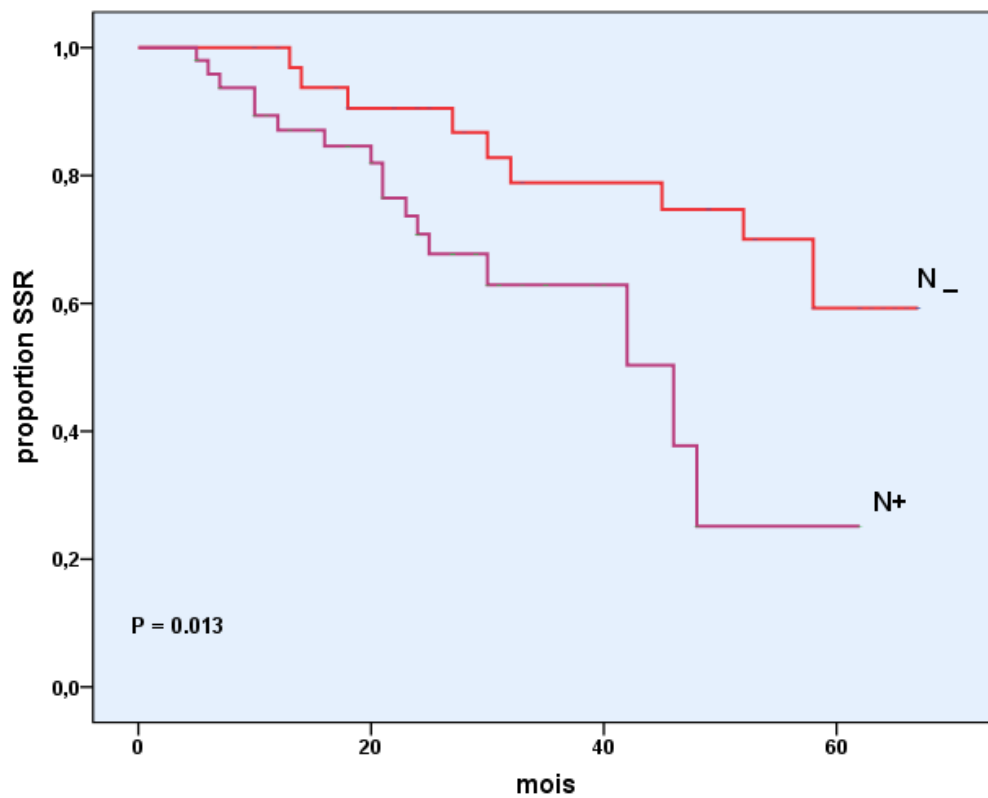


B

Figure 18: Analyse de Survie en fonction du statut Her2 positif (Her pos) ou Négatif (Her neg) évalué après CTN ; A, survie globale ; B, survie sans récurrence

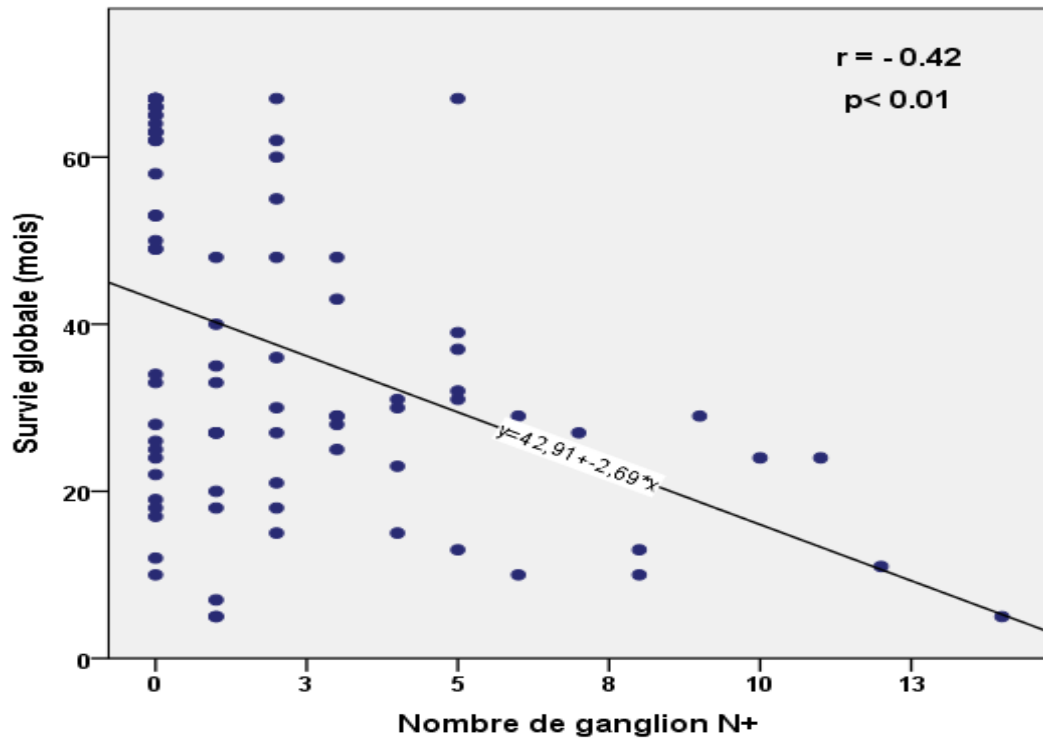


A

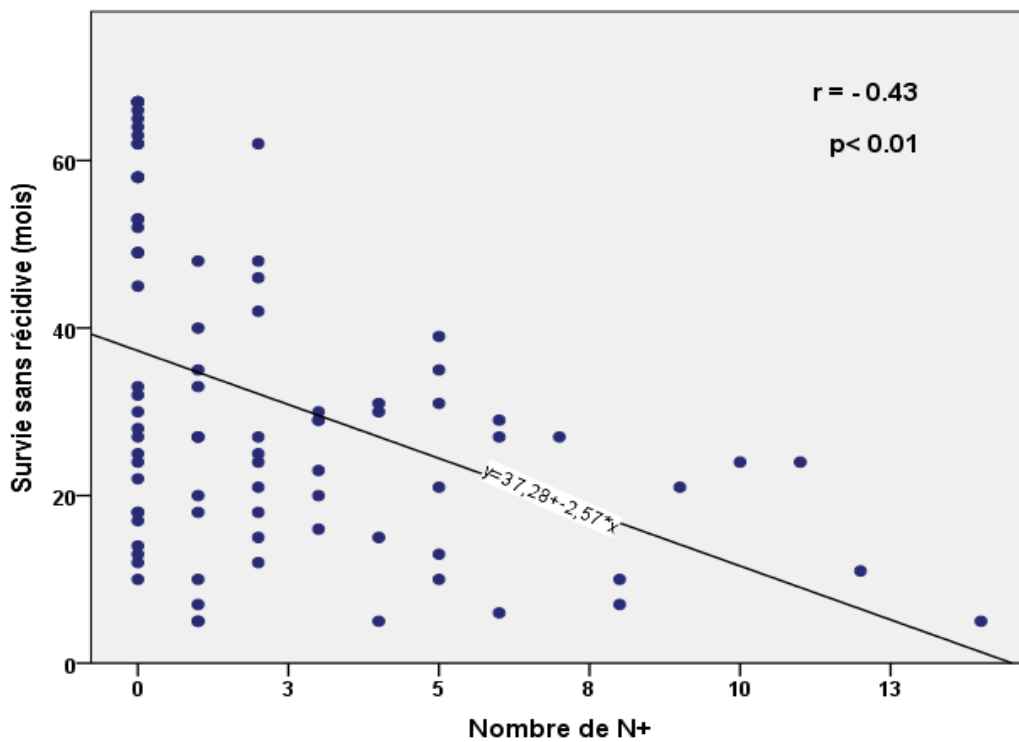


B

Figure 19: Analyse de Survie en fonction de l'envahissement ganglionnaire répartie en groupes de ganglions positifs (N+) ou ganglions négatifs (-) évalué après CTN ; A, survie globale ; B, survie sans récurrence.



A



B

Figure 20 : Corrélation linéaire entre la durée de survie et le nombre de ganglions envahis, évalué après CTN ; A, survie globale ; B, survie sans récurrence.

Tableau 22 : Les facteurs pronostiques associés à la SG et la SSR par analyse de régression linéaire selon le model de Cox

Survie Globale			
Facteur	Hazard Ratio	IC 95%	Valeur de <i>P</i> (Régression de Cox)
Envahissement ganglionnaire	3.27	1.22 – 8.794	0.019*
Survie sans récidence			
Facteurs	Hazard Ratio	IC 95%	Valeur de <i>P</i> (Régression de Cox)
Récepteurs Hormonaux	0.328	0.143 – 0.753	0.009*
Grade tumoral SBR	1.85	0.986 – 3.493	0.055*

*, Valeur significative

II.2. Réponse à la CTN en fonction des sous-types moléculaire de tumeur du sein

Les patientes inscrites par sous-type de phénotype tumoral étaient 20 ER+ / Her2- (23.8%), 18 ER+ / Her2+ (21.4%), 10 ER2-/ Her2+ (11.9%), et 36 ER- / Her2- (42.9%). Le stade clinique au moment du diagnostic était de 37 patientes (44%) au stade II et 47 patientes (56%) au stade III.

II.2.1. Taille clinique

Les sous-types les plus susceptible d'avoir une taille clinique cT2 était les phénotypes ER+ / Her2- (45%) et ER+ / Her2+ (50%), tandis que ER-/ Her2+(10%) et ER- / Her2- (2.8%) sont moins représentatifs, le seuil de signification statistique est de $p=0.01$. Pour ce qui est de la taille clinique cT3, se sont les phénotypes ER-Her2+(70%) et ER- / Her2- (66.7%) qui présentent la plus forte fréquence versus ER+ / Her2+ (38.9%) et ER+ / Her2- (35%) avec une valeur $p=0.04$ (tableau 23).

Tableau 23: Taille et stade cliniques en fonction des phénotypes

Variable	ER+/Her2-	ER+/Her2+	ER-/Her2+	ER-/Her2-	P
Patientes	20 (23.8%)	18 (21.4%)	10 (11.9%)	36 (42.9%)	
cT2	9 (45%)	9 (50%)	1 (10%)	1 (2.8%)	0.000**
cT3	7(35%)	7 (38.9%)	7 (70%)	24 (66.7%)	0.048*
cT4	4 (20%)	2 (11.1%)	2 (20%)	11 (30.6%)	0.428
Stade II	13 (65%)	12 (66.7%)	3 (30%)	9 (25%)	0.004*
Stade III	7 (35%)	6 (33.3%)	7 (70%)	27 (75%)	0.004*

*, Valeur significative ; **, seuil de signification < 0.01

II.2.2. Stade clinique

Le diagnostique du stade clinique comparé chez les différents phénotypes a un effet très significatif (p= 0.004), les plus représentatifs pour le stade II sont ER+ / Her2- (65%) et ER+ / Her2+ (66.7%), alors que les phénotypes ER- / Her2+(70%) et ER- / Her2- (75%) ont une forte tendance pour le stade III (tableau 23).

II.2.3. Conversion vers le traitement conservateur du sein (TCS)

Douze des 84 patientes recrutées (14.3%) ont été en mesure de subir le TCS après chimiothérapie néo-adjuvante. L'association entre la conversion au TCS et les sous-types moléculaires est listée dans le tableau 24. La conversion en TCS était plus fréquente chez les patientes atteintes de cancer du sein stade II (21.6%) que chez celles en stade III (8.5%), sans signification statistique (p=0.08). Le sous-type le plus susceptible de se convertir au TCS était ER+ / Her2+ (27.8%), mais l'association entre la variable sous-type et la conversion au TCS n'a pas été statistiquement significative (p=0.232).

Tableau 24: Réponse à la chimiothérapie néo-adjuvant en fonction du phénotype

Variable	ER+/Her2-	ER+/Her2+	ER-/Her2+	ER-/Her2-	P
Patientes	20 (23.8%)	18 (21.4%)	10 (11.9%)	36 (42.9%)	
Age (an), moyenne±DS	48.3 ± 2.24	46.3 ± 2.429	47.10 ± 1.77	49.3 ± 1.74	0.739
Conversion au TCS	2 (10%)	5 (27.8%)	2 (20%)	3 (8.3%)	0.232
Clairance nodulaire[‡]	7 (41.2%)	0 (0%)	1 (12.5%)	5 (17.2%)	0.064
SBR					
I	6 (30%)	5 (27.8%)	1 (10%)	0 (0%)	0.005*
II	11 (55%)	4 (22.2%)	7 (70%)	14 (38.9%)	0.056
III	3 (15%)	9 (50%)	2 (20%)	22 (61.1%)	0.003*
Récidive	4 (20%)	1 (5.6%)	7 (70%)	15 (41.7%)	0.002*
Décès	3 (15%)	0 (0%)	4 (40%)	16 (44.4%)	0.002*

[‡] Exclut les patientes avec envahissement ganglionnaire clinique négatif.

*, Valeur significative

II.2.4. Clairance nodulaire

Parmi les 84 patientes inclus, 63 (75%) ont été diagnostiqués en consultation initiale avec des ganglions axillaires cliniquement positifs, dont 13 patientes (21%) présentaient des ganglions axillaires négatifs sur le curage chirurgical des ganglions axillaires en post-chimiothérapie néo-adjuvante. Durant notre période d'étude, il n'y avait aucun cas de récurrence axillaire parmi les patientes qui se sont convertis du statut ganglionnaire axillaire positif au statut négatif.

Le tableau 24 indique que le sous-type le plus susceptible de se convertir au statut ganglionnaire négatif après chimiothérapie néo-adjuvante était le phénotype ER+ / Her2- (41.2%), suivi de très loin par les sous-types ER- / Her2- (17.2%), et le ER- / Her2+ (12.5%). Aucune clairance nodulaire n'a été enregistré chez le phénotype ER+ / Her2+ (P = 0.06).

Dans la conversion au statut ganglionnaire négatif, il n'y avait aucune différence entre les patientes qui avaient un cancer du sein stade II (22.7%) et celles qui présentaient un cancer au stade III (19.5%) ($P=0.76$).

II.2.5. Grade tumoral SBR

Le grade tumoral SBRI est plus représentatif chez la population de patientes des sous-types ER+ / Her2- et ER+ / Her2+ versus ER- / Her2+ et ER- / Her2- (30%, 27.8% vs 10%, 0%, $P = 0.05$). Les patientes triple négative et ER+ / Her2+ tendent à présenter des tumeurs grade SBRIII (61.1%, 50%, $p= 0.003$) (tableau 24). Aucune différence significative n'était observée entre le grade tumoral et le stade clinique des patientes ($P > 0.08$).

II.2.6. Récidive et décès

Il y avait une tendance très soulignée de récurrence chez le sous-type ER- / Her2+ (70%) comparé avec le ER- / Her2- (41.7%), ER+ / Her2- (20%) et ER+ / Her2+ (5.6%) avec une valeur p fortement significative ($p=0.002$).

Les patientes en stade Clinique II versus stade III étaient moins susceptibles de récidiver (16.2% vs 44.7%) avec un effet très significatif (0.006).

Il y a eu 23 décès (27.4%) au cours de notre période d'étude. La comparaison entre la mort en tant qu'événement et les phénotypes moléculaires était très significative. En effet, les sous-types les plus tendant à réaliser l'événement « décès » étaient les phénotypes ER-/Her2- (44.4%) et ER- :Her2+ (40%), tandis que les phénotypes ER+/Her2- (15%) et ER+/Her2+ (0%) avaient une moindre fréquence, voir nulle et elle a été très significative $p=0.002$ (tableau 24). Il y avait une incidence des décès réduite chez les patientes avec un cancer stade II comparativement avec celles en stade III (13.5% vs 38.3%, $P =0.01$) durant la période d'étude.

II.2.7. Etude de la survie à 5ans en post-chimiothérapie néo-adjuvante

II.2.7.1. Survie en fonction du type chirurgical

Dans la comparaison décrite au tableau 25, les patientes ayant bénéficié de TCS accusent moins de rechute que celles ayant subi une Mastectomie Radicale (MR) (8.3% vs 36.1%, $p=0.05$), avec une meilleur SSR-5ans (91.7% vs 63.9%) et une tendance de SG-5ans augmenté (83.3% vs 70.8%).

Tableau 25: Récidive et décès en fonction du type chirurgical après CTN

Variable	TCS	MR	Valeur de P
Patientes	12 (14.3%)	72 (85.7%)	
Récidive	1 (8.3%)	26 (36.1%)	0.05*
SSR-5ans	91.7%	63.9%	0.150
Décès	2 (16.7%)	21 (29.2%)	0.369
SG-5ans	83.3%	70.8%	0.694

MR, Mastectomie radicale

*, Valeur significative

II.2.7.2. Survie en fonction du grade tumoral SBR

Les patientes présentant un grade tumoral SBRIII font plus de rechute (41.7%) que celles avec un SBRII (30.6%) ou bien un grade SBRI (8.3%), sans signification statistique. Cependant, la qualité de SSR-5ans est significativement et inversement proportionnelle au grade tumoral SBR, d'une valeur $p=0.02$ (Tableau 26).

II.2.7.3. Survie en fonction des sous-types moléculaires

Les sous-types qui ont tendance à avoir une très bonne survie sans récurrence sont ER+ / Her2+ et ER+ / Her2- (94.4%, 80%), suivi par les sous-types ER- / Her2- et ER- / Her2+ (58.3%, 30%), la différence est très significative au seuil < 0.01 . En effet, les patientes triple négatif ont une médiane de SSR à 5ans égale à 32 mois (IC95% [14.619-49.381]), alors que les sous types moléculaires HER2+ ont une médiane de SSR-5ans égale à 25 mois (IC95% [15.703-34.297]). Par ailleurs, aucun décès n'a été enregistré dans le groupe des ER+ / Her2+ comparé aux sous-types ER+ / Her2-(15%), ER- / Her2+ (40%) et ER- / Her2- (44.4%) ($p=0.002$; Tableau 27). La SG-5ans était à 100% chez les patientes au phénotype ER+ / Her2+ comparé à 85% chez ER+ / Her2-, 60% dans ER- / Her2+ et 55.6% dans le sous-type ER- / Her2- ($p=0.001$; Figures 21, 22).

Tableau 26: Récidive et décès en fonction du grade de tumeur après CTN

Variable	SBRI	SBRII	SBRIII	Valeur de P
Patientes	12 (14.3%)	36 (42.9%)	36 (42.9%)	
Récidive	1 (8.3%)	11 (30.6%)	15 (41.7%)	0.097
SSR-5ans	91%	69.4%	58.3%	0.026*
Décès	2 (16.7%)	11 (30.6%)	10 (27.8%)	0.645
SG-5ans	83.3%	69.4%	72.2%	0.40

*, Valeur significative

Tableau 27: Récidive et décès en fonction du phénotype de tumeur après CTN

Variable	ER+/Her2-	ER+/Her2+	ER-/Her2+	ER-/Her2-	Valeur de P
Patientes	20 (23.8%)	18 (21.4%)	10 (11.9%)	36 (42.9%)	
Récidive	4 (20%)	1 (5.6%)	7 (70%)	15 (41.7%)	0.002*
SSR-5ans	80%	94.4%	30%	58.3%	0.000**
Décès	3 (15%)	0 (0%)	4 (40%)	16 (44.4%)	0.002*
SG-5ans	85%	100%	60%	55.6%	0.001*

*, Valeur significative ; **, seuil de signification < 0.01

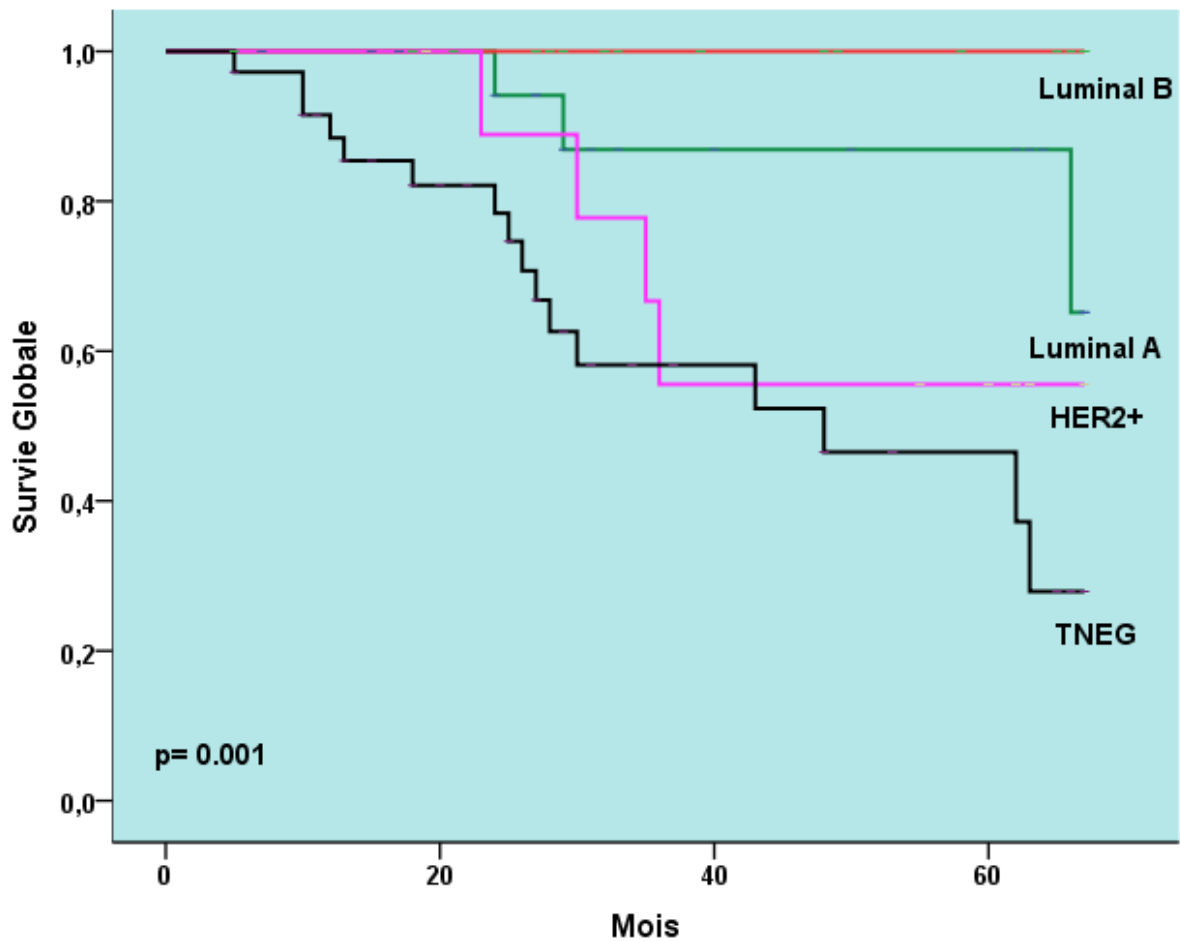


Figure 21 : Analyse de survie globale en fonction des sous-types phénotypiques ; Luminal A, ER+/Her2- ; Luminal B, ER+/Her2+ ; HER2+, ER-/Her2+ ; TNEG, ER-/Her2- .

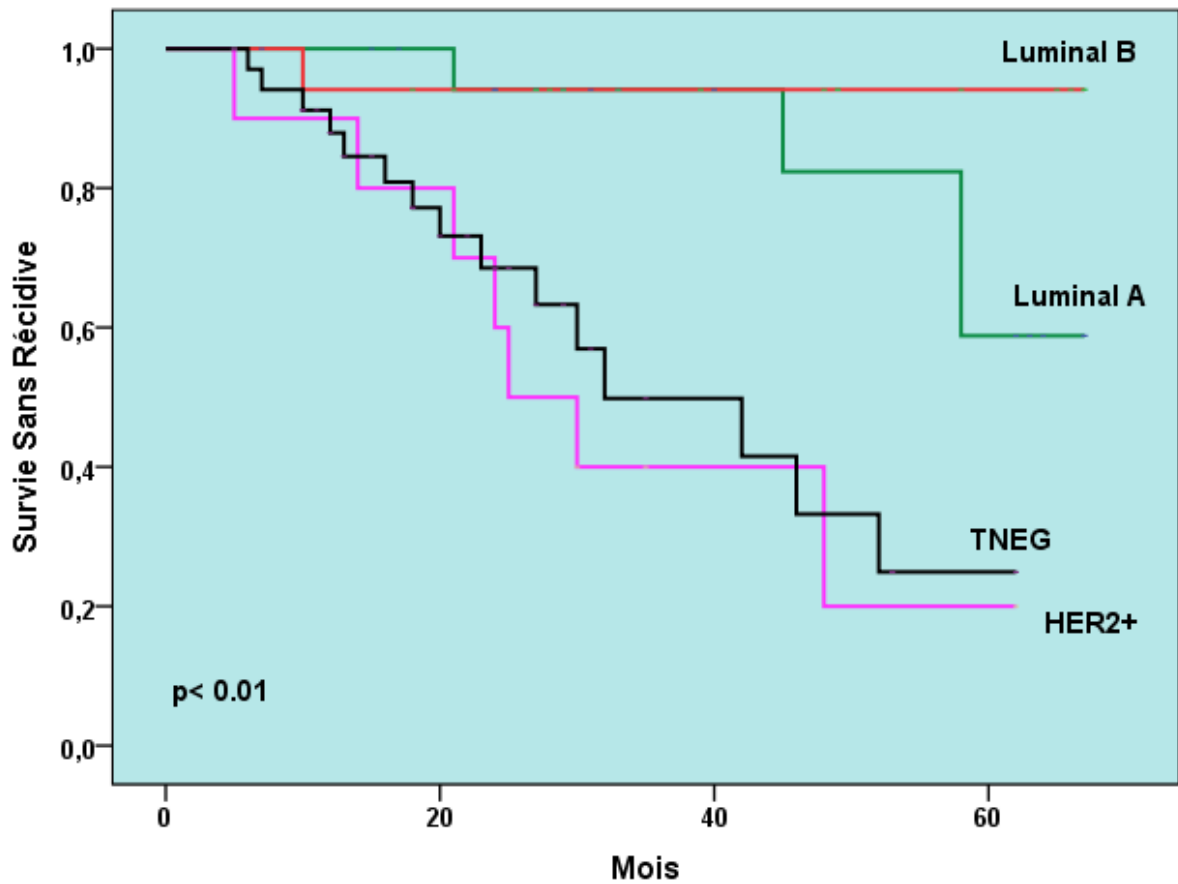


Figure 22 : Analyse de survie sans récidive en fonction des sous-types phénotypiques ; Luminal A, ER+/Her2- ; Luminal B, ER+/Her2+ ; HER2+, ER-/Her2+ ; TNEG, ER-/Her2- .

Discussion :

L'intérêt principal de la chimiothérapie néo-adjuvante dans le cancer du sein est d'introduire un traitement systémique précoce qui permettra à son tour d'améliorer le traitement conservateur et d'évaluer la réponse au régime thérapeutique utilisé [4]. En conséquence, elle donne la possibilité de changer ce régime vers un traitement potentiellement plus efficace s'il y a une absence de réponse ou progression tumorale. Selon certaines études, les informations en réponse à la CTN peuvent être utilisées en tant que guide pour un supplément de traitements locaux et systémiques. En effet, l'identification de facteurs pronostiques forts permettrait de caractériser des sous-groupes de patientes à faible survie [6, 203]. Actuellement, plusieurs modèles pronostiques ont été rapportés chez des patientes avec cancer du sein ayant reçu une CTN [204, 205]. Parmi les variables prises en considération, celle du statut de l'envahissement ganglionnaire est en relation significative avec la survie [160, 206].

Cette étude a examiné l'influence de certains facteurs pronostiques sur la survie tel que l'envahissement ganglionnaire, le grade SBR, les récepteurs hormonaux et le statut Her2, chez 84 patientes ayant reçu des cures de CTN pour cancer du sein opérable. A l'issue d'un suivi médian de 30.5 mois, les résultats à cinq ans avec une chimiothérapie d'induction appliquée au niveau d'une même institution, a donné des taux respectifs de survie globale et de survie sans récurrence à 5 ans égal à 72.6% et 67.9%. La diminution du taux de survie sans récurrence pourrait être à l'origine de certains facteurs tel que l'âge jeune et la biologie de la tumeur [207, 208]. Tous les paramètres analysés sont des facteurs pronostiques de survie globale et de survie sans récurrence, à l'exception du facteur grade SBR qui n'est pas significatif pour la survie globale ainsi que l'expression du Her2 qui n'est pas un facteur pronostique pour la survie sans récurrence.

Le facteur envahissement ganglionnaire a montré une relation significative avec la survie ($p < 0.013$). Il a été le seul facteur pronostique de survie globale retenu par analyse multivariée ($p = 0.019$). Ces résultats rejoignent ceux démontrés par Amat et al. [6], et par Guarneri et al. [205]. Comme déjà révélé par plusieurs auteurs, l'étude de survie en fonction du nombre de ganglions positifs a été fortement significative avec une diminution de survie associée à une augmentation du nombre de ganglions envahis [10, 209 - 211].

Les patientes avec des tumeurs à récepteurs hormonaux positifs ont une meilleure survie globale et survie sans récurrence dans l'analyse univariée ($p < 0.007$), pendant que les résultats de l'analyse multivariée montrent une amélioration significative de la SSR ($p = 0.009$). Ces résultats se rapprochent de ceux rapportés par Amat et al. [6].

Dans cette étude, le facteur grade SBR n'a pas donné de résultats significatifs avec la survie globale, cependant il a été significatif pour la SSR. En étude multivariée, l'effet du grade SBR en tant que facteur pronostic sur la survie globale et sur la SSR retrouvé dans de nombreuses études [6, 200, 203] a été à la limite de la signification dans le cas de notre étude en raison de la non utilisation du grading SBR modifié (SBRM) comme un facteur pronostique. Celui-ci a une influence plus importante pour la prédiction des effets de la CTN comparé à celui du grade SBR [6]. En effet, selon les travaux de Le Doussal et *al.* [212], l'utilisation du grade SBR modifié ferait plus de différence entre les patientes avec un grade SBR II à faible risque (SBRM 2 et 3) que celles avec un grade SBR II à haut risque (SBRM 4). Les patientes avec des tumeurs Her2 positif présentait une meilleure survie globale que d'autres, cependant sans différence significative sur la survie sans récurrence. Ce facteur n'avait donné aucun effet sur la survie globale en analyse multivariée, comme rapportée dans les travaux de Miglietta et *al.* [200].

La survie globale et la survie sans récurrence chez les femmes Algériennes atteintes de cancer du sein opérable sont plus courtes que celles retrouvées dans les travaux menés dans les populations Européennes [6, 200] et Américaines [207]. En effet, leurs paramètres de diagnostic ont un meilleur pronostic comparés à ceux rapportés dans nos travaux : population plus âgée, statut post-ménopausique majoritaire, stade clinique II dominant, faible envahissement clinique des ganglions lymphatiques axillaires, faible taux de tumeurs grade SBR III et un taux diminué de traitement par mastectomie. Ces différences de paramètres sont à l'origine de manque de sensibilisation envers le diagnostic précoce du cancer du sein et des délais de diagnostic. En effet, en Algérie les femmes ne sont pas sensibilisées au dépistage du cancer par l'autopalpation et, le système de santé ne favorise pas le dépistage systématique et la prise en charge des cas dans des délais adéquats.

Cependant, les taux de survie globale et de survie sans récurrence dans notre échantillon sont meilleurs que ceux rapportés chez les patientes de population Brésilienne, probablement pour non traitement adjuvant, par Trastuzumab, des patientes surexprimant le Her-2 selon Petrarca et *al.* [203].

Différentes études ont montré l'intérêt des facteurs pronostiques : grade SBR, statut Her2 et les récepteurs hormonaux après chimiothérapie néo-adjuvante dans la survie des patientes avec cancer du sein opérable [6, 213, 200]. D'autres, par contre, pointaient l'effet de ces facteurs pronostiques sur la survie après chimiothérapie néo-adjuvante, en fonction des phénotypes du cancer du sein [207, 214, 215]. Il y a d'autres facteurs tels que l'âge jeune et la

biologie de la tumeur [208, 203], qui pourraient contribuer à diminuer la survie parmi les femmes recevant la chimiothérapie.

Dans une autre voie de prospection, nous avons étudié la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante en fonction de chaque phénotype de tumeur du sein.

Au cours de la période d'étude, la chimiothérapie néo-adjuvante a augmenté l'admissibilité de 14.3% des patientes, éligibles pour une mastectomie radicale, vers un Traitement Conservateur du Sein et a fourni d'importantes informations pronostiques sur les risques de rechute et de décès en se basant sur la réponse pathologique observée.

Comme il a été précédemment rapporté, les patientes de cette étude qui ont eu des réponses cliniques ou histopathologiques à la chimiothérapie néo-adjuvante avaient des taux inférieurs de récurrence et de décès durant notre période d'étude [14, 16, 216].

Nos résultats confirment que les patientes avec un grade tumoral SBR I et celles ayant bénéficié d'un Traitement Conservateur du Sein après chimiothérapie néo-adjuvante, définissent des patientes avec une meilleure survie sans récurrence à 5 ans.

En outre, le ER+ / Her2- ou le sous-type Luminal A, ainsi que le ER+ / Her2+ ou le sous-type Luminal B, ont été significativement associés au grade tumoral SBRI, démontrant une réponse plus prononcée à la chimiothérapie néo-adjuvante par rapport aux autres sous-types. Cependant, la tumeur triple négative est fortement associée au grade tumoral SBR III.

Nos résultats sont en accord avec une étude à grande échelle faite par Nguyen et al. (2008) [72] qui a également démontré une amélioration de la survie sans récurrence locorégionale pour les cancers du sein Luminal A et B par des taux de récurrence respectifs de 0.8% et 1.5%, contre des taux plus importants de récurrence chez les sous-types moléculaires HER2+ (8.4%) et TNEG (7.1%). Une étude antérieure a enquêté sur la réponse du cancer du sein avancé triple négatif traité par chimiothérapie néo-adjuvante. Une augmentation des taux de récurrences locorégionales a été observée chez ces patientes [16], également constaté chez les tumeurs triples négatives dans notre série de patientes.

De plus, nos études de survie globale et de survie sans récurrence chez les sous-types luminal A et Luminal B accusent des taux supérieurs à ceux chez les autres sous-types moléculaires, conclusion également rapportée par Voduc et al. [71] et par Wang et al.[89].

La présente étude propose plusieurs nouvelles découvertes qui se rapportent à la conversion au Traitement Conservateur du Sein et à la possibilité de diminuer l'atteinte des ganglions axillaires avec un évitement potentiel du curage ganglionnaire. La Conversion des patientes d'une mastectomie vers un Traitement Conservateur du Sein est un résultat important car il diminue les suites opératoires, réduit la morbidité associée à la mastectomie,

et réduit le besoin d'une extensive reconstruction du sein. La mastectomie a des taux de complication allant de 14% à 64%, qui peuvent être considérablement réduits avec une tumorectomie [217, 218]. Dans notre cohorte, les patientes qui ont été diagnostiquées et identifiées pour le traitement au stade II étaient les plus susceptibles de recevoir le Traitement Conservateur du Sein. Nous n'avons pas constaté une différence significative pour la conversion au traitement conservateur du sein (TCS) à la base des sous-types moléculaire, probablement à cause du nombre important de patientes cliniquement diagnostiquées en stade III de cancer du sein.

Le statut ganglionnaire est un marqueur important pour la planification du traitement et des conseils aux patientes. Dans notre étude, la clairance nodulaire atteinte avec la chimiothérapie néo-adjuvante peut nous aider à définir un sous-type moléculaire de patientes avec un cancer du sein. En effet, les tumeurs luminal A peuvent avoir une amélioration des réponses après chimiothérapie néo-adjuvante. En ce qui concerne notre étude, nous avons constaté que 13 des 63 patientes (16%) qui présentaient un statut ganglionnaire positif avant la chimiothérapie néo-adjuvante, avaient une infiltration ganglionnaire négative post-chimiothérapie néo-adjuvante sur pièce opératoire. Le suivi médian de nos patientes était de 30.5 mois, ce qui devait être un intervalle de temps suffisant pour qu'une récurrence locale ou régionale puisse se présenter.

Chez les patientes ayant eu une clairance nodulaire après chimiothérapie néo-adjuvante, une étude plus approfondie pourrait suggérer que l'obligation du curage ganglionnaire pourrait ne pas être nécessaire chez ces patientes. En effet, éviter le curage des ganglions axillaires et son coût supplémentaire comme celui des séquelles potentiellement négatives chez les patientes qui présentent un statut ganglionnaire cliniquement positif, peut être un avantage supplémentaire de la chimiothérapie néo-adjuvante.

Les limites de notre étude se résument donc dans la petite taille de l'échantillon et sa nature rétrospective à partir d'une seule institution où le nombre d'examen effectués sur les patientes est également limité. Des résultats plus significatifs auraient pu démontrer l'effet combiné, des facteurs pronostiques et donc d'apprécier les risques relatifs de chaque facteur sur la survie. Par ailleurs, un court temps de suivi, et donc un faible nombre d'événements, sont à l'origine de l'effet non significatif de certains facteurs pronostiques sur la survie.

L'administration de la chimiothérapie quand il y a une tumeur observable permet l'évaluation de la réponse au régime. Ceci offre la possibilité de changer le régime vers un traitement potentiellement plus efficace s'il y a une absence de réponse ou une progression de la tumeur.

Conclusion

Le cancer du sein est une pathologie hétérogène, dans laquelle multiples thérapies systémiques adjuvantes ont d'importantes conséquences.

Notre travail a confirmé le rôle de l'envahissement ganglionnaire comme facteur pronostique délétère sur la survie globale dans le cancer du sein opérable traité par CTN pendant que les récepteurs hormonaux jouent un rôle protecteur dans la survie sans récurrence.

Ainsi, la possibilité d'identifier les tumeurs susceptibles de développer des métastases chez les patientes présentant un important envahissement ganglionnaire ou des résidus de cellules tumorales après traitement par CTN, permet de sélectionner des patientes pour une thérapie adjuvante et de minimiser les effets de toxicité dans le groupe de femmes ne présentant pas de risque de rechute. Cette sélection contribuerait certainement à orienter les cliniciens, toutes disciplines confondues, pour optimiser leurs gestes thérapeutiques.

La chimiothérapie néo-adjuvante a augmenté l'admissibilité pour le TCS chez 14.3% des patientes atteintes de cancer du sein opérable. La conversion des patientes prévues pour une mastectomie vers un traitement de conservation du sein est un important résultat parce qu'il permet de diminuer la morbidité associée à la mastectomie et de réduire le besoin à la chirurgie de reconstitution mammaire.

De plus, la chimiothérapie néo-adjuvante est également efficace pour réduire la pathologie dans les aires axillaires et pourrait potentiellement diminuer l'étendue du curage ganglionnaire chez les patientes qui présentent une adénopathie axillaire clinique au moment du diagnostic.

Nos résultats sont en accord avec ceux de plusieurs centres démontrant une efficacité similaire de la chimiothérapie néo-adjuvante dans des établissements à moindre volume d'échantillon. Cependant, traiter les patientes à un stade avancé de cancer du sein par une chimiothérapie néo-adjuvante nous a donné l'occasion d'évaluer la réactivité individuelle d'un régime sur chaque patiente et a permis de fournir une information pronostique sur la base de la réactivité clinique et pathologique.

Pour cela, la chimiothérapie néo-adjuvante devrait être envisagée pour les patientes avec un cancer du sein au stade II et plus, en particulier chez les sous-types moléculaires Luminal A et Luminal B, pour lesquels les meilleurs taux de survie globale et de survie sans récurrence leurs sont attribués. Ceci pour, augmenter l'admissibilité au TCS, diminuer le besoin

au curage ganglionnaire, diminuer l'agressivité de la pathologie liée à l'étendue de la masse tumorale et augmenter l'espérance de survie globale et de la survie sans récurrence.

Dans la nouvelle ère de diagnostics biologiques de plus en plus fins, de thérapies plus ciblées, les traitements néo-adjuvants, chirurgicaux et adjuvants, doivent évoluer vers une adaptation fine aux profils des patientes, tenant compte des acquis et des nouvelles données biologiques tumorales. A cet effet, le contrôle post traitement néo-adjuvant a une influence indiscutable sur la survie à long terme. Les informations sur les facteurs pronostiques de la tumeur et son phénotype moléculaire, post CTN, aideraient les cliniciens à diminuer le taux de mastectomie et à réduire potentiellement l'acte de curage des ganglions axillaires. Aussi, il serait utile d'élargir notre échantillonnage à d'autres établissements d'oncologie dans la région, pour mieux évaluer l'association des facteurs pronostiques à la survie.

A l'évidence, de futures études devront tenir compte de nouvelles données intrinsèques telles que l'indice Ki67 et la réponse pathologique de la tumeur, à haut risque de récurrence et de décès, pour une sélection optimisée des traitements, et donc pour une meilleure qualité de survie.

1. Jemal A., Siegel R. et al. Cancers statistics 2006. *C. A Cancer Journal Clinical* 2006; 56: 106-130.
2. Haagensen CD O. Inflammatory carcinoma in: diseases of the breast, 2^{ème} Ed Philadelphia: WB. Saunders company 1971 ; 576 ; Vol 37n°3.
3. Plan national cancer 2015-2019. Nouvelle vision stratégique centrée sur le malade, octobre 2014.
4. Buchholz TA, Hunt KK, Whitman GJ, Sahin AA, Hortobagyi GN. Neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma: Multidisciplinary considerations of benefits and risks. *Cancer* 2003; 98 : 1150–60.
5. Therasse P., Mauriac L., Jaskiewicz M. et col. Final results of a randomized phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicin and cyclophosphamide + filgastrin as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: an EORTC-NCIC-SAKK. Multicenter study. *Journal of Clinical Oncology*, 2003; 21: 843-850.
6. Amat S, Abrial C, Penault-Llorca F, Delva R, Bougnoux P, Leduc B et al. High prognostic significance of residual disease after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study in 710 patients with operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005 ; 94 : 255–63.
7. Adjuvant Therapy for Breast Cancer. NIH Consensus Statement 2000 ; 17 : 1–35.
8. Fisher B, Gunduz N, Saffer EA. Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. *Cancer Res* 1983 ; 43: 1488–92.
9. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 460–69.
10. Pierga JY, Mouret E, Dieras V, Laurence V, Beuzeboc P, Dorval et al. Prognostic value of persistent node involvement after neoadjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer. *Br J Cancer* 2000 ; 83 : 1480–87.
11. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957 ; 11 : 359–77.
12. Goldhirsch A., Wood W. C., Coates A. S., Gelber R. D., Thurlimann B., Senn H.-J. & Panel members. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology*, 2011; 22: 1736–1747.

13. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:10869–74.
14. Mayers MO, Klauber-Demore N, Ollila DW, et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on locoregional recurrence in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2851–7.
15. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:5678–85.
16. Fisher CS, Ma CX, Gillanders WE, et al. Neoadjuvant chemotherapy is associated with improved survival compared with adjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer only after complete pathologic response. *Ann Surg Oncol* 2012;19:253–8.
17. WWW.depistagesein.ca/anatomie-du-sein/ Révisé le 13 juin 2014.
18. Deugnier MA, Petit V, Taddéi-de La Hossieraye I, Faraldo M, Gluckhova MA. Vers la caractérisation des cellules souches de la glande mammaire murine adulte. *Med Sci* 2007;23:1125–31.
19. Russo J, Balogh GA, Heulings R, Mailo DA, Moral R, Russo PA, et al. Molecular basis of pregnancy-induced breast cancer progression. *Eur J Cancer Prev* 2006;15:306–42.
20. Wellings SR, Alpers CE. Quantitative analysis of preneoplastic lesions of the breast: a basis for computer modelling. *Surg Pathol* 1994;5:371–82.
21. Petersen OW, Gudjonsson T, Villadsen R, Bissell MJ, Ronnov-Jessen L. Epithelial progenitor cell lines as models of normal breast morphogenesis and neoplasia. *Cell Prolif* 2003;36:33–44.
22. Boecker W, Buerger H. Evidence of progenitors cells of glandular and myoepithelial cell lineages in the human adult female breast epithelium: a new progenitor (adult stem) cell concept. *Cell Prolif* 2003;36:73–84.
23. Deugnier MA, Petit V, Taddéi-de La Hossieraye I, Faraldo M, Gluckhova MA. Vers la caractérisation des cellules souches de la glande mammaire murine adulte. *Med Sci* 2007;23:1125–31.
24. Villadsen R. In search of a stem cell hierarchy in the human breast and its relevance to breast cancer evolution. *APMIS* 2005;113:903–21.
25. Ginestier C, Korkaya H, Dontu G, Birnbaum D, Wicha MS, Charafe- Jauffret E. La cellule souche cancéreuse : un pilote aux commandes du cancer du sein. *Med Sci* 2007;23:1133–9.

26. Fridlyand J, Snijders AM, Ylstra B, Li H, Olshen A, Se Graves R, et al. Breast tumor copy number aberration phenotypes and genomic instability. *BMC Cancer* 2006;6:96.
27. Hoque MO, Prencipe M, Poeta ML, Barbano R, Valori VM, Copetti M, et al. Changes in CpG islands promoter methylation patterns during ductal breast carcinoma progression. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2694–700.
28. Zou D, Yoon HS, Perez D, Weeks RJ, Guilford P, Humar B. Epigenetic silencing in non-neoplastic epithelia identifies E-cadherin (CDHI) as a target for chemoprevention of lobular neoplasia. *J Pathol* 2009;218:265–72.
29. Aguilera A, Gome-Gonzalez B. Genome instability: a mechanistic view of its causes and consequences. *Nat Rev Genet* 2008;9:204–17.
30. Williams BR, Amon A. Aneuploidy: cancer's fatal flaw? *Cancer Res* 2009;69:5289–91.
31. Pfeifer JD. *Molecular testing in surgical pathology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.
32. Tavassoli FA, Devilee P. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization, Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. IAPS Press; 2003.
33. Palacios J, Robles-Fria MJ, Castilla MA, Lopez-Garcia MA, Benitez J. The molecular pathology of hereditary breast cancer. *Pathobiology* 2008;75:85–94.
34. Bloom HJG., Richardson WW., Harries EJ. Natural history of untreated breast cancer. *Br Med J*, 1962; 2: 1805-1933. In Sein Ed Eska 2001.
35. Ferlay J., Bray F. et al. Cancer incidence, morbidity and prevalence worldwide. MWBC cancer base nc nd (2.0) Lyon, France 2001.
36. Brémond A. *Epidémiologie. Maladies du sein*, Masson, 2005, pp.34-41.
37. Pherson K., Steel C. Breast Cancer- Epidemiology, risk factors and genetics. *British Medical Journal*; volume 309; pp1003-1006.
38. Estève J. *Epidémiologie des cancers du sein. Données Françaises. Nouvelles techniques, nouvelles thérapeutiques ; nouvelles stratégies. XXVème Journées Nationales de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire. Nice 17-19 Septembre 2003.*
39. Hulka B., Stark A. Breast cancer: cause and prévention. *Lancet* 1995; 346: 883-886.
40. Key TJ, Verkasalo PK., Bank SE. Epidemiology of breast cancer. *Lancet oncol* 2001; 2:133-40.
41. Russo J, Yu YF, Yang X. Developmental cellular and molecular basis of human breast cancer. *Jnatl cancer inst monogr* 2000; 17-37.
42. *Registre des tumeurs d'Alger. Institut national de la santé publique 2004.*

- 43.** Mokhtari L, Midoun N. et al. Registre du cancer d'Oran, 13^{ème} rapport, Mars 2006 (1996-2006).
- 44.** Mokhtari L. et al. Registre du cancer d'Oran, 27 Décembre 2007
- 45.** K.Meguenni et al. Les données du registre du cancer. Fréquence et incidence des cancers. Année 1999- 2001.
- 46.** Antonio C. Wolff, M. Elizabeth H. Hammond, Jared N. Schwartz, Karen L. Hagerty, D. Craig Allred, Richard J. Cote, Mitchell Dowsett, Patrick L. Fitzgibbons, Wedad M. Hanna, Amy Langer, Lisa M. McShane, Soonmyung Paik, Mark D. Pegram, Edith A. Perez, Michael F. Press, Anthony Rhodes, Catharine Sturgeon, Sheila E. Taube, Raymond Tubbs, Gail H. Vance, Marc van de Vijver, Thomas M. Wheeler, and Daniel F. Hayes. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer, journal of clinical oncology, 2007; 25, NUMBER 1.
- 47.** Biernat I., Flaherty P. et al. A phase II study of combination of taxotere doxorubicine and infusionnal 5 fluoro-uracile in the treatment of locally advanced breast cancer preliminary toxicity data. Breast cancer Res Treat 1998; 50: 328 (abstract 550).
- 48.** Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) 2000- 2003.
- 49.** World Health Organisation. Histological typing of breast cancer. 2^{ème} Ed Encyc Med Chir Gynécologie. 1998 ; 810- F: 10p.
- 50.** Treilleux I., Bremond A. Facteurs pronostiques. Maladies du sein. Edition Masson ISBN 2004 ; pp. 86-87.
- 51.** Perou C., Sorlie T., Eisen MB. et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000; 406: 747-52.
- 52.** Ellis O., Schnitt SJ., Sastre-Garau X. et al. Invasive breast carcinoma. In tumors of the breast and female genital organs WHO classification of tumours. Tavassoli FA, Devilee P Eds. IARC Press Lyon, France, 2003:13-59
- 53.** Sorlie T., Perou C., Tibshirani R. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci USA, 2001; 98: 10869-74.
- 54.** LivasyV., Karaka G., Nanda R. et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Mod Pathol, 2006; 19: 264-71.
- 55.** Singletary SE., Allred C., Ashley P., Basset LW., Berry D., Bland KI. et al. Revision of the American Joint Committee on cancer staging system for breast cancer: J Clin Oncol 2002; 20: 3628-36.

56. TNM. Classification des tumeurs malignes. 6^{ème} édition, 2003. Union International Committee Cancer : 145-156.
57. UICC : Classification des tumeurs malignes : TNM/ UICC ; 7^{ème} édition 2009, cancer du sein et stade cliniques : 253- 254.
58. Valagoussa P., Zambetti M. et al. T3b-T4 breast cancer factor affecting results in combined modality treatment. Clin exp metastasis, 1983:191-202.
59. Carter C.L., Allen C., Heusson D.E. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases. Cancer. Jan 1; 63 (1): 181-7.
60. Demichelli R. et al. Proposal for a new model of breast cancer metastatic development : Annal Oncol 1997; 8: 1075-80.
61. Fisher B., Bauer M. et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer: An NSABP Update: Cancer 1983; 52:1551-57.
62. Hery M., Ramaioli T. et al. Facteurs pronostiques des cancers du sein sans envahissement ganglionnaire axillaire pN0. Oncologie 2002 ; 2 : 255 ; 261.
63. Stewart J.E., King R.J., Winter P.J. et al. Oestrogen receptors clinical features and prognostics in stage III breast cancer. Eur J Cancer Clin Onco 1982; 18(12): 1315-20.
64. Angiogenèse et cancer du sein. Facteurs prédictifs de réponse aux antiangiogéniques. 11^{ème} cours francophones supérieurs sur le cancer du sein du 14 au 17 Janvier 2009
65. Menard S., Casalini P., Campiglio M. et al. HER2 over expression in various tumor types, focussing on its relationship to the development of invasive breast cancer. Annals Oncology 2001; 12(suppl1): S15-9.
66. Ross J.S., Fletcher J.A. The HER2/neu Oncogene in breast cancer. Prognostic factor. Predictive factors and target for therapy. Oncologist 1998; 4: 237-52.
67. Bourgier C., Heymann S., Vielh P., Azria D. Implication radiologiques de la classification moléculaire des cancers du sein: present ou avenir? Cancer/Radiothérapie, 2012 ; 16 : 29-33.
68. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. N Engl J Med. 2009;360:790–800.
69. Antonio C. Wolff, M. Elizabeth H. Hammond, David G. Hicks, Mitch Dowsett, Lisa M. McShane, Kimberly H. Allison, Donald C. Allred, John M.S. Bartlett, Michael Bilous, Patrick Fitzgibbons, Wedad Hanna, Robert B. Jenkins, Pamela B. Mangu, Soonmyung Paik, Edith A. Perez, Michael F. Press, Patricia A. Spears, Gail H. Vance, Giuseppe Viale, and Daniel F. Hayes . Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update, journal of clinical oncology, 2013; volume 31: number 31.

- 70.** West M, Blanchette C, Dressman H, Huang E, Ishida S, Spang R, et al. Predicting the clinical status of human breast cancer by using gene expression profiles. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:11462–7.
- 71.** Voduc KD., Cheang MC., Tyldesley S., Gelmon K., Nelsen TO., Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 1684-91.
- 72.** Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, Niemierko A, Abi Raad RF, Boon WL, et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2008;26:2373–8.
- 73.** Kyndi M, Sorensen FB, Knudsen H, Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Danish Breast Cancer Cooperative Group. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1419–26.
- 74.** Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007;13:4429–34.
- 75.** Albert JM, Gonzalez-Angulo AM, Guray M, Sahin A, Strom EA, Tereffe W, et al. Estrogen/progesterone receptor negativity and HER2 positivity predict locoregional recurrence in patients with T1a, bN0 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1296–302.
- 76.** Arvold ND, Taghian AG, Niemierko A, Abi Raad RF, Sreedhara M, Nguyen PL, et al. Age, breast cancer subtype approximation, and local recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2011;29:3885–9.
- 77.** Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007;13:4429–34.
- 78.** Freedman GM, Anderson PR, Li T, Nicolaou N. Locoregional recurrence of triple-negative breast cancer after breast-conserving surgery and radiation. *Cancer* 2009;115:946–51.
- 79.** Gabos Z, Thoms J, Ghosh S, Hanson J, Deschênes J, Sabri S, et al. The association between biological subtype and locoregional recurrence in newly diagnosed breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124:187–94.
- 80.** Haffty BG, Yang Q, Reiss M, Kearney T, Higgins SA, Weidhaas J, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple-negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5652–7.

- 81.** Ihemelandu CU, Naab TJ, Mezghebe HM, Makambi KH, Siram SM, Leffall Jr LD, et al. Treatment and survival outcome for molecular breast cancer subtypes in black women. *Ann Surg* 2008; 247:463–9.
- 82.** Kyndi M, Sorensen FB, Knudsen H, Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1419–26.
- 83.** Mersin H, Gulben K, Berberoglu U, Yazici M, Acun G, Kinas V, et al. Prognostic factors affecting postmastectomy locoregional recurrence in patients with early breast cancer: are intrinsic subtypes effective? *World J Surg* 2011; 35: 2196–202.
- 84.** Millar EK, Graham PH, O’Toole SA, McNeil CM, Browne L, Morey AL, et al. Prediction of local recurrence, distant metastases, and death after breast-conserving therapy in early-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel. *J Clin Oncol* 2009;27: 4701–8.
- 85.** Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, Niemierko A, Abi Raad RF, Boon WL, et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2008; 26:2373–8.
- 86.** Sanpaolo P, Barbieri V, Genovesi D. Prognostic value of breast cancer subtypes on breast cancer specific survival, distant metastases and local relapse rates in conservatively managed early-stage breast cancer: a retrospective clinical study. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:876–82.
- 87.** Solin LJ, Hwang WT, Vapiwala N. Outcome after breast conservation treatment with radiation for women with triple-negative early-stage invasive breast carcinoma. *Clin Breast Cancer* 2009;9:96–100.
- 88.** Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1684–91.
- 89.** Wang SL, Li YX, Song YW, Wang WH, Jin J, Liu YP, et al. Triple-negative or HER2-positive status predicts higher rates of locoregional recurrence in node-positive breast cancer patients after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 80: 1095–101.
- 90.** Lowery AJ, Kell MR, Glynn RW, Kerin MJ, Sweeney KJ. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 133:831–41.
- 91.** Marée J.D. Chauvergne J., Clavel B., Mauriac L. et al. Méthodes de traitement. Bremond, Ed. Paris 1982. pp 348- 374.

- 92.** Maddox W., Capenter J., Laws H. et al. A randomised prospective trial of radical (Halsted) mastectomy versus modified radical mastectomy in 331 breast cancer patients. *Annals Surgical* 1983, 198-207.
- 93.** Fischer B., Redmond C., Fisher ER. et al. Ten years results of randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation: *N Engl J Med* 1984 (312): 674-681.
- 94.** Rouanet PH., Pujol H. Chirurgie conservatrice des cancers du sein: évolution des idées et des méthodes: *presse médicale* 1993 (22) :21 ; 1005-1009.
- 95.** Fischer B., Baver M., Margolese R. et al. Five years results of randomized clinical trial comparing mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer: *N Engl J Med* 1985; 312: 665-673.
- 96.** Bendib A., Ait Aoudia N., Bouaddou N., Benzidane M., Kouchkar A. et al. La biopsie du ganglion sentinelle dans le cancer du sein: résultats d'une série homogène de 203 patientes: *Euro-Cancer* 2002.
- 97.** Zurrida S., Galimberti V., Orvieto E., Robertson C., Balardini B., Cremonisi M. et al. Radio guided sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer: *Annal Surg Oncol* 2000; 7- (1): 28-31.
- 98.** Miltenburg D.M., Miller C., Karamlou TB., Brunicardi FC. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 1999; 84: 138-42.
- 99.** Fleming V., Asmar I., Buzdarau et al. Effectiveness of mastectomy by response to induction chemotherapy for control in inflammatory in breast carcinoma: *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 452- 461.
- 100.** Venoresi U., Luini A., Del Vecchio M., Greco M., Galimberti V., Merson M. Radiotherapy after breast preserving surgery in women with localized cancer of the breast: *N Engl. J Med* 1993; 328-(22):1587-91.
- 101.** Fisher B., Anderson S. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in randomised clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N-Engl.Med*-1995; 332(22): 1456-61.
- 102.** Salvadori B., Veronesi U. Conservative methods for breast cancer of small size: experience of the National Cancer Institute, Milan (1973-1998): *breast* 1999 (8): 311-314.
- 103.** Vilcoq J.R., Fourquet A., Campana F. et al. Cancer du sein : traitement conservateur à l'institut Curie. *F.Baillet*, Paris 1988, 149- 58.

- 104.** Dequeneant B.C., Caudrelier J.M. Cancer du sein et radiothérapie exclusive. Polycopié de sénologie. Diplôme universitaire en sénologie 1995-1996. Centre Oscar Lambret et Université de droit et de la santé Lille II.
- 105.** Amalric R., Santamaria F., Robert F. et al. Radiation therapy with or without primary limited surgery for operable breast cancer: 20 years experience at the Marseille cancer institute. *Cancer*. 1982, 49, 30-4.
- 106.** Ragaz J., Jackson S., Le N., Plenderleith I., Spinelli J., Basco V. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node positive premenopausal women with breast cancer: *N. Engl J Med* 1997, 337 (14): 956-62.
- 107.** Pratt WB., Toft DO. Estrogen-induced factors of breast cancer cells partially replace estrogen to promote tumor growth. *Endocrine Rev*, 1997; 18: 306-360.
- 108.** Gazet J.C., Markopolis C. et al. Prospective randomized trial of tamoxifen versus surgery in elderly patients with breast cancer. *Lancet* 1988; (8587): 679-8
- 109.** Robertson J.F., Ellis I.O. et al. Mastectomy or tamoxifen as initial therapy for operable breast cancer in elderly patients. *European Journal Cancer* 1992; 28 A (4-5): 908-10.
- 110.** Bater T., Riley D.L. et al. Breast cancer in elderly women, a cancer research comparing treatment with tamoxifen and optimal surgery. *British Jour Surgery*.1991; 78(5): pp.591-4.
- 111.** Eirmann W., Paepke S. et al. Preoperative treatment of post menopausal breast cancer patients with letrozole. A randomized double blind multicenter study. *Annals Oncology*. 2001, 12: PP. 1527, 1532.
- 112.** Nabholz J.M. Role of Anastrozole across the breast cancer continuum: from advanced to early breast disease and prevention. *Oncology* 2006; 70: 1-12: pp.1- 12.
- 113.** Klijn J., Blamey R., Bocardo F. et al. For the combined hormone agents Trialists Group and the European Organization For research and Treatment alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials: *J Clin Oncol* 2001; 19: 343-353.
- 114.** Tao Y., Klause A. et al. Clinical and biomarker endpoint analysis in neoadjuvant endocrine therapy trials. Elsevier. *Journal of Steroids Biochemistry, and molecular Biology* 95 (2005) 91-95.
- 115.** Mauridsen et al. Phase III study of Letrozole versus tamoxifen as first line therapy of advanced breast cancer in post menopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the international Letrozole breast cancer group: *J Clin Oncol* 2003 21: 2101-2109.
- 116.** Smith I., Dowsett M. Impact trialists: comparaison of Anastrozole versus tamoxifen alone and in combination as neoadjuvant treatment of oestrogen receptor positive operable

breast cancer in post menopausal women: the IMPACT trial Breast cancer res treat 2003. 82. 1.

117. Smith I., Cataliotti L. Anastrozole versus tamoxifen as neoadjuvant therapy for oestrogen positive breast cancer in post menopausal women. The IMPACT and PROACT trials. European journal Suppl 2004; 2: 47.

118. Santos A.M., Milla L., Calvo N. et al. Anastrozole is a effective neoadjuvant therapy for patients with hormone dependent, locally advanced breast cancer irrespective of Cerb2. American Society of Clinical Oncology 2003; 22: 154.

119. Cataliotti L., Buzdar A. et al. Efficacy of preoperative Arimidex compared with tamoxifen (PROACT) as néo adjuvant therapy in post menopausal women with hormone receptor positive breast cancer. European Journal Cancer Suppl 2004; 2: 46.

120. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V. et al. Anastrozole (A) versus Tamoxifen (T) versus combined (A-T) as neoadjuvant endocrine therapy of post menopausal breast cancer patients. American Society of Clinical Oncology 2003; 22: 35- 38.

121. ATAC trialists group: Anastrozole alone or in combination with Tamoxifen versus Tamoxifen alone for adjuvant treatment of post menopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. Lancet 2000. 359 (9324): 2131- 9.

122. Thurlimann B.J., Keshaviah A., Mouridzen H. et al. BIG 1-98. Randomized double blind phase III study to evaluate Letrozole versus Tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for post menopausal women with receptor positive breast cancer. American Society of Clinical Oncology 2005. Abstract 511.

123. Bonnetterre J., Roche H., Monnier A. et al. Docetaxel versus 5 Fluoro-uracile- Vinorelbine in patients with metastasis breast cancer as second line chemotherapy: a phase III study. Breast Cancer Res Treatment 1998; 50: 261. Abstract 223.

124. Wachters B., Annemie P., Ines D. et al. Efficacy and tolerance of Epirubicine- Docetaxel (E-T) in patients with inflammatory breast cancer (IBC). Breast cancer Res treatment 2001.69: 301 (abstract 519).

125. Nabholz J.M., Makey J.R., Smylie M. et al. Phase II study of docetaxel doxorubicin, and cyclophosphamide as a first-line chemotherapy for metastasis breast cancer. Journal of Clinical Oncology. Jan 15 2001: pp314-321.

126. Bonnetterre J. et al. Epirubicine- docetaxel (ET) versus 5-Fluorouracile- Epirubicine- Cyclophosphamide (FEC) combination as a first line chemotherapy in patients with metastasis breast cancer. Breast Cancer Res Treatment 2001; 69: 215. Abstract 27.

- 127.** Nabholz J., Peterson A., Dirix L. et al. A phase III randomized trial comparing docetaxel- doxorubicin- cyclophosphamide (TAC) to (FAC) as a first line of chemotherapy in metastatic breast cancer. American Society of Clinical Oncology. 2002; 21: 35a. Abstract 137.
- 128.** Maroulas P., Bryant J., Lembersky B.C. et al. Paclitaxel following doxorubicin/ cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node positive breast cancer: results from NSABP-28. American Society of Clinical Oncology 2003. Abstract 12.
- 129.** Roche H., Lorca F., Sagan C. et al. Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC 100 versus 3 cycles FEC 100 followed by 3 cycles of docetaxel for the adjuvant treatment of node positive breast cancer SABCS, TX, Abstract 27, 2003.
- 130.** Martain M., Pienkoski T., Mackey J. et al. TAC improves disease free survival and overall survival over FAC in node positive early breast cancer patients BCIRG 001: 55 months follow up. 26th SABCS, TX. Abstract 43. 2003.
- 131.** Jaquillat C., Weil M., Baillet F. et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: Eight year experience at the Milan Cancer Institute: J Clin Oncol 1998; 16(1):93-100.
- 132.** Bonnetterre J. Chimiothérapie néo adjuvante dans le cancer du sein. Diplôme universitaire de sénologie. Centre Oscar Lambret et Université de droit et de la santé Lille 1995-1996.
- 133.** Mauriac L., Mac.Grogan G., Avril A. et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3cm: a center randomised trial with 124 month median follow-up. Ann Oncol 1999; 10: 47-52.
- 134.** Hortobagvi GN., Ames FC., Budzar AU. et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery and radiation therapy: Cancer 1998; 62(12): 2507-16.
- 135.** Budzar A., Singletary S., Booser DJ. et al. Combined modality treatment of stage III and inflammatory breast cancer: surgery Oncol North Am 1995; 4:715- 734.
- 136.** Abrahamova J., Wagnerova J.M., Malec V., Simova E. et al. Vinorelbine, Epirubicin, and Methotrexate (VEM) as Primary Treatment in Locally Advanced Breast Cancer. The oncologist 2001; 6: 347-352.
- 137.** Morrell L.E., Lee Y.J., Hurley J., Arias M. et al. A phase II trial of néoadjuvant methotrexate, Vinblastine, doxorubicin and cisplatin in the treatment of patients with locally advanced breast carcinoma. Cancer. 1998; 82 (3):503-11.

- 138.** Chow L.W.C., Toi M., Takebayashi Y. et al. Phase II study of the pre-operative use of celecoxib (celebrex) and FEC for the treatment of locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res And Treat* 2003 Vol 82 A 229.
- 139.** Bonadonna G., Valero V., Budzar A. et al. Long term results of combined modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastasis: The University of Texas MD Anderson Cancer Center Experience: *J Clin Oncol* 2001; 19: 628-633.
- 140.** Cleator S.J., Markis A., Asthley S.E., Lal R., Powles T. Good clinical response of breast cancers to neoadjuvant chemoendocrine therapy is associated with improved overall survival. *Annals of oncology* 2005; 16 (2): pp. 276- 272
- 141.** Akashi S., Fukutomi T., Watanabe T. et al. Accuracy of contrast enhanced computed tomography in the prediction of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy *Int J Cancer* 2001; 96: 66-73.
- 142.** Kaufmann M., Von Minckwitz G., Rody A. Preoperative systemic treatment of breast cancer. *The breast* 2005;14(6): 576-581.
- 143.** Kaufmann M., Von Minckwitz G., Smith R. et al. International Expert Panel on the Use of Primary Systemic Treatment of Operable Breast Cancer: Review and Recommendations. *Journal of Clinical Oncology*, 2003; 21(13): 2600-2608.
- 144.** Fischer B., Bryant J., Wolkmark N. et al. Effect of pre-operative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998 ; 16: 2678-2685.
- 145.** Bonadonna G., Valagussa P., Brambilla C. et al. Primary chemotherapy in operable breast carcinoma larger than 3cm: a unicentre randomized trial with a 124 month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Annals of oncology* 1999; 10: 47-52.
- 146.** Scholl S.M., Fourquet A., Asselain B. et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery. Preliminary results of a randomised trial. *European Journal Cancer* 1994; 30A: 645-652.
- 147.** Evans TRJ., Yellowlees A., Foster E., Earl H. et al. Phase III Randomized Trial of Doxorubicin and Docetaxel versus Doxorubicin and cyclophosphamide as Primary Medical Therapy in Women with breast cancer: An Anglo- + Celtic Cooperative Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, 2005; 23(N13): 2988-2995.
- 148.** Fisher B. et al. Ten year results from the national surgical adjuvant breast and bowel project (NSABP) clinical trial evaluating the use of Phenyl alanine mustard in the management of primary breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1986; 4 (6): 929-41.

- 149.** Mauriac L., Mac.Grogan G., Avril A. et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3cm: a center randomised trial with 124 month median follow-up. *Ann Oncol* 1999; 10: 47-52.
- 150.** Ohno S., Toi M., Kuroi K. et al. Update results of FEC followed by docetaxel neoadjuvant trials for primary breast cancer. *Biomed Pharmacother* 2005; 59 (Suppl II): S323–S324.
- 151.** Petit T, Wilt M, Velten M, Millon R, Rodier JF, Borel C, et al. Comparative value of tumour grade, hormonal receptors, Ki-67, HER-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 2004;40(2): 205–11.
- 152.** Gianni L. First report of the European Cooperative Trial in Operable breast cancer (ECTO): effects of primary systemic therapy (PST) on local-regional disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21(34a):132 [Abstract].
- 153.** Stearns V, Singh B, Tsangaris T, Crawford JG, Novielli A, Ellis MJ, et al. A prospective randomized pilot study to evaluate predictors of response in serial core biopsies to single agent neoadjuvant doxorubicin or paclitaxel for patients with locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9(1):124–33.
- 154.** Colleoni M, Minchella I, Mazzarol G, Nole` F, Peruzzotti G, Rocca A, et al. Response to primary chemotherapy in breast cancer with tumours not expressing oestrogen and progesterone receptors. *Ann Oncol* 2000;11:1057–9.
- 155.** Kandioler D, Ludwing C, Rudas M, Kappel S, Janschek E, Wenzel C, et al. TP53 mutation and p53 overexpression for prediction of response to neoadjuvant treatment in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2000;6(1):50–6.
- 156.** Ring AE, Smith IE, Ashley S, Fulford LG, Lakhani SR. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer* 2004;91(12):2012–7.
- 157.** Campiglio M, Somenzi G, Olgiati C, Beretta G, Balsari A, Zaffaroni N, et al. Role of proliferation in HER2 status predicted response to doxorubicin. *Int J Cancer* 2003;105(4):568–73.
- 158.** Abrial C, Bouchet-Mishellany F, Raoelfils I, Cayre A, Cure´ H, Chollet P, et al. Place of anatomopathology in evaluation of response to neoadjuvant chemotherapy. Prognostic and predictive markers: example of breast cancer. *Bull Cancer* 2006;93(7):663–8.
- 159.** Buzdar AU, Valero V, Theriault RL. Pathological complete response to chemotherapy

is related to hormone receptor status. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82(Suppl. 1):302 [Abstract].

160. Guarneri V, Broglio K, Kau SW, Cristofanilli M, Buzdar AU, Valero V, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* 2006;24(7):1037–44.

161. Wenzel C, Hussian D, Bartsch R, Pluschnig U, Locker GJ, Rudas M, et al. Preoperative therapy with epidoxorubicin and docetaxel plus trastuzumab in patients with primary breast cancer: a pilot study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130(7):400–4.

162. Penault-Llorca FM, Amat S, De Latour M. Scarff-Bloom-Richardson (SBR) grading: from predictive to prognostic significance in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy (CT). *Br Cancer Res Treat* 2002;76:153 [Abstract].

163. Aftimos G, Trak-Smayra V, Moacdieh-Reyahel. Breast cancer: prognostic value of flow cytometry and hormone receptors. Apropos of a Lebanese series of patients. *J Med Liban* 2000;48(1):8–17.

164. Burcombe RJ, Makris A, Richman PI, Daley FM, Noble S, Pittam M, et al. Evaluation of ER, PgR, HER-2 and Ki-67 as predictors of response to neoadjuvant anthracycline chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Cancer* 2005;92:147–55.

165. Kariya S, Ogawa Y, Nishioka A, Moriki T, Ohnishi T, Ito S, et al. Relationship between hormonal receptors, HER-2, p53 protein, Bcl-2, and MIB-1 status and the antitumor effects of neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy in invasive breast cancer patients. *Radiat Med* 2005;23(3):189–94.

166. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58(2):71–96.

167. Steger GG, Wenzel C, Schmidinger M. Predictive factors of complete pathological response in primary breast cancer treated neoadjuvantly with epirubicin/taxane + G-CSF regimen. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20(39):154 [Abstract].

168. Zhang F, Puztai L, Yang Y. Correlation between HER2 expression of breast cancer and response to neoadjuvant FAC chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21(32a):124 [Abstract].

169. Pritchard KI, Messersmith H, Elavathil L, Trudeau M, O'Malley F, Dhesy-Thind B. HER-2 and topoisomerase II as predictors of response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26(5):736–44. Review.

170. Aas T, Geisler S, Eide GE, Haugen DF, Varhaug JE, Bassøe AM, et al. Predictive

value of tumour cell proliferation in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* 2003;39(4):438–46.

171. Lizard-Nacol S, Coudert B, Riedinger JM. P53 gene alterations are associated with a decreased responsiveness to neoadjuvant chemotherapy in human breast cancer. *Int J Oncol* 1997;10:1202–7.

172. Geisler S, Lonning PE, Aas T, Johnsen H, Fluge O, Haugen DF, et al. Influence of TP53 gene alterations and c-erbB-2 expression on the response to treatment with doxorubicin in locally advanced breast cancer. *Cancer Res* 2001;61:2505–12.

173. Faneyte IF, Schrama JG, Peterse JL, Remijnse PL, Rodenhuis S, van de Vijver MJ, et al. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome. *Br J Cancer* 2003;88(3):406–12.

174. Bertheau P, Plassa F, Espie M, Turpin E, de Roquancourt A, Marty M, et al. Effect of mutated TP53 on response of advanced breast cancers to high dose chemotherapy. *Lancet* 2002;360:852.

175. Xu Y, Yao L, Ouyang T, Yao L, Ouyang T, Li J, et al. p53 Codon 72 polymorphism predicts the pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(20):7328–33.

176. Collechi P, Baldini E, Giannessi P, Naccarato AG, Passoni A, Gardin G, et al. Primary chemotherapy in locally advanced breast cancer (LABC): effects on tumour proliferative activity, bcl2 expression and the relationship between tumour regression and biological markers. *Eur J Cancer* 1998;34(11):1701–4.

177. Martin-Richard M, Munoz M, Albanell J, Colomo L, Bellet M, Rey MJ, et al. Serial topoisomerase II expression in primary breast cancer and response to neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy. *Oncology* 2004;66(5):388–94.

178. Durbecq V, Paesmans M, Cardoso F, Desmedt C, Di Leo A, Chan S, et al. Topoisomerase-II alpha expression as a predictive marker in a population of advanced breast cancer patients randomly treated either with single-agent doxorubicin or single-agent docetaxel. *Mol Cancer Ther* 2004;3(10):1207–14.

179. Pusztai L, Ayers M, Stec J, Clark E, Hess K, Stivers D, et al. Emerging science: prospective validation of gene expression profiling-based prediction of complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel/FAC chemotherapy in breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22(1):1 [Abstract].

180. Ayers M, Symmans WF, Stec J, Damokosh AI, Clark E, Hess K, et al. Gene expression profiles predict complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel and fluorouracil,

doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(12):2284–93.

181. Nishidate T, Katagiri T, Lin ML, Mano Y, Miki Y, Kasumi F, et al. Genome wide gene-expression profiles of breast-cancer cells purified with laser microbeam microdissection: identification of genes associated with progression and metastasis. *Int J Oncol* 2004;25(4):797–819.

182. Chang JC, Wooten EC, Tsimelzon A, Hilsenbeck SG, Gutierrez MC, Tham YL, et al. Patterns of resistance and incomplete response to docetaxel by gene expression profiling in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1169–77.

183. Bertucci F, Finetti P, Rougemont J, Charafe-Jauffret E, Nasser V, Loriod B, et al. Gene expression profiling for molecular characterization of inflammatory breast cancer and prediction of response to chemotherapy. *Cancer Res* 2004;64(23):8558–65.

184. Gianni L, Zambetti M, Clark K, Baker J, Cronin M, Wu J, et al. Gene expression profiles in paraffin-embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(29):7265–77.

185. Van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. A gene expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(25):1999–2009.

186. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(27):2817–26.

187. Chang JC, Wooten EC, Tsimelzon A, Hilsenbeck SG, Gutierrez MC, Elledge R, et al. Gene expression profiling for the prediction of therapeutic response to docetaxel in patients with breast cancer. *Lancet* 2003;362:362–9.

188. Ayers M, Symmans WF, Stec J, Damokosh AI, Clark E, Hess K, et al. Gene expression profiles predict complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2284–93.

189. Hess KR, Anderson K, Symmans WF, Valero V, Ibrahim N, Mejia JA, et al. Pharmacogenomic predictor of sensitivity to preoperative chemotherapy with paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide in breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4236–44.

- 190.** Gong Y., Booster DJ., Sneige N. Comparison of HERé status determined by fluorescence in situ hybridization in primary and metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2005; 103 : 1763-9.
- 191.** Carlson R., Moench S., Hammond M. et al NCCN HER Testing in breast cancer Task Force . *J Natl Compr Cane Netw* 4 , 2006; Suppl 3 : S1-22.
- 192.** Piccart-Gebhart MJ., Procter M., Leyland-Joneset B. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659-72.
- 193.** Perez E., Suman V., Davidson N. et al (2005) NCCTG N9831 : May 2005 update. Preesntation à ASCO 2005. [http : // www. Asco. Org](http://www.Asco.Org).
- 194.** D.Slamon. Phase II randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC- TH) in HER2 positive in early breast cancer : BCIRG OO6 study. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 91 : 1 (abstract).
- 195.** Moluçon C., Vanlemmens L., Chollet P. et al. Pathologic complete response with neoadjuvant chemotherapy (Trastuzumab and Docetaxel) in HER2 positive locally advanced breast cancer patients. *Breast Cancer Res and Treat* 2003;vol 82. A 253.
- 196.** Van Pelt A., Mohsin S. et al. Neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in breast cancer : preliminary results. *Clin breast cancer* 2003; 4 :348-53.
- 197.** Hurley J., Doling P. et al. High rate of axillary node clearance with neoadjuvant hereceptin, taxotere and cisplatin in locally advanced and inflammatory breast cancer. *Breast cancer Res Treat* 2001; 69 : 300 (Abstract 516).
- 198.** Nieto Y., Vredenburgh J. et al. Phase II feasibility and pharmacokinetic study of concurrent administration of trastuzumab and high dose chemotherapy in advanced HER+ breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10 : 7136-43.
- 199.** Kasami M, Uematsu T, Honda M, Yabus T, Sanuki J, Uchida Y et al. Comparison of estrogen receptor, progesterone receptor and Her-2 status in breast cancer pre- and post-neoadjuvant chemotherapy. *The Breast* 2008 ; 17 : 523-27.
- 200.** Miglietta L, Morabito F, Provinciali N, Canobbio L, Meszaros P, Naso C et al.A prognostic model based on combining estrogen receptor expression and Ki-67 value after neoadjuvant chemotherapy predicts clinical outcome in locally advanced breast cancer: Extension and analysis of a previously reported cohort of patients. *Eur J Surg Oncol* 2013 ; 39 : 1046-52.
- 201.** Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Clinical course of breast cancer. J Am Stat Assoc* 1958 ; 185 : 1457–81.

- 202.** Cox DR: Regression models and life tables. *JR Stat Soc B* 1972 ; 34 : 187– 202.
- 203.** Petrarca CR, Brunetto AT, Duval V, Brondani A, Carvalho GP, Garicochea B. Survivin as a predictive biomarker of complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in patients with stage II and stage III breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2011 ; 11 : 129-34.
- 204.** Jones RL, Salter J, A'Hern R, Nerurkar A, Parton M, Reis-Filho JS et al. Relationship between oestrogen receptor status and proliferation in predicting response and longterm outcome to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010 ; 119 : 315–23.
- 205.** Guarneri V, Piacentini F, Ficarra G, Frassoldati A, D'Amico R, Giovannelli S *et al.* A prognostic model based on nodal status and Ki-67 predicts the risk of recurrence and death in breast cancer patients with residual disease after preoperative chemotherapy. *Ann Oncol* 2009 ; 20 : 1193–8.
- 206.** Thomas E, Holmes FA, Smith TL, Buzdar AU, Frye DK, Fraschini G, *et al.* The use of alternate, noncross- resistant adjuvant chemotherapy on the basis of pathologic response to a neoadjuvant doxorubicin-based regimen in women with operable breast cancer: long-term results from a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 2294–302.
- 207.** Howard-McNatt M, Lawrence J, Melin SA, Levine EA, Shen P, Stewart IV JH. Race and recurrence in women who undergo neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg* 2013 ; 205 : 397-401
- 208.** Braud AC, Asselain B, Scholl S, De La Rochefordière A, Palangie T, Dieras V et al. Neoadjuvant Chemotherapy in Young Breast Cancer Patients: Correlation between Response and Relapse? *Eur J Cancer* 1999 ; 35 : 392-97.
- 209.** Curé H, Amat S, Penault-Llorca F, le Bouëdec G, Ferrière JP, Mouret-Reynier MA, *et al.* Prognostic value of residual node involvement in operable breast cancer after induction chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2002 ; 76 : 37–45.
- 210.** Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, Ferrari L, Moliterni A, Terenziani M *et al.* Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 93–100.
- 211.** Botti C, Vici P, Lopez M, Scinto AF, Cognetti F, Cavaliere R. Prognostic value of lymph node metastases after neoadjuvant chemotherapy for large-sized operable carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 1995 ; 181 : 202–08.
- 212.** Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, Hacene K, Spyrtos F, Brunet M. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR).

An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer* 1989 ; 64 : 1914–21.

213. Tacca O, Penault-Llorca F, Abrial C, Mouret-Reynier MA, Raoelfils I, Durando X *et al.*. Changes in and Prognostic Value of Hormone Receptor Status in a Series of Operable Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *The Oncologist* 2007 ; 12 : 636-43.

214. Kennedy CR, Gao F, Margenthaler JA. Neoadjuvant Versus Adjuvant Chemotherapy for Triple Negative Breast Cancer. *J Surg Res* 2010 ; 163 : 52–57.

215. Meyers MO, Klauber-Demore N, Ollila DW, Amos KD, Moore DT, Drobish AA, *et al.* Impact of breast cancer molecular subtypes on locoregional recurrence in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2011 ; 18 : 2851–7.

216. Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J, et al. Increased risk of locoregional recurrence for women with T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2011;29:2852–8.

217. Holzgreve W, Beller FK. Surgical complications and follow-up evaluation of 163 patients with subcutaneous mastectomy. *Aesthetic Plast Surg* 1987;11:45–8.

218. Greco III JA, Castaldo ET, Nanney LB, et al. Autologous breast reconstruction: the Vanderbilt experience (1998 to 2005) of independent predictors of displeasing outcomes. *J Am Coll Surg* 2008;207: 49–56.

ANNEXE 1

CLASSIFICATION TNM DES CANCERS DU SEIN (AJCC. 7^{ÈME} ÉDITION 2009)

Tumeur primitive (T)	
Tx	Evaluation de la tumeur primitive impossible
T0	Pas de signes de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ : intracanalair, lobulaire in situ, maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1 mic	Micro-invasion ≤ 1 mm
T1a	Tumeur $> 0,1$ cm et $\leq 0,5$ cm
T1b	Tumeur $> 0,5$ cm et ≤ 1 cm
T1c	Tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm
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 ou à la peau
T4a	Extension à la paroi thoracique
T4b	Œdème (y compris 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
Adénopathies régionales (N)	
Nx	Evaluation de l'atteinte ganglionnaire impossible (de fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)

N0	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional
N1	Métastases dans des ganglions axillaires homolatéraux mobiles
N2	Métastases dans des ganglions axillaires homolatéraux fixés entre eux ou à d'autres structures
N2a	
N2b	
N3	Métastases dans des ganglions sous-claviculaires homolatéraux
N3a	Métastases dans des ganglions mammaires internes homolatéraux et dans des ganglions axillaires
N3b	
N3c	Métastases dans des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
Métastases à distance (M)	
Mx	Détermination impossible de l'extension métastatique.
M0	Absence de métastase à distance.
M1	Présence de métastases à distance.

ANNEXE 2

GROUPEMENT PAR STADES DES CANCERS DU SEIN (AJCC. 7^{ÈME} ÉDITION 2009)

Stade	Statut de la tumeur	Statut des adénopathies	Statut des métastases
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
	T0	N1	M0
Stade IIa	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stade IIb	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T0	N2	M0
Stade IIIa	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1 et N2	M0
Stade IIIb	T4	N0- N1- N2	M0
Stade IIIc	T1- T2- T3	N3	M0
Stade IV	T0 – T1- T2- T3	N0 – N1- N2- N3	M1

ANNEXE 3

CLASSIFICATION HISTOPATHOLOGIQUE (pTN) (UNION INTERNATIONALE)

pT : tumeur primitive	
Dans la classification pT exige la vérification de l'absence de tumeur perceptible en limite d'exérèse. Pour un cas donné, la classification pT n'est possible que si l'éventuelle invasion sur un bord de la pièce opératoire n'est que microscopique. Les catégories pT correspondent aux catégories T.	
pN : Adénopathies régionales	
pNx	Evaluation impossible de l'envahissement ganglionnaire
pN0	Pas d'envahissement des ganglions régionaux
pN0	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires et/ou métastases mammaires internes microscopiques détectées par la technique du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes
pN1mi	Micro-métastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm
pN1a	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires
pN1b	Métastases ganglionnaires mammaires internes microscopiques détectées par la technique du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes
pN1c	pN1a + pN1b
pN2	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes sans adénopathies axillaires métastatiques
pN2a	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un envahissement >2 mm
pN2b	Présence clinique d'adénopathies mammaires internes sans adénopathies axillaires métastatiques
pN3	Métastases dans 10 ganglions axillaires ou plus, ou métastases ganglionnaires sous claviculaires, ou métastases mammaires internes avec métastase axillaire, ou métastases ganglionnaires sus-claviculaires
pN3a	Métastases dans 10 ganglions axillaires ou plus, ou métastases sous claviculaires Ganglions mammaires internes cliniquement envahis avec au moins 1 ganglion axillaire envahi ou micro- métastases mammaires internes détectées par la technique du ganglion sentinelle avec plus de 3 ganglions axillaires envahis
pN3b	pN3c Métastases sus-claviculaires homolatérales
pN3c	
pM : Métastases à distance	
Les catégories Pm correspondent aux catégories M	

ANNEXE 4

FICHE DES RENSEIGNEMENTS SUR DOSSIERS DES PATIENTES

QuestionnairePartie réservée à l'enquêteur

Service: Oncologie

Ville :

Dossier N°:

Date enregistrement d'information :

jour.....Mois.....Année.....

Consultation le:

Groupe Sanguin :

Partie réservée au patient**1. Identification**

Nom :

Prénom :

Date et lieu de naissance : à (Commune)

Age du Diagnostic :

Adresse personnelle :

N° de téléphone / portable :

2. Données anthropométriques

Poids :Kg

Taille :cm

IMC :Kg/m²SC :m²**3. Données socio-professionnelles**

Êtes-vous ?

Célibataire Mariée Veuve Divorcée Exercez vous une profession actuellement ? Oui Non Retraite

Quel est votre niveau d'étude ?

Sans niveau Primaire moyen Secondaire Supérieur **4. Activité génitale(AG) et Contraception (C):**

Ménarchie Age : ans

Ménopausée ? (AG) Non Oui Age.....ansContraception Hormonale (C⁺): Contraception Mécanique (C⁻):

Age de première grossesse :

5. Les antécédents :Les antécédents personnels :Les facteurs de risqué

- Diabète non oui ,depuis quand.....ans
- HTA non oui ,depuis quand.....ans
- Kc.Colon / Kc Ovarien non oui ,depuis quand.....ans
- Kc.thyroïde non oui ,depuis quand.....ans
- Dyslipidémie non oui ,depuis quand.....ans

Antécédents chirurgicauxAvez-vous déjà été opéré ? oui non

Si oui, quel type d'opération ?.....

Combien de fois ?.....fois

Les antécédents familiaux:Avez-vous dans votre famille une personne cancéreuse du sein ? oui non Si oui, La mère la tante la sœur Collatéraux **6. Notion d'Allaitement :**

Nombre de G.....P.....

Nombre d'enfant vivants:.....

Nullipare(0) Primipare(1) Paucipare(2-5) multipare(>5) Avez-vous allaité vos enfants ? Oui Non

Si oui,

Mode d'allaitement : Exclusif Mixte

Nombre d'enfants allaitéet chacun pendant.....(Mois, an(s))

Cumule d'allaitement.....mois

ANNEXE 4 (suite)

7. Dépistage : Sein droit Sein gauche
 Clinique (palpable)
 Mammographique : Masse calcifications masse + calcification

8. Caractéristiques Cliniques :
 Taille échographique (mm) :mm Non précisé
 Envahissement ganglionnaire : N0/N1 N2a/N2b/N3

T N M (avant néoadjuvante)

9. Type Histologique :
 -Carcinome canalaire in situ (CCIS)
 -Carcinome canalaire infiltrant (CCI)
 -Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)
 -Autres (médullaire, tubuleux, inflammatoire)

10. Caractéristiques Histologiques

-Taille histologique pTNM : pT1 pT2 pT3
 -Pas de curage : pN- pN+ 1à3 > 3
 -SBR : I II III pT N M N / N

11. Immunohistochimie

RH : Non évaluable
 -RO : %cellules positives intensité Témoins internes : Positifs Négatifs
 -RP : %cellules positives intensité Témoins internes : Positifs Négatifs
 -HER-2 : Score 0 1 2 3

12. Traitement :

Chimio néo-adjuvante : Date C₁ : à C₂ : Protocole :
 T N M (après néoadjuvante)

Chirurgie : Date : Type :

Chimio adjuvante : Date C₁ : à C : Protocole :

Hormonothérapie : Date C₁ : à C : Protocole :

Anémie ? : Oui Non

Date de récurrence locorégionale :

Date de métastases :

Date de décès :

13. Survie :

Globale 1an 2ans 3ans 4ans 5ans

Sans récurrence locorégionale 1an 2ans 3ans 4ans 5ans

Sans métastases 1an 2ans 3ans 4ans 5ans