

*ABREVIATIONS*

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

<b>ACR</b>	: American college of Radiology
<b>ANAES</b>	: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
<b>BRCA</b>	: Breast cancer
<b>CA 15–3</b>	: Cancer Antigen 15–3
<b>CCI</b>	: Carcinome canalaire infiltrant
<b>CCIS</b>	: Carcinome canalaire in situ
<b>Chir</b>	: Chirurgie
<b>CLI</b>	: Carcinome lobulaire infiltrant
<b>CLIS</b>	: Carcinome lobulaire in situ
<b>COIR</b>	: Centre d'oncologie Ibn Rochd
<b>CRC</b>	: Réponse clinique complète
<b>CRO</b>	: Réponse clinique objective
<b>CTH</b>	: Chimiothérapie
<b>FISH</b>	: Fluorescence in situ hybridization
<b>HER2</b>	: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
<b>HES</b>	: Hématéine éosine
<b>INO</b>	: Institut national d'oncologie
<b>IK</b>	: Index de karnofsky
<b>pCR</b>	: Réponse complète histologique
<b>PDV</b>	: Perdu de vue
<b>QIE</b>	: Quadrant inféro-externe
<b>QII</b>	: Quadrant inféro-interne
<b>QSE</b>	: Quadrant supéro-externe
<b>QSI</b>	: Quadrant supéro-interne

---

## **Place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés**

---

<b>RE</b>	: Récepteur à estrogène
<b>RH</b>	: Récepteurs hormonaux
<b>RL</b>	: Récidive locale
<b>RP</b>	: Récepteur à progestérone
<b>RTH</b>	: Radiothérapie
<b>SBR</b>	: Scarff Bloom Richardson
<b>SG</b>	: Survie globale
<b>SSR</b>	: Survie sans récidive
<b>THS</b>	: Traitement Hormonal substitutif
<b>TNM</b>	: Tumor, Node, Metastasis
<b>UICC</b>	: Union Internationale Contre le Cancer

*PLAN*

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>RAPPELS.....</b>	<b>3</b>
I– Rappel anatomique.....	4
II– Rappel anatomopathologique.....	7
III– Histoire naturelle du cancer du sein.....	11
IV– Moyens thérapeutiques.....	12
<b>MALADES ET METHODES.....</b>	<b>18</b>
<b>RESULTATS.....</b>	<b>21</b>
I – Place du cancer du sein par rapport aux autres cancers .....	22
II– Epidémiologie analytique.....	23
1– Age.....	23
2– Parité.....	24
3– Statut hormonal.....	24
4– Moyens de contraception.....	25
5– Allaitement.....	25
6– Antécédents.....	25
6–1Les antécédents personnels.....	25
6–2Les antécédents familiaux.....	26
7– Circonstance de découverte.....	27
7–1Signes révélateurs.....	27
7–2Délai de consultation.....	27
III– Données de l'examen clinique.....	28

---

1- Siège de la tumeur .....	28
2- Taille de la tumeur.....	28
3- Fixité de la tumeur.....	29
4- Atteinte ganglionnaire.....	29
5- Examen général .....	30
<b>IV- Données des examens paracliniques .....</b>	<b>31</b>
1- Mammographie.....	31
2-Echographie mammaire.....	33
3-Diagnostic positif.....	33
<b>V- Etude anatomopathologique.....</b>	<b>33</b>
1- Type histologique.....	33
2- Grade histo-pronostique SBR.....	34
3- Récepteurs hormonaux.....	34
4- Etude de l'oncogène HER2/neu.....	35
<b>VI-Bilan d'extension .....</b>	<b>35</b>
1- Imagerie.....	35
2- Biologie : dosage du CA 15-3.....	36
<b>VII-Bilan pré thérapeutique .....</b>	<b>36</b>
<b>VIII-Traitement.....</b>	<b>36</b>
1- La chimiothérapie néo adjuvante .....	36
1-1 Protocole.....	36
1-2 Nombre de cures.....	37
1-3 Toxicité.....	37
1-4 Réponse clinique.....	38
2- La chirurgie.....	39
3- Etude anatomopathologique.....	39
4- Traitement adjuvant.....	40

---

## **Place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés**

---

4-1 Chimiothérapie.....	40
4-2 Radiothérapie.....	40
4-3 Hormonothérapie.....	40
4-4 Thérapie ciblée.....	40
IX-Surveillance.....	40
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>41</b>
I – Place du cancer du sein par rapport aux autres cancers .....	42
II- Epidémiologie analytique.....	44
1. Age.....	44
2. Parité.....	45
3. Statut hormonal.....	46
4. Moyens de contraception.....	47
5. Allaitement.....	47
6. Antécédents.....	48
6-1 Les antécédents personnels.....	48
6-2 Les antécédents familiaux.....	48
7. Circonstance de découverte.....	49
7-1 Signes révélateurs.....	49
7-2 Délai de consultation.....	50
III-Données de l'examen clinique.....	51
1-Siège de la tumeur .....	51
2-Taille de la tumeur.....	51
3-Fixité de la tumeur.....	52
4-Atteinte ganglionnaire.....	52
5-Examen général .....	53
IV- Données des examens paracliniques .....	54
1- Mammographie.....	54

---

## **Place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés**

---

2- Echographie mammaire.....	54
3- Diagnostic positif.....	55
V- Etude anatomopathologique.....	57
1-Type histologique.....	57
2-Etude du grade histo-pronostique SBR.....	57
3-Récepteurs hormonaux.....	58
4-Etude de l'oncogène HER2/neu.....	59
VI-Bilan d'extension .....	60
1-Imagerie.....	60
2-Biologie : dosage du CA 15-3.....	60
VII- La classification TNM-UICC .....	61
VIII-Traitement.....	66
1-La chimiothérapie néo adjuvante .....	66
1-1 Rationnel théorique : données expérimentales.....	66
1-2 Rationnel clinique.....	67
1-3 Historique .....	68
1-4 Indications.....	69
1-5 Protocoles et résultats .....	69
1-6 Facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie néoadjuvante .....	75
2-Chirurgie.....	77
3-Traitemen adjuvant.....	77
3-1 Chimiothérapie.....	77
3-2 Radiothérapie.....	78
3-3 Hormonothérapie.....	79
3-4 Thérapie ciblée.....	80
4-surveillance.....	81
5-perspectives d'avenir.....	81

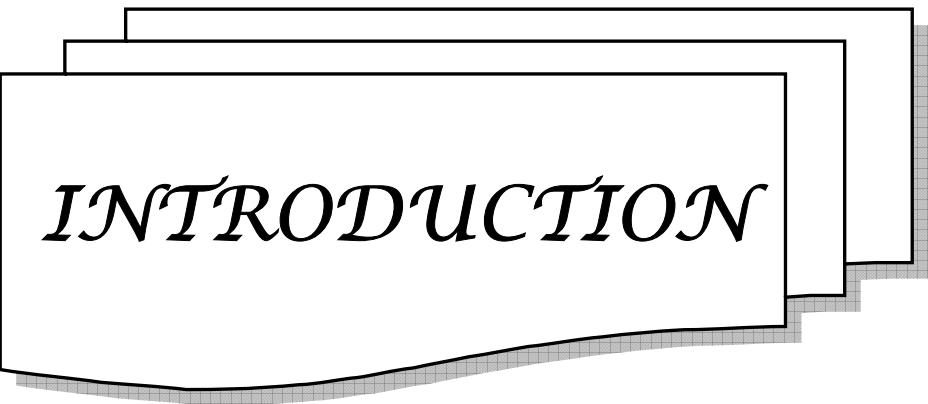
---

---

## Place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés

---

6-recommandations.....	82
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>84</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>86</b>
<b>RESUMES</b>	
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	



*INTRODUCTION*

## **Place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés**

---

\*le cancer du sein est actuellement le premier cancer de la femme dans le monde, son incidence ne cesse d'augmenter depuis 20ans.

\*Malgré de considérables progrès dans la prise en charge du cancer du sein, les résultats thérapeutiques restent modestes et ce cancer reste la première cause de mortalité par cancer chez la femme.

\*A l'échelle nationale, le cancer du sein constitue un problème majeur de santé publique, en raison du manque de dépistage et du diagnostic tardif.

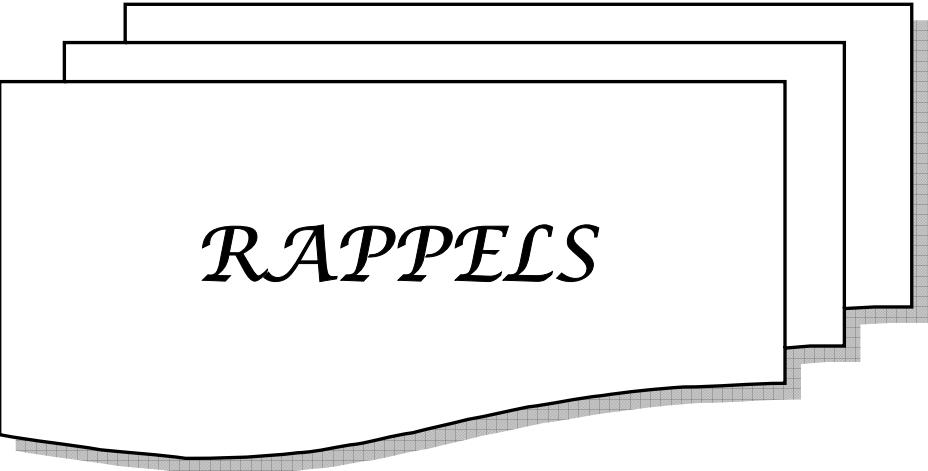
\*Si dans le monde occidental, les formes infra cliniques et localisées sont les plus fréquentes ; au Maroc, les formes localement avancées, inflammatoires et les seins négligés occupent la première place.

\*la chimiothérapie néo adjuvante représente un grand progrès dans la prise en charge des cancers du sein localement avancés dont l'objectif est d'améliorer le taux et la qualité de l'acte chirurgicale mais aussi de traiter la maladie générale microscopique.

\*Au service d'oncologie du CHU Mohamed VI, la chimiothérapie néoadjuvante est utilisée dans la prise en charge des formes localement avancées du cancer du sein depuis 2002.

\*Nous allons essayer, dans le présent travail, d'éclaircir les particularités épidémiologiques, thérapeutiques et évolutives; et surtout la place de la chimiothérapie néoadjuvante dans la prise en charge des cancers du sein localement avancés non inflammatoires à travers une étude prospective de 25 cas au service d'Oncologie-Radiothérapie du CHU Mohamed VI.

---



*RAPPELS*

## I- Rappel anatomique :

### **1-Anatomie descriptive:**

Le sein est une glande excrétrice, paire et lobulée. Elle repose sur le muscle pectoralis major, elle présente une forme hémisphérique que l'on peut subdiviser schématiquement en 4 quadrants. Sa forme et son volume varient avec l'âge.

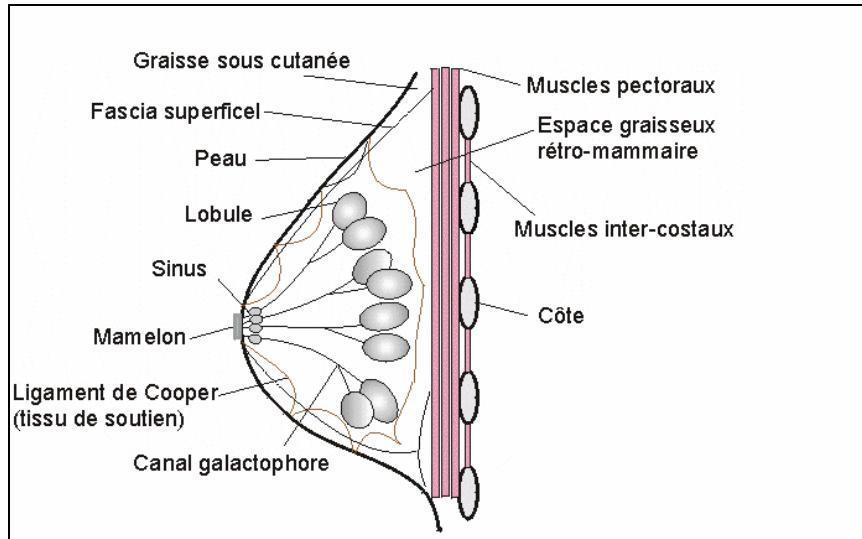
### **2-Rapports:**

La face superficielle est recouverte par une couche graisseuse mince et par la peau .Au centre le mamelon présente un sommet perforé par l'ouverture de 15 à 20 canaux galactophores. Autour du mamelon se trouve une zone pigmentée (l'aréole) d'un diamètre de 4 à 5 cm, la peau de ce dernier est soulevée par quelques éminences (les tubercules de Morgani) dues à la présence de glandes sébacées.

La couche graisseuse pré-mammaire, très mince au centre et plus épaisse à la périphérie, est répartie en fossettes adipeuses par des éléments fibreux allant de la face profonde du derme à la face antérieure de la glande: ce sont les crêtes fibro-glandulaires.

La face profonde est en rapport de la superficie vers la profondeur avec le fascia superficialis, La couche graisseuse rétro-mammaire et la couche musculaire constituée essentiellement par le pectoralis major sur lequel la glande est mobile. Cette mobilité est recherchée par la manœuvre de Tillaux. Elle disparaît lorsqu'une tumeur mammaire envahit le muscle grand pectoral [1].

---

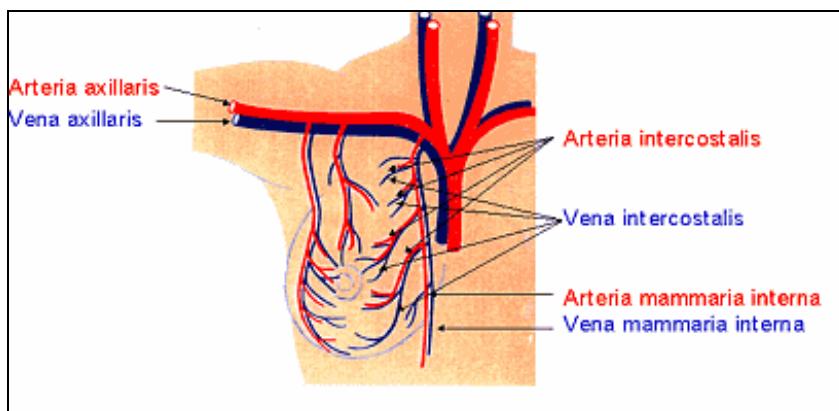


**FIGURE 1 : coupe para sagittale schématique passant par le mamelon de la glande mammaire.**

### **3-Vascularisation et innervation :**

#### **3-1 Artérielle :**

La partie externe de la glande est irriguée par les branches de l'artère axillaire: mammaire externe, acromio-thoracique et thoracique supérieure. La partie interne est irriguée par les branches perforantes de la mammaire interne et quelques rameaux des artères intercostales.



**FIGURE 2: vascularisation du sein**

---

**3-2 Veineuse :**

Il ya un réseau de veines superficielles, et un autre réseau de veines profondes calqué sur les artères.

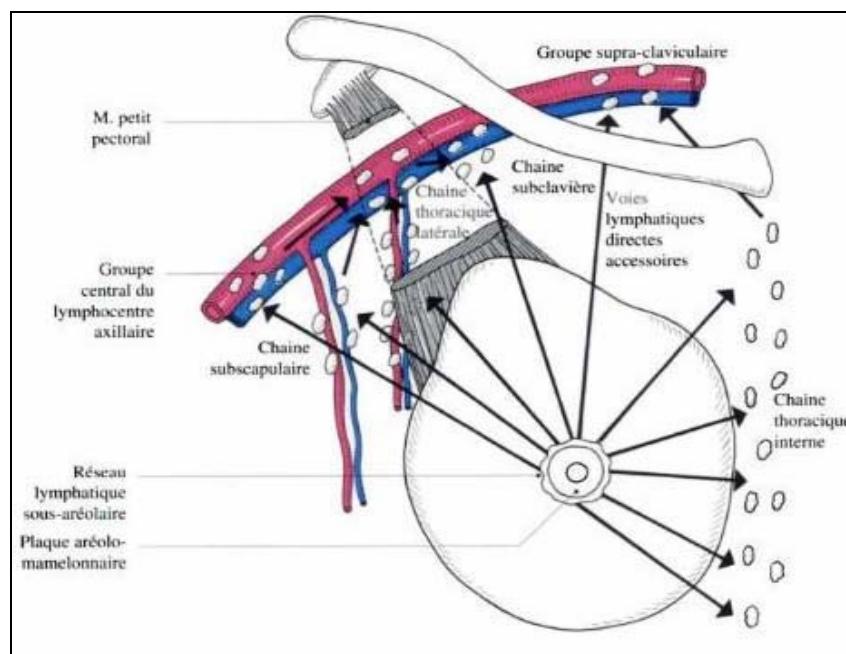
**3-3 Lymphatique :**

La circulation lymphatique est très importante au niveau du sein. Le cancer du sein est très lymphophile, il colonise les ganglions lymphatiques en premier.

Le groupe externe ou axillaire, le plus important, part du plexus lymphatique périaréolaire, il est formé de deux gros troncs qui se dirigent en dehors vers le bord inférieur du grand pectoral qu'ils contournent pour pénétrer dans le creux axillaire où ils viennent se terminer dans les ganglions mammaires externes.

Le groupe interne ou mammaire interne draine la partie interne de la glande et se jette dans les ganglions mammaires internes.

Les collecteurs tributaires du groupe sus-claviculaire sont beaucoup plus rares [1].



**FIGURE 3: Le drainage lymphatique du sein**

---

**3-4 Innervation:**

La glande mammaire est innervée par les rameaux perforants antérieurs des 2ème au 6ème nerfs intercostaux et par la branche sus-claviculaire du plexus cervical superficiel.

**II- Rappel anatomopathologique :**

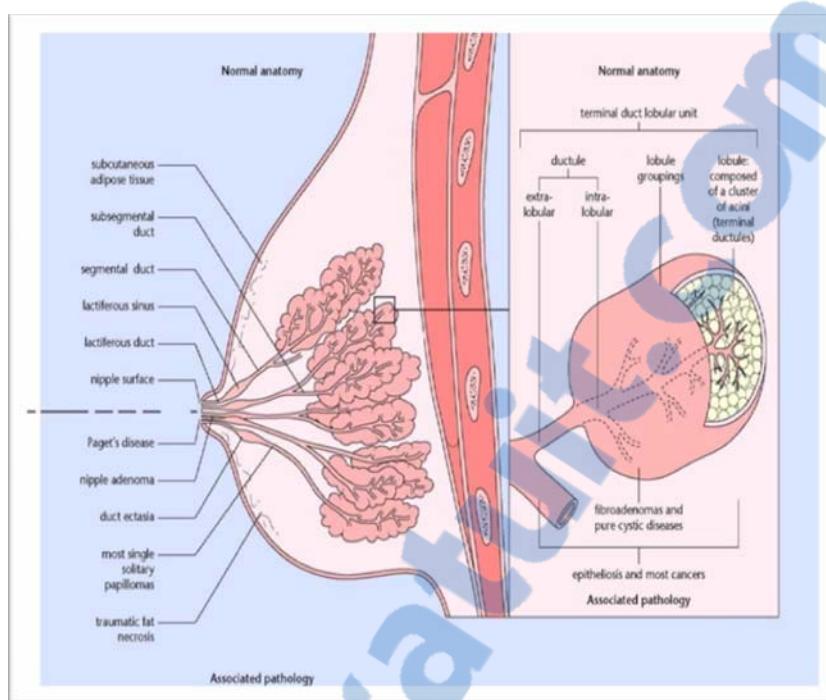
Le premier rôle du pathologiste est d'assurer le diagnostic de certitude. Mais il doit encore évaluer la taille des lésions, préciser la topographie en particulier par rapport aux limites d'exérèse, et également fournir les éléments pronostiques histologiques et biologiques.

Le pathologiste a à sa disposition plusieurs types de prélèvement, il peut s'agir d'une ponction cytologique, d'une microbiopsie, d'une macrobiopsie, d'un examen extemporané ou d'une pièce opératoire (tumorectomie, quadrectomie ou mastectomie) avec ou sans curage ganglionnaire.

**1- Structure de la glande mammaire:**

L'arbre galactophorique comporte 5 à 10 canaux principaux s'ouvrant par un orifice distinct au niveau du mamelon. Chacun de ces canaux se divise jusqu'à "l'unité terminale ductulolobulaire" définie par Wellings. Les canaux et lobules sont tapissés d'une double couche cellulaire, l'une interne de cellules épithéliales cylindriques, l'autre externe de cellules myoépithéliales [2].

---



**FIGURE 4 : La structure de la glande mammaire**

## 2- Classification du cancer du sein : [2]

### 2-1 Carcinomes :

Ils représentent 98 % des tumeurs malignes du sein. Il s'agit essentiellement d'adénocarcinomes.

On distingue :

#### a- Les carcinomes non infiltrants:

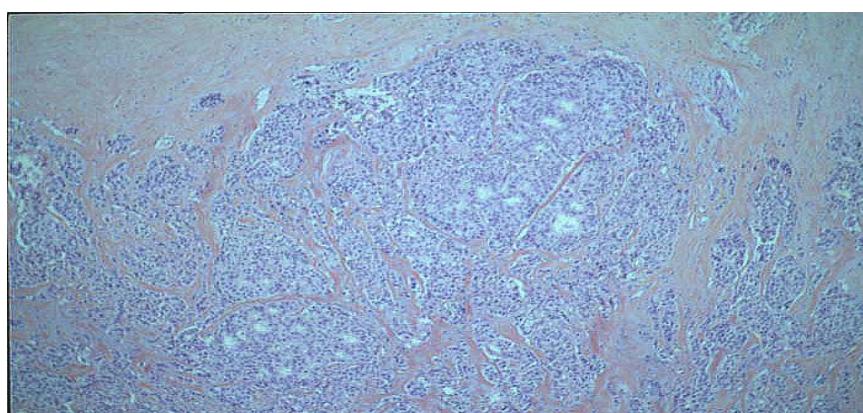
Il en existe deux types :

- **Le carcinome intracanalaire ou canalaire in situ :** Il se définit comme un carcinome se développant dans le canal, n'infiltrant pas la membrane basale. Il représente environ 4 % des cancers. Il se caractérise par des microcalcifications mammographiques et sa multicentricité.

- **Le carcinome lobulaire in situ :** Il se définit comme un carcinome intéressant les canalicules intra-lobulaires sans envahissement de la membrane basale. Il représente environ 2,5 % des cancers et se caractérise par son caractère multicentrique et sa tendance à la bilatéralisation.

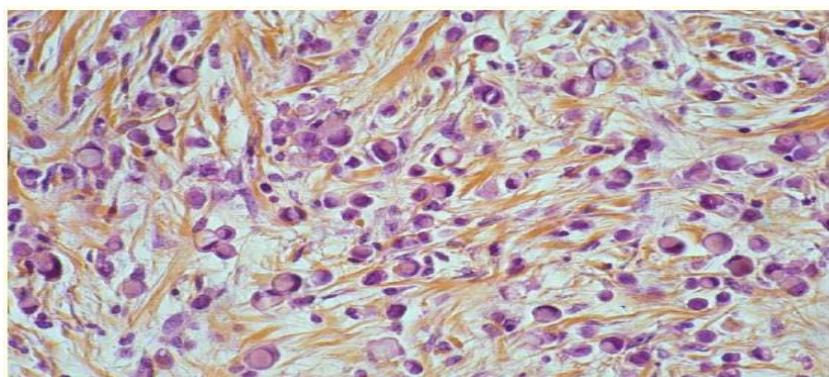
**b- Les carcinomes infiltrants :**

- **Le carcinome canalaire infiltrant :** C'est la forme la plus fréquente : 70 % des cancers. Il peut être bien différencié, moyennement différencié ou indifférencié.



**FIGURE 5 : Le carcinome canalaire infiltrant (HES x 100)**

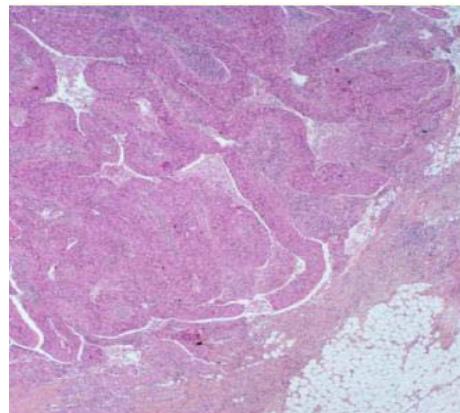
- **Le carcinome lobulaire infiltrant :** Il représente 5 à 15 % des cancers. Il se caractérise par sa tendance à la bilatéralité et à la multicentricité.



**FIGURE 6: Le carcinome lobulaire infiltrant (HES X 400)**

---

- **Le carcinome mucineux** : Il est rare. Cette tumeur est constituée de nappes de mucus ponctuées de petits îlots épithéliomateux.
- **Le carcinome médullaire** : Il est rare, bien limité, constitué de nappes de cellules peu différencierées dans un stroma peu abondant et lymphoïde.



**FIGURE 7 : Le carcinome médullaire (HES x 100)**

- **Les autres formes de carcinomes** : (papillaire, tubuleux, adénoïde kystique, apocrine) sont plus rares.

#### **2-2 Maladie de Paget :**

Il s'agit de l'extension intra-épidermique mamelonnaire d'un adénocarcinome galactophorique sous-jacent invasif ou non.

#### **2-3 Autres tumeurs malignes:**

##### **a- Tumeur phyllode :**

Son architecture est celle d'un fibroadénome dont le contingent conjonctif prolifère. On en distingue 3 catégories : bénigne, de malignité intermédiaire et maligne.

##### **b- Sarcome :**

Se développant à partir du tissu conjonctif. L'angiosarcome est le plus fréquent, il est de pronostic sombre.

**c- Lymphome :**

Il est rare .La biopsie avec une étude immuno-histochimique permet de faire le diagnostic précis du type de lymphome. Le bilan d'extension et les modalités thérapeutiques sont identiques aux autres lymphomes.

### **III- Histoire naturelle du cancer du sein : [3]**

L'histoire naturelle du cancer du sein est très complexe, sa connaissance est fondamentale pour comprendre la stratégie thérapeutique.

Le cancer du sein est une maladie de la cellule suite à des anomalies du matériel génétique « activation des oncogènes et inactivation des anti-oncogènes », qui conduisent à des troubles de la division et de la différenciation cellulaire.

Le développement de la biologie moléculaire et de l'étude génomique a modifié plusieurs modèles de癌érogénèse dont le cancer du sein.

Dans la glande mammaire, le cancer du sein est une maladie diffuse de l'épithélium glandulaire ; à partir des ductules, la tumeur envahit les tissus mammaires de voisinage de proche en proche vers le mamelon, le revêtement cutané et le muscle grand pectoral.

Le cancer du sein est très lymphophile, les tumeurs siégeant dans les quadrants externes envahissent les ganglions axillaires et accessoirement la chaîne mammaire interne. Les tumeurs de siège central ou interne envahissent les ganglions de la chaîne mammaire interne, sus claviculaire et les ganglions axillaires.

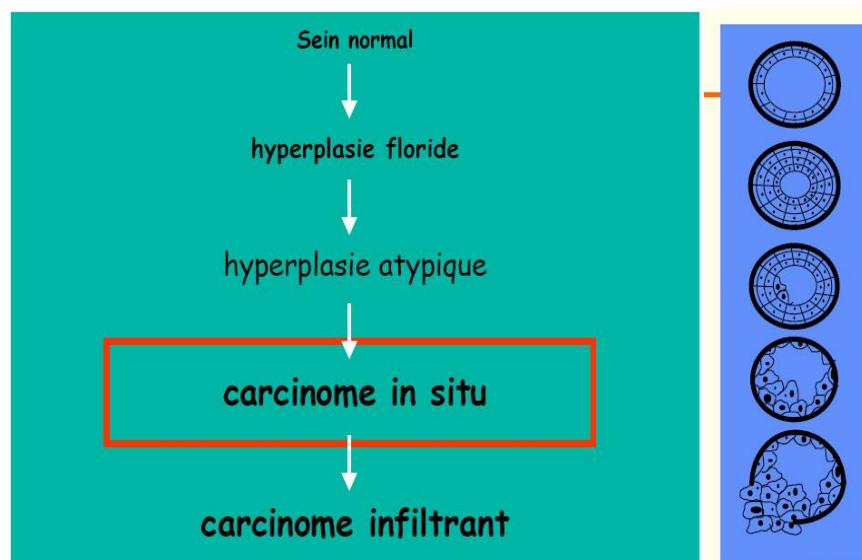
70% des patientes présentent un envahissement ganglionnaire axillaire.

Le relais inférieur de la chaîne axillaire est le premier envahi, l'examen du seul étage inférieur de l'aisselle permet de prédire l'état des ganglions de l'étage moyen et supérieur d'où le développement de la technique du ganglion sentinelle.

Les métastases sont fréquentes au moment du diagnostic du cancer du sein qu'on appelle « maladie générale ». La dissémination métastatique peut se dérouler par voie lymphatique

---

ou par voie sanguine, la croissance tumorale est très variable et la dissémination peut être très précoce, ce qui explique l'importance du traitement systémique.



**FIGURE 8 : Histoire naturelle du cancer du sein**

#### **IV- Moyens thérapeutiques :**

Le traitement du cancer du sein est adapté à chaque cas et décidé dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire entre chirurgien, anatomopathologiste, radiologue, radiothérapeute et oncologue médical.

La chirurgie reste le traitement de base, associé à un traitement adjuvant locorégional par radiothérapie, et un traitement systémique par chimiothérapie, hormonothérapie et thérapie ciblée dans le but d'améliorer la survie globale.

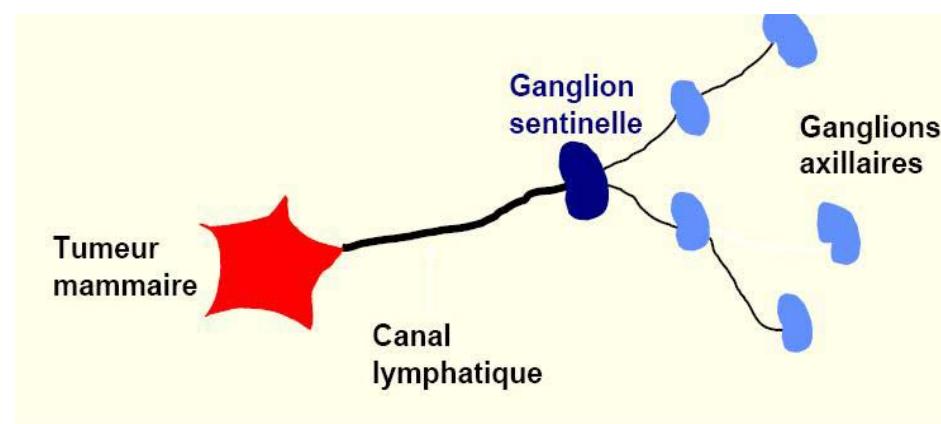
##### **1- Chirurgie : [4]**

La chirurgie peut consister à une mastectomie associée ou non à une reconstruction mammaire immédiate ou ultérieure. L'intervention de Halsted, associant la mastectomie à l'exérèse des muscles pectoraux, a été modifiée par l'intervention du patey qui consiste

## Place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés

en une mastectomie avec curage ganglionnaire axillaire, respectant les muscles pectoraux. Le traitement chirurgical peut être conservateur « tumorectomie, segmentectomie ou quadrectomie » en respectant les principes de la chirurgie carcinologique.

Le curage ganglionnaire consiste en l'ablation des ganglions des premier et deuxième étages de berg du creux axillaire homolatéral, il a un intérêt pronostique et thérapeutique, mais il expose au lymphoedème. Pour diminuer la morbidité du curage ganglionnaire la technique du ganglion sentinelle a été développée, elle consiste à examiner le premier relais ganglionnaire, s'il n'est pas porteur de cellules cancéreuses, elle permet d'éviter le curage des autres relais ganglionnaires.



**FIGURE 9 : Le ganglion sentinelle**

## 2-Radiothérapie : [5]

La radiothérapie est une méthode de traitement locorégional du cancer du sein, utilisant des radiations ionisantes pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier.

80% des malades ayant un cancer du sein seront traitées par une radiothérapie dont le but est de diminuer les récidives locorégionales et d'améliorer la survie.

Le traitement par radiothérapie du cancer du sein repose sur la radiothérapie externe et/ou la curiethérapie. La source des radiations dans la radiothérapie externe est à distance

du patient utilisant soit des photons x de 4 à 6 Mev ou des électrons produits par un accélérateur linéaire , soit des photons gamma de 1,25 Mev produits par des appareils de cobalt. Les volumes cibles sont la paroi thoracique, le sein et les aires ganglionnaires sus-claviculaire, la chaîne mammaire interne et les ganglions axillaires. La dose de la radiothérapie est de 45 à 50 Gy en prophylactique et de 65 à 70 en curatif avec un fractionnement de 2 Gray par séance et 5 séances par semaine. Dans la curiethérapie, la source radioactive est implantée dans le lit tumoral en utilisant l'Iridium 192, elle est utilisée en complément à la radiothérapie externe à la dose de 15 à 20 Gy.

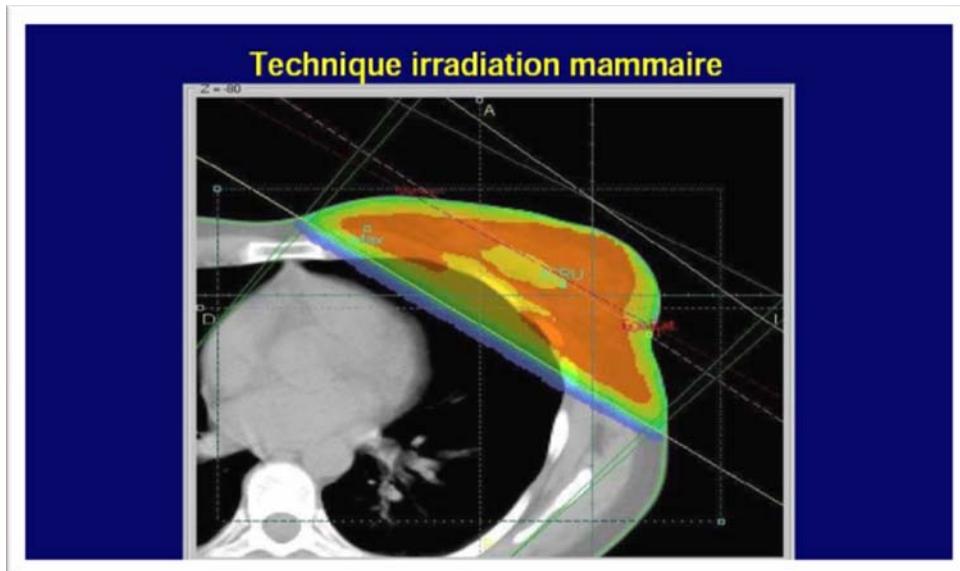


FIGURE 10 : La technique d'irradiation mammaire



**FIGURE 11 :** La radiothérapie des aires ganglionnaires



**FIGURE 12 :** La curiethérapie per-opératoire

### **3-Chimiothérapie : [6]**

La chimiothérapie consiste à administrer des médicaments cytotoxiques soit avant un traitement locorégional (néo adjuvante) dans le but de rendre les tumeurs inopérables, une meilleure résécabilité, améliorer la qualité de la chirurgie, espérer un traitement

---

## **Place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés**

---

conservateur et améliorer la survie globale; soit après le traitement locorégional (adjuvante) dans le but de diminuer le risque de récidive et d'améliorer la survie globale.

Les principaux médicaments utilisés dans le cancer du sein sont les anthracyclines (doxorubicine, épirubicine), le cyclophosphamide, le 5fluorouracile, la vinorelbine, les taxanes et le méthotrexate.

Tous ces médicaments sont utilisés généralement en association, pour augmenter l'efficacité et diminuer la toxicité des antimitotiques, dans le cadre de protocoles bien définis.

Les protocoles les plus fréquemment utilisés dans le traitement du cancer du sein sont le FAC60 (adriamycine, 5fluoro-uracile, Cyclophosphamide), le FEC100 (Epirubicine ,5fluoro-uracile, Cyclophosphamide), le CMF (Cyclophosphamide, 5fluoro-uracile, methotrexate), le AC (adriamycine, Cyclophosphamide) et le AT (adriamycine ,Docetaxel).

Généralement la chimiothérapie est administrée toutes les trois semaines, six à huit cycles au total sont délivrés.

## **4-Hormonothérapie: [7]**

Il est établi que les œstrogènes favorisent la croissance du cancer du sein, des travaux fondamentaux ont permis de mettre en évidence des récepteurs hormonaux type œstradiol et/ou progestérone au sein du cancer mammaire, leur blocage entraîne une inhibition de la prolifération cellulaire.

Chez la femme en activité génitale, les ovaires représentent la source principale de sécrétion des hormones sexuelles tandis qu'après la ménopause, les glandes surrénales représentent la source quasi exclusive de la production d'androgènes qui sont convertis en œstrogène au niveau des tissus graisseux par aromatase.

On distingue :

\*l'hormonothérapie suppressive : la castration peut être chirurgicale, radique ou chimique par les agonistes de LH-RH. Elle est discutée chez les femmes jeunes non ménopausées

---

\*l'hormonothérapie compétitive : par les anti-œstrogènes type tamoxifène chez les femmes non ménopausées.

\*l'hormonothérapie additive : par un traitement progestatif ou androgène mais ils sont abandonnés à cause de leurs complications.

\*l'hormonothérapie inhibitrice : inhibition de la transformation des androgènes en œstrogènes en périphérie par l'aromatase chez les femmes ménopausées, en utilisant les anti-aromatases.

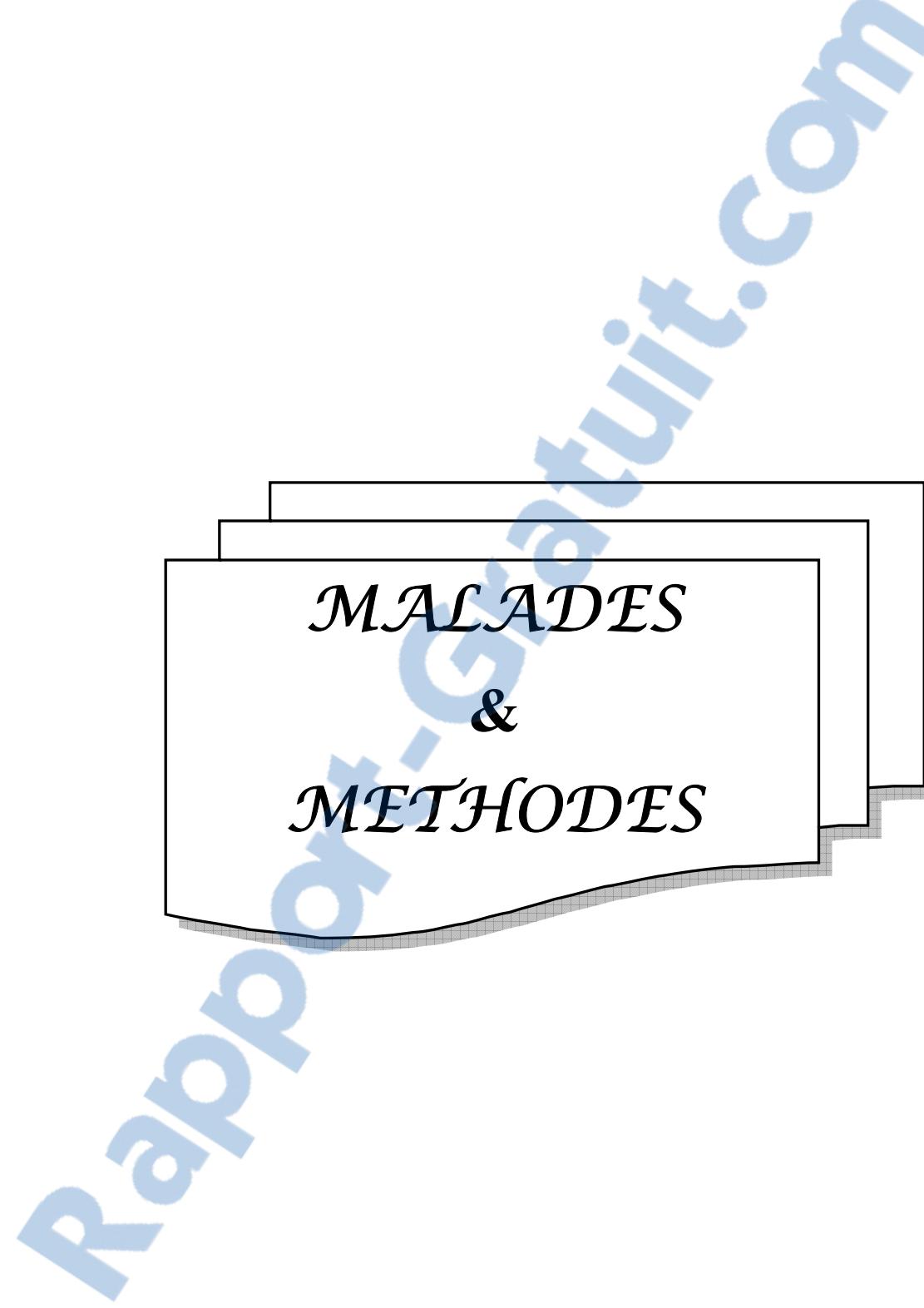
L'hormonothérapie est indiquée de façon systématique si les récepteurs hormonaux sont positifs que ce soit en pré ou en post ménopause, dans le traitement à visée curative ou dans le traitement palliatif.

## **5-Thérapie ciblée :**

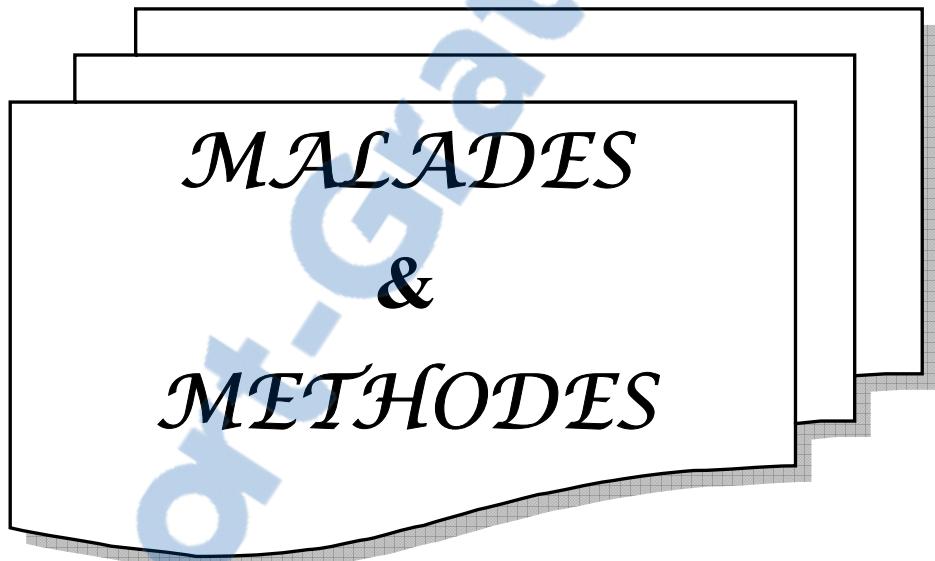
Le récepteur Erb 2 du facteur de croissance épidermique est un proto oncogène qui est amplifié dans 15 à 25% des cancers du sein de mauvais pronostic.

La découverte d'un anti corps monoclonal trastuzumab ou HERCEPTINE\* dirigé contre ce récepteur a bouleversé la stratégie thérapeutique et les voies de recherche dans le cancer du sein, et depuis plusieurs molécules sont à notre disposition :

- Le trastuzumab (HERCEPTINE\*) est un anticorps monoclonal humanisé(IgG1) qui cible les cellules cancéreuses exprimant à leur surface la protéine HER2, prescrit en situation adjuvante et métastatique si HER2+++ [8].
  - Le bevacizumab (AVASTIN\*) est un anticorps monoclonal (IgG2) se lie au VEGF et inhibe la liaison à ses récepteurs, il est indiqué en première ligne métastatique, en cas de HER2- ou évolutivité sous trastuzumab [9].
  - Le lapatinib (TYVERB\*) est un inhibiteur de tyrosine kinase anti HER2, il est indiqué chez les patientes HER2+ après échec du traitement par HERCEPTINE\* [10].
-



# *MALADES* & *MÉTHODES*



## **Place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés**

---

Du premier avril 2007 au premier avril 2008, vingt cinq patientes présentant un cancer du sein localement avancé, ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante au centre d'oncologie du CHU Mohamed VI.

Nous avons mené une étude prospective au centre d'oncologie du CHU Mohamed VI :

\*objectif primaire : Efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante.

\*objectif secondaire : -épidémiologique.

-clinique.

-thérapeutique.

-éolutif.

► Critères d'inclusion :

La taille tumorale supérieure ou égale à 5 cm de diamètre.

Et/ou

Les tumeurs de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique.

Et/ou

Les tumeurs de toute taille avec extension directe à la peau.

Et/ou

Les tumeurs de toute taille avec ganglions axillaires homolatéraux fixés entre eux ou à d'autres structures.

Et/ou

Les tumeurs de toute taille avec ganglions de la chaîne mammaire interne homolatérale.

Et/ou

Les tumeurs de toute taille avec ganglions sus-claviculaires homolatéraux.

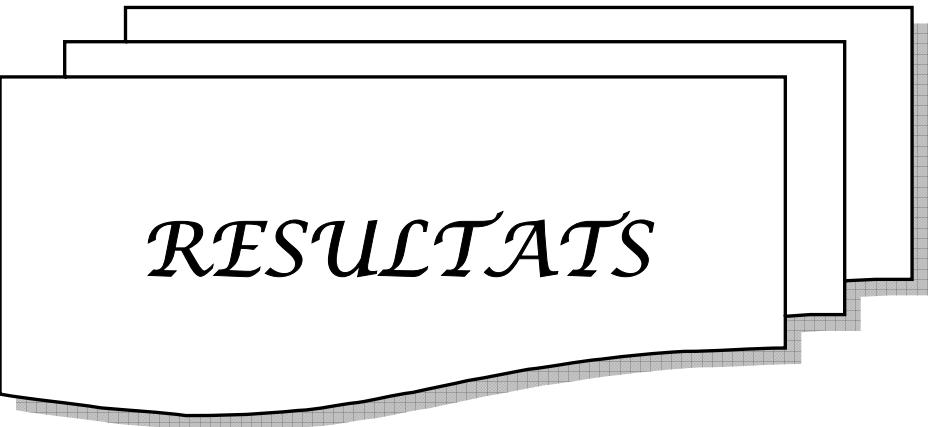
## Place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés

---

► Critères d'exclusion :

- La peau d'orange ou ulcération du sein.
- Les nodules de perméation.
- Les carcinomes inflammatoires.
- Les cancers métastatiques d'emblée.
- Les cancers du sein chez l'homme.

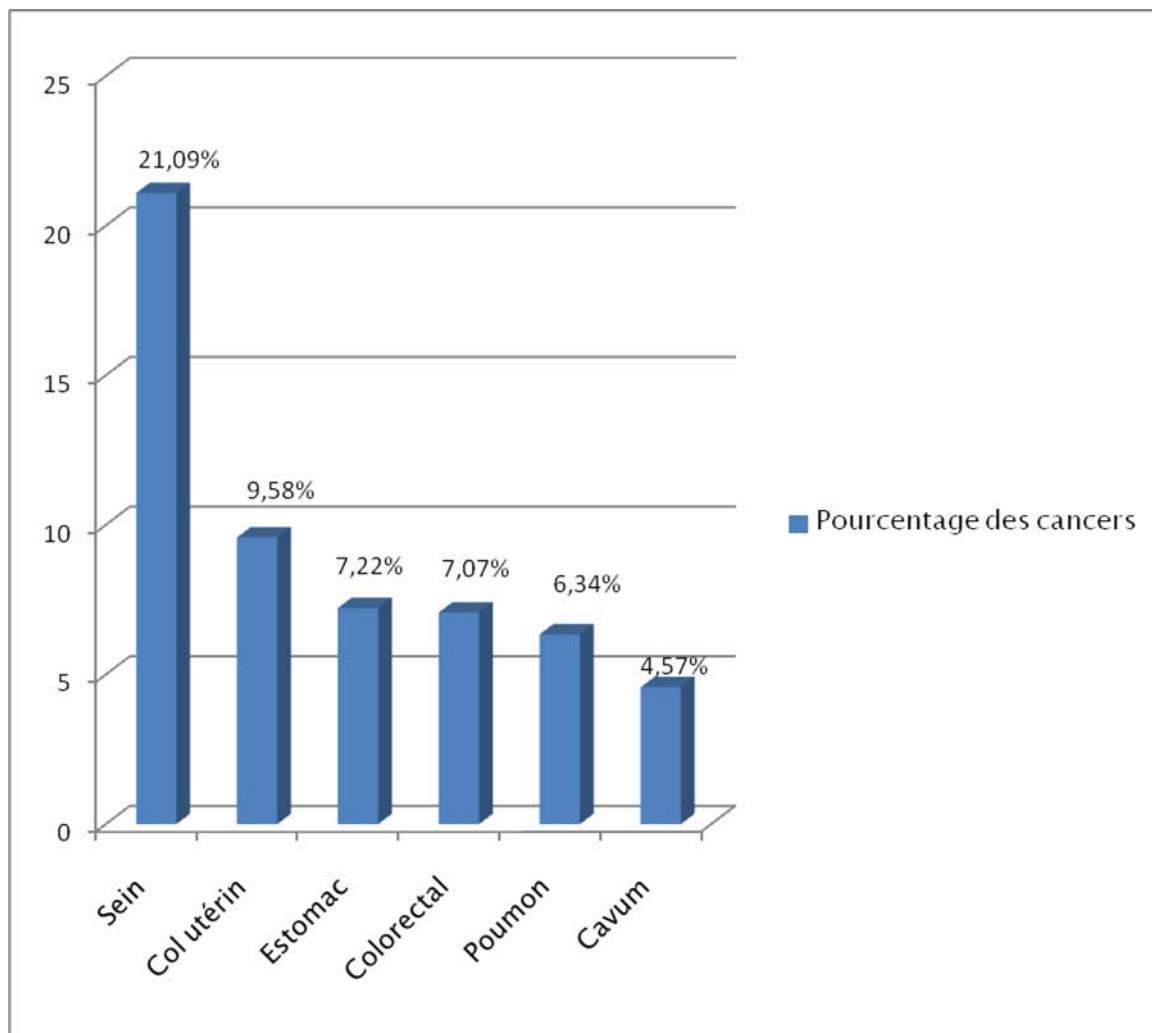
Le recueil des données a été fait à l'aide d'une fiche d'exploitation (Annexe 1).



# *RESULTATS*

## I- Place du cancer du sein par rapport aux autres cancers :

Entre le 1 avril 2007 et le 1 avril 2008, le cancer du sein a occupé la première place des consultations avec un pourcentage de 21.09%, soit 143 cas, suivi du cancer du col utérin avec 9.58%.



**FIGURE 13 : Place du cancer du sein par rapport aux autres cancers.**

Le cancer du sein localement avancé a représenté 35,66% (51 cas) parmi les cancers du sein diagnostiqués.

---

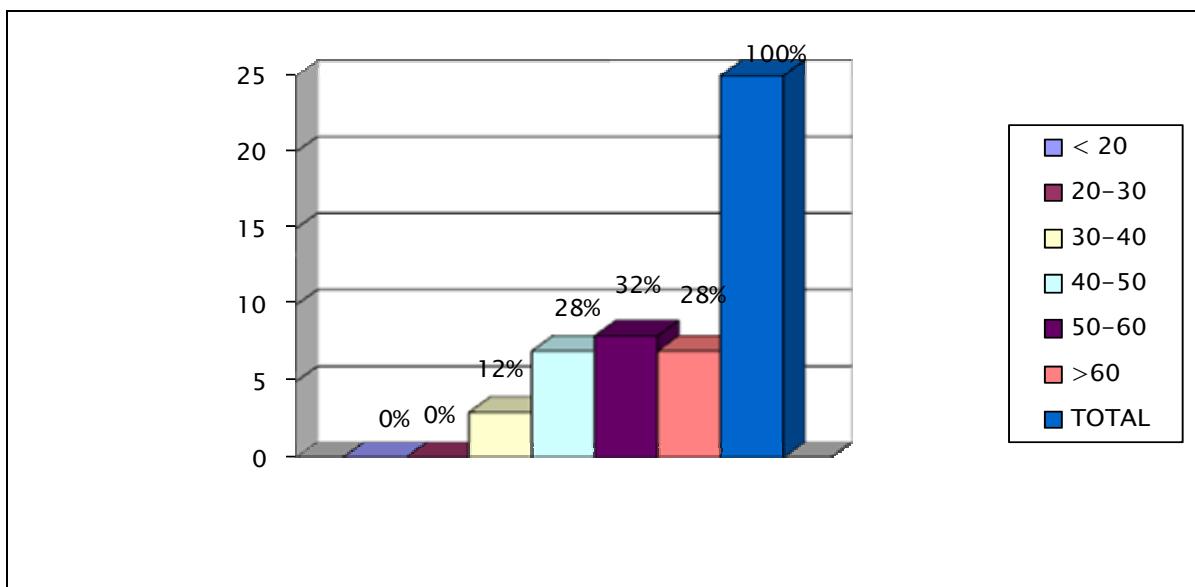
Vingt cinq patientes présentant un cancer du sein localement avancé ont été prises en charge initialement au service d'oncologie et ont pu bénéficier d'une chimiothérapie néoadjuvante, les autres patientes ont été adressées dans notre service pour complément thérapeutique après une chirurgie radicale.

## **II- Epidémiologie analytique :**

### **1- Age :**

La moyenne d'âge de nos malades a été de 53 ans avec des extrêmes allant de 38 à 80 ans.

32% des cas avaient un âge compris entre 50 et 60 ans. Les malades de moins de 40 ans ont été de 12%.

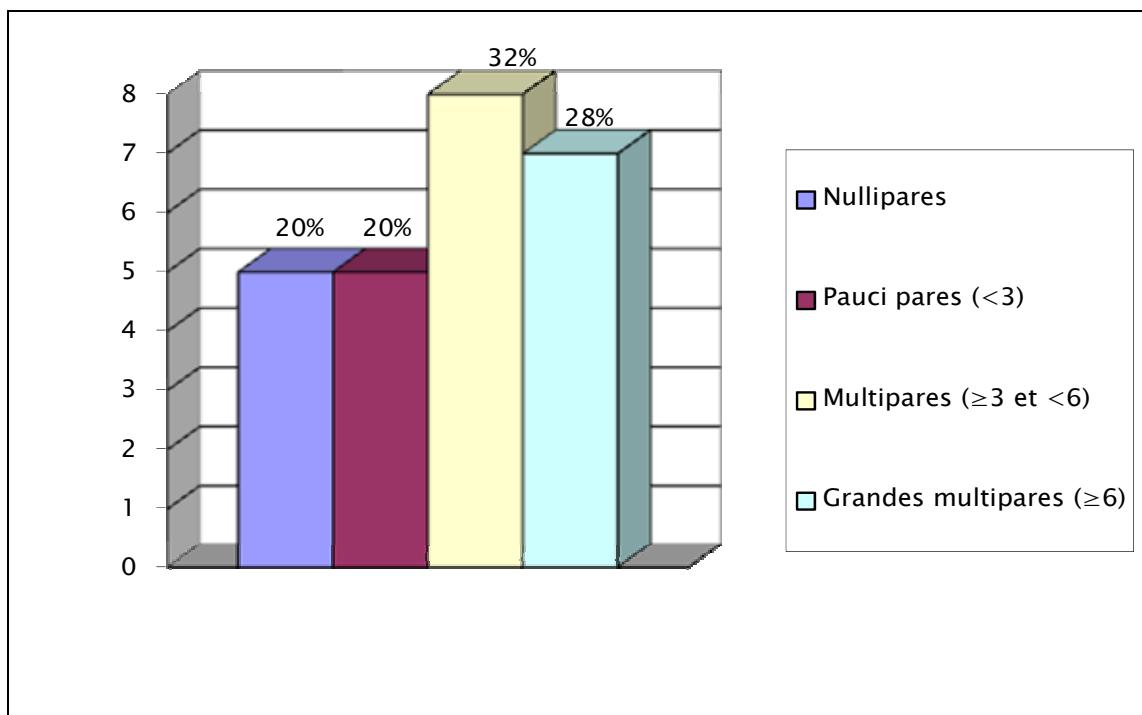


**Figure 14 : Répartition selon l'âge.**

---

## 2- Parité :

La parité moyenne a été de 3,2 avec des extrêmes allant de 0 à 10. Vingt pourcent de nos patientes ont été nullipares.



**Figure 15 : Répartition selon la parité.**

## 3- Statut hormonal:

L'âge de la ménarche a été compris entre 10 ans et 18 ans avec une moyenne de 13,6 ans, 9 % des patientes ont eu leurs premières règles avant l'âge de 11 ans.

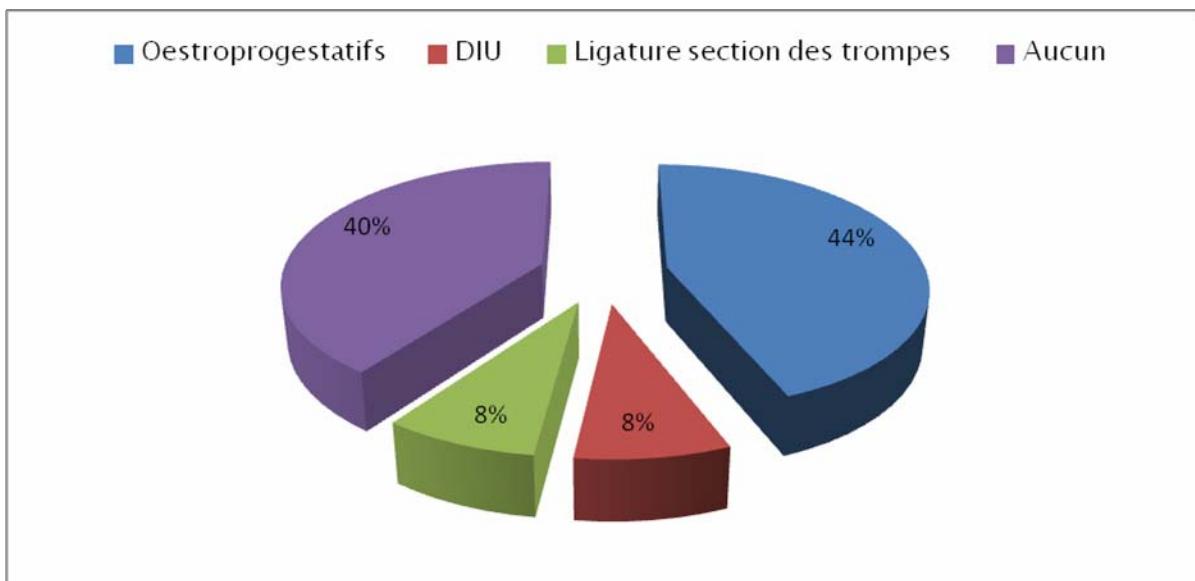
Les patientes ménopausées ont représenté 60% des cas (15 patientes). L'âge de survenue de la ménopause a été compris entre 40 ans et 53 ans, avec une moyenne de 47,53 ans.

Les patientes en activité génitale ont représenté 12 % des cas (3 patientes) et les patientes en péri ménopause ont représenté 28% des cas (7 patientes).

---

#### 4- Moyens de contraception :

Les oestroprogestatifs ont été le moyen contraceptif le plus utilisé par nos patientes dans 44% des cas, avec une durée moyenne de contraception de 3,84 ans et des extrêmes allant de 1 à 11 ans.



**Figure 16 : Les moyens contraceptifs**

#### 5-Allaitement :

L'allaitement maternel a été rapporté sur 22 dossiers, soit 88% des cas.

#### 6-Antécédents:

##### 6-1 Les antécédents personnels :

###### a- Gynécologiques :

Trois patientes ont été suivies pour une mastopathie, soit 12% des cas, dont deux patientes ont eu une hormonothérapie locale.

---

**Tableau I : Les antécédents gynécologiques**

Antécédent	Nombre de cas	%
Mastopathie	3	12
Kyste ovarien	1	4
Fibrome utérin	1	4

b-Médico-chirurgicaux :

Cinq patientes ont été suivies pour une hypertension artérielle et quatre pour diabète, ces pathologies ont été équilibrées avant le début du traitement.

**Tableau II : Les antécédents médicaux et chirurgicaux.**

Antécédent	Nombre de cas	%
Hypertension artérielle	5	20
Diabète	4	16

**6-2 Les antécédents familiaux :**

Six patientes ont eu des antécédents familiaux de mastopathie à des degrés différents de parenté, dont 4 ont été des cancers du sein confirmés histologiquement.

**Tableau III : Les antécédents familiaux de mastopathie**

Lien de parenté	Nombre de cas	%
Mère	1	4
Sœur	2	8
Tante	1	4
Cousine	2	8
Total	6	24

**Tableau IV : Les types de mastopathie**

Type de pathologie	Nombre de cas	%
Néo du sein	4	16
Mastopathie bénigne	2	8
Total	6	24

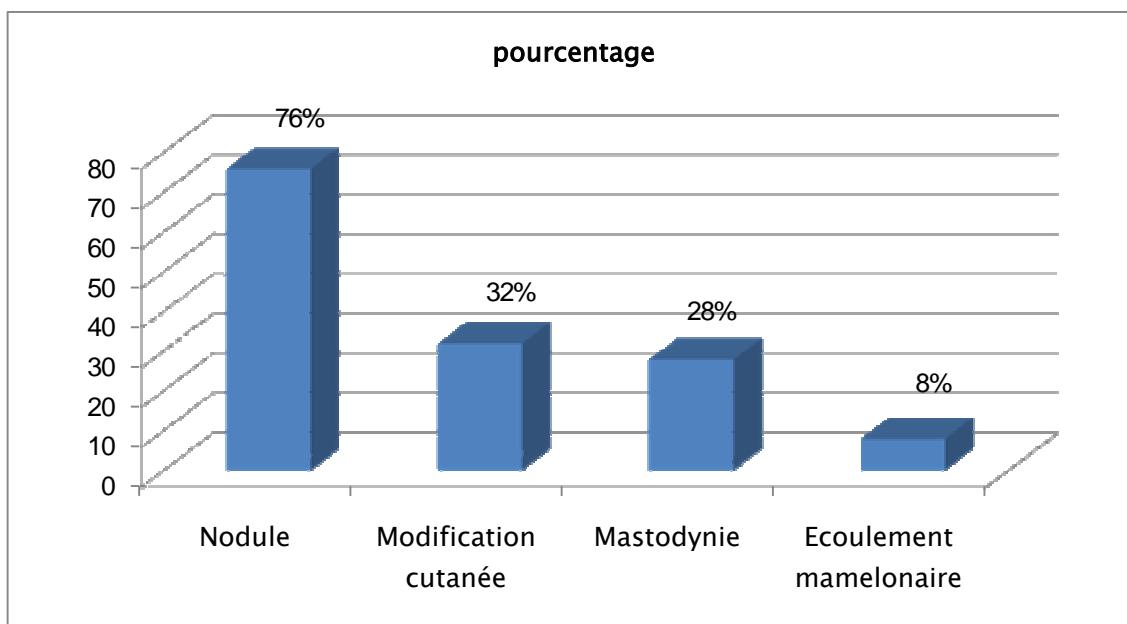
---

Aucun bilan à la recherche d'une prédisposition génétique n'a été réalisé chez ces patientes.

## 7- Circonstance de découverte :

### 7-1 Signes révélateurs :

Chez 19 patientes, soit 76% des cas, la symptomatologie révélatrice a été l'autopalpation d'un nodule du sein. Aucune patiente n'a bénéficié d'une mammographie de dépistage.



**Figure 17 : Les signes révélateurs.**

### 7-2 Délai de consultation:

Le délai de consultation dans notre série a varié entre un mois et 6 ans avec une moyenne de 15 mois et 12 jours.

Vingt deux patientes ont eu un délai de consultation supérieur à 3 mois, soit 88% des cas.

**Tableau V : délai de consultation.**

Durée d'évolution (mois)	Nombre de cas	%
<3	3	12
≥3	22	88
Total	25	100

### **III- Données de l'examen clinique :**

#### **1- Siège de la tumeur :**

On a noté la prédominance de l'atteinte du sein gauche avec un taux de 56% (14 patientes). Chez nos malades, le quadrant supéro-interne a été le siège de la tumeur le plus fréquent (44% des cas).

**Tableau VI : Siège de la tumeur.**

Siège de la tumeur	Nombre de cas	%
QSE	7	28
QSI	11	44
QIE	4	16
QII	1	4
Rétro aréolaire	4	16
Prenant tout le sein	7	28
Prolongement axillaire	3	12

#### **2- Taille de la tumeur :**

La taille initiale retenue par l'étude comprend le plus grand diamètre de la tumeur.

La taille moyenne des tumeurs a été 6,76 cm. Les tumeurs de plus de cinq centimètres ont représenté la majorité des tumeurs : 64 % des cas contre 4 % des tumeurs de moins de trois centimètres.

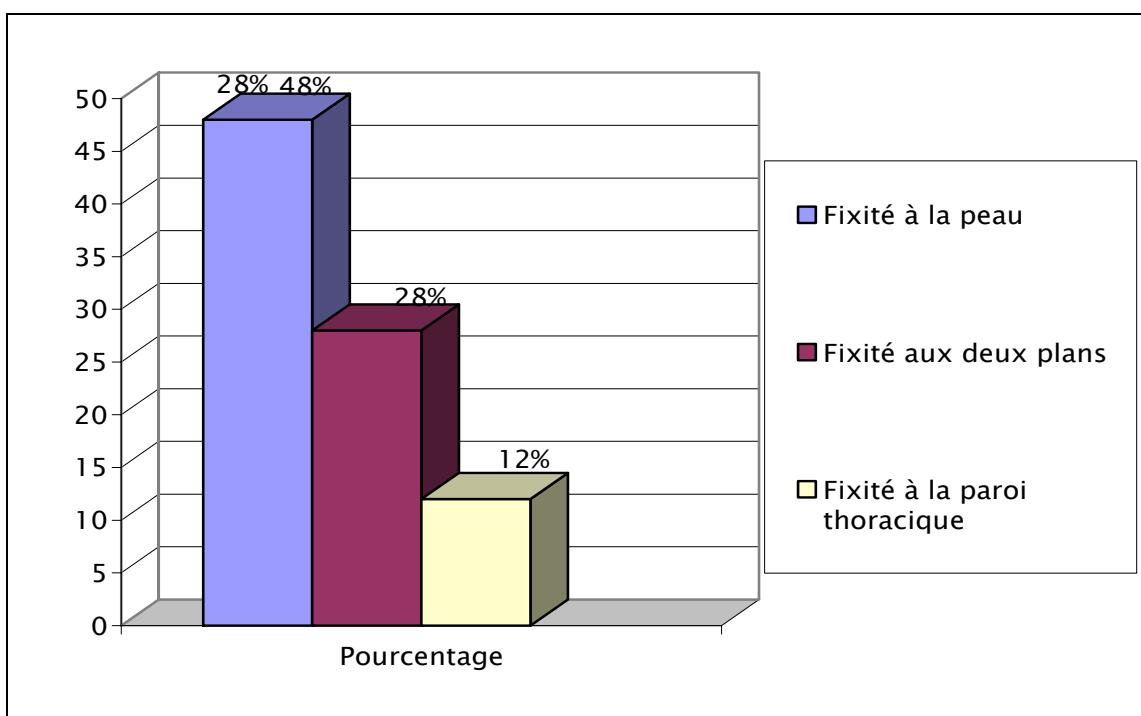
---

**Tableau VII : La taille de la tumeur**

Taille de la tumeur	Nombre de cas	%
<3cm	1	4%
3-5cm	8	32%
>5cm	16	64%
total	25	100%

### **3- Fixité de la tumeur :**

88% des tumeurs ont été fixées à la peau et/ou la paroi thoracique.



**Figure 18 : Fixité de la tumeur**

### **4- Atteinte ganglionnaire :**

L'examen clinique des aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires a objectivé des ganglions axillaires homolatéraux mobiles dans 28% des cas et fixés dans 20% des cas.

Deux patientes ont eu des adénopathies sus-claviculaires.

---

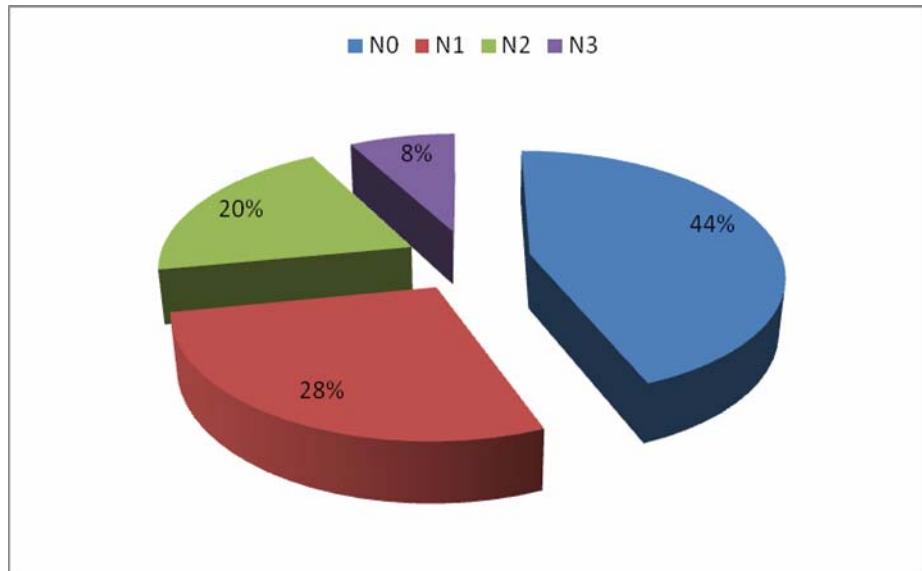


Figure 19 : L'atteinte ganglionnaire.

## 5- Examen général :

L'index de Karnofsky (Annexe2) a été de 80% chez 19 patientes, 70% chez 4 patientes et 60% chez 2 patientes.

L'examen clinique n'a pas révélé de signes en faveur d'une atteinte secondaire.

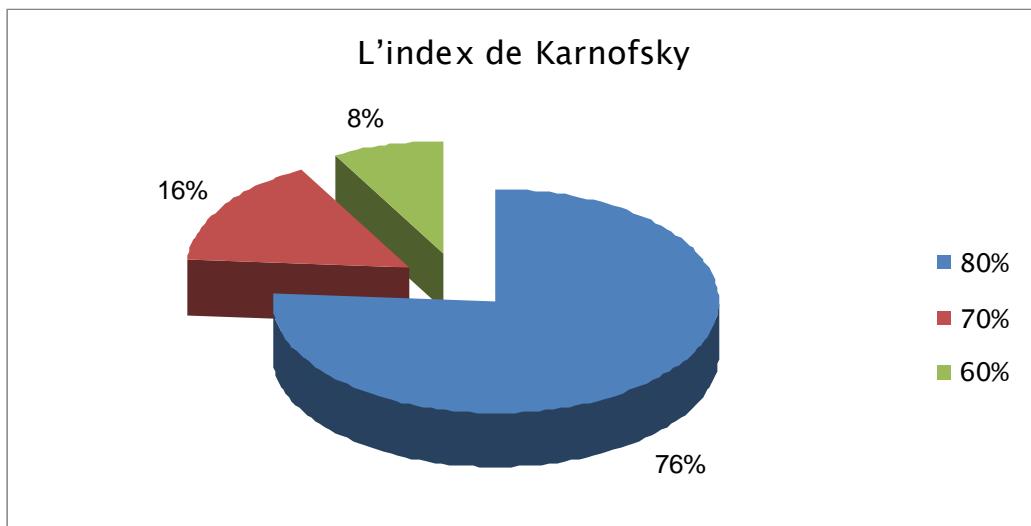


FIGURE 20 : L'index de Karnofsky

#### **IV- Données des examens paracliniques :**

##### **1- La mammographie :**

Toutes les patientes ont bénéficié d'une mammographie qui a révélé une opacité stellaire mal limitée hautement suspecte de malignité chez 60% des patientes, une désorganisation architecturale chez 32% des patientes et une opacité bien limitée chez 8% des patientes. Les microcalcifications n'ont été présentées que dans 20% des cas.

**Tableau VIII : la mammographie.**

Aspect mammographie	Nombre de cas	%
Opacité stellaire	15	60
Micro calcification	5	20
Opacité bien limitée	2	8
Epaississement cutané	9	36
Rétraction cutanée	9	36
Désorganisation architecturale	8	32

La classification du collège américain de radiologie classe les lésions du sein de bénigne (ACR1) à hautement suspecte de malignité (ACR5). (Annexe 3)

---

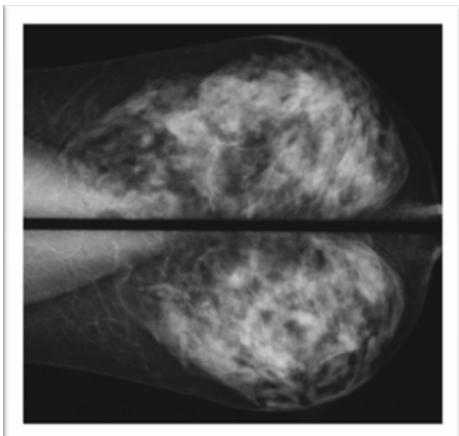


Figure 21 : ACR 1

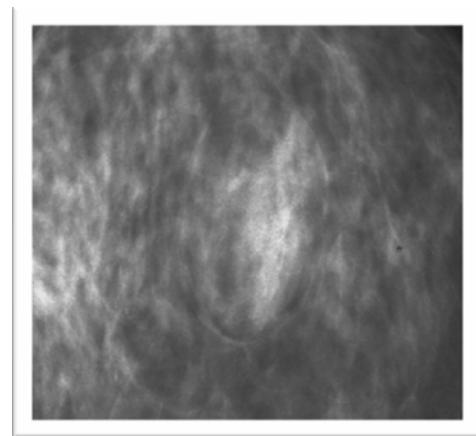


Figure 22 : ACR 2

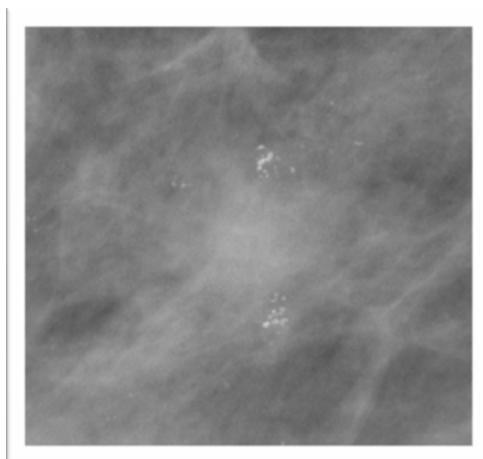


Figure 23 : ACR 3

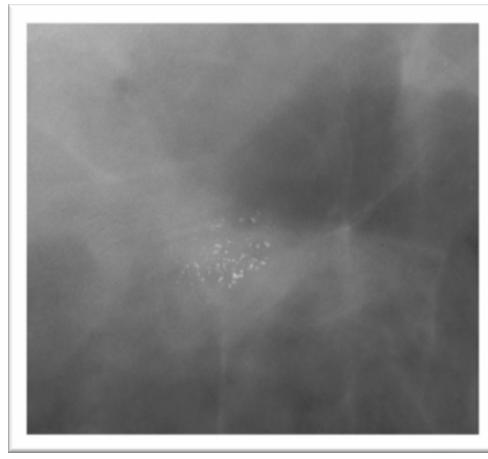


Figure 24 : ACR 4

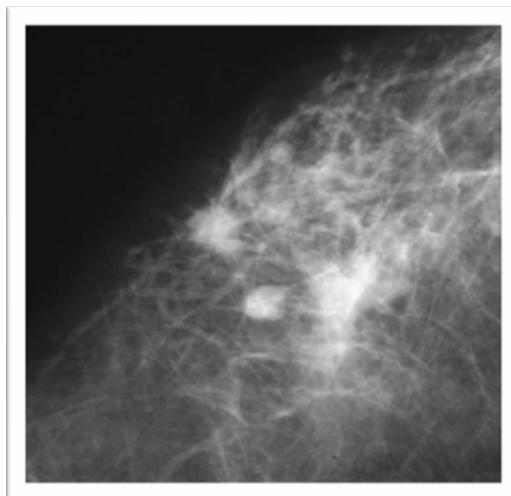


Figure 25 : ACR 5

---

## 2-L'échographie mammaire :

Le complément échographique a été réalisé chez 7 malades soit 28% des cas et il a objectivité des images suspectes de malignité (image hyperéchogène hétérogène, hyperéchogène avec atténuation postérieure) dans 57,14% des cas.

## 3- Diagnostic positif :

Le diagnostic positif est basé sur l'examen histologique d'une biopsie de la tumeur.

### a- La micro biopsie :

La micro biopsie au trucut a été réalisée au service d'oncologie chez 11 patientes, soit 44% des cas.

### b-La biopsie chirurgicale :

La biopsie chirurgicale a été réalisée chez 14 patientes, soit 56% des cas, puis les patientes ont été adressées dans notre service pour complément de prise en charge.

Tableau IX : diagnostic positif.

Moyens	Nombre de cas	%
La micro biopsie	11	44
La biopsie chirurgicale	14	56
Total	25	100

## V- Etude anatomopathologique :

### 1- Type histologique :

L'étude histologique a montré la prédominance du carcinome canalaire infiltrant dans 80% des cas.

---

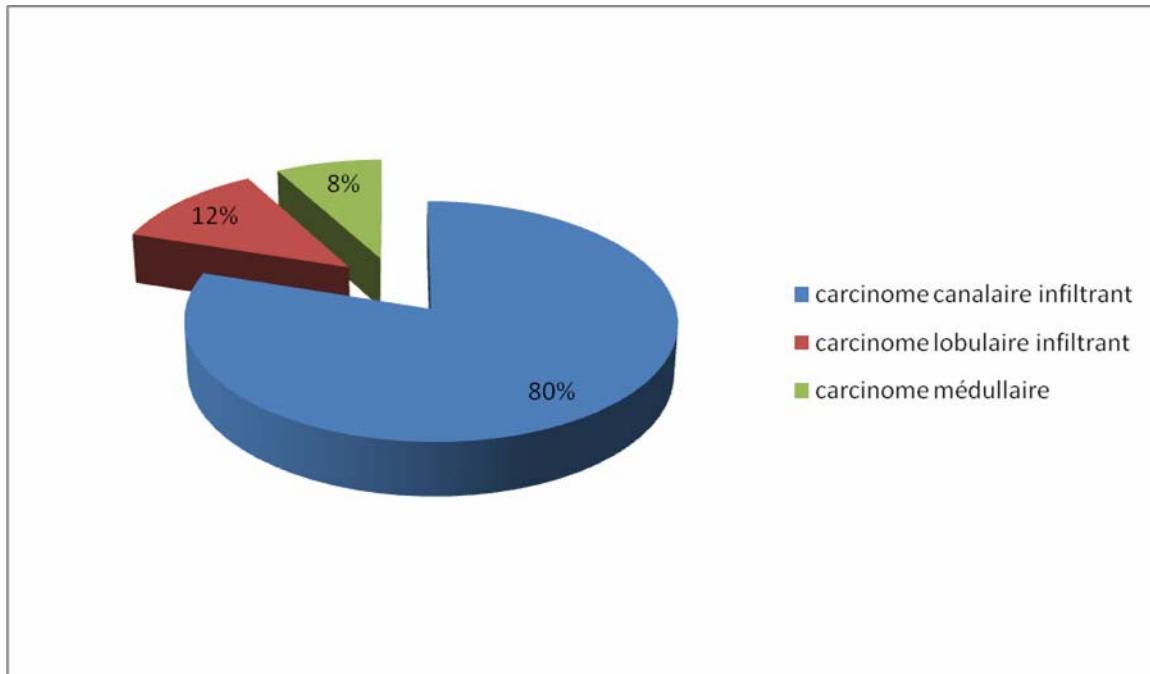


Figure 27 : Types histologiques

## 2- Grade histopronostique SBR :

L'étude anatomopathologique a rapporté le grade histopronostique (SBR) dans 92% (carcinome canalaire et lobulaire), les grades II et III ont représenté 95,65%.

Tableau X : Le grade SBR.

Grade SBR	Nombre de cas	%
Grade I	1	4.35
Grade II	13	56.52
Grade III	9	39.13
Total	23	100

## 3- Récepteurs hormonaux :

La recherche des récepteurs hormonaux a été effectuée chez toutes les patientes.

Les récepteurs hormonaux ont été positifs dans 80% des cas.

---

**Tableau XI : les récepteurs hormonaux.**

Récepteurs hormonaux	Nombre de cas	%
Positifs	20	80
Négatifs	5	20
Total	25	100

#### **4-Etude de l'oncogène HER2/neu (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2):**

L'étude de l'oncogène HER2/neu a été effectuée seulement chez 7 patientes, soit 28% des cas, il a été positif chez 4 patientes.

**Tableau XII : L' étude de l'oncogène HER2/neu**

Etude de l'oncogène HER2/neu	Nombre de cas	%
Négatif	3	12
Positif	4	16
Non fait	18	72
Total	25	100

#### **VI- Bilan d'extension :**

##### **1- Imagerie :**

Toutes les patientes ont bénéficié d'un bilan d'extension fait d'une radiographie thoracique et d'une échographie hépatique. Elles n'ont pas montré des métastases ni pleuro-pulmonaires ni hépatiques.

La scintigraphie osseuse n'a été réalisée que chez 7 patientes, elle n'a pas révélé de métastases à distance.

---

## 2- Biologie: le dosage du cancer antigène 15-3 (CA15-3) :

Le dosage du marqueur CA15-3 a été réalisé dans 64 % des cas et il a été élevé dans 16 % des cas.

Tableau XIII : Dosage de CA15-3.

CA15-3	Nombre de cas	%
Normal	12	48
Elevé	4	16
Non fait	9	36

## VII- Bilan pré-thérapeutique :

Vingt quatre patientes ont bénéficié d'une échocoeur, la fraction d'éjection (FE) moyenne était de 68%. L'électrocardiogramme (ECG) a été normal chez toutes les patientes.

Avant chaque cure de chimiothérapie, les patientes ont bénéficié d'un examen clinique, et d'un bilan biologique fait d'un hémogramme, d'une fonction rénale et d'un bilan hépatique pour évaluer la toxicité de la chimiothérapie.

## VIII- Traitements :

### 1- La chimiothérapie néo adjuvante :

#### 1-1 Protocole :

Toutes les patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie néo adjuvante à base d'anthracyclines. Seulement 2 patientes, soit 8% des cas, ont reçu un protocole de chimiothérapie à base de taxanes et d'anthracyclines.

---

**Tableau XIV : Chimiothérapie néo adjuvante.**

Protocole	Droge	Dose mg/m2	Nombre de cas	%
FEC 100:	Epirubicine	100	10	40
	5fluoro-uracile	600		
	Cyclophosphamide	600		
FAC60 :	adriamycine	60	12	48
	5fluoro-uracile	600		
	Cyclophosphamide	600		
CMF :	Cyclophosphamide	600	1	4
	5fluoro-uracile	600		
	methotrexate	20		
AT :	Docetaxel	75	2	8
	Adriamycine	60		
Total			25	100

#### **1-2 Nombre de cures :**

Le protocole de chimiothérapie a été administré toutes les 3 semaines, les malades ont bénéficié de 4 cures de chimiothérapie en moyenne avec des extrêmes de 3 et 6 cures.

#### **1-3 Toxicité :**

Des effets indésirables de cette chimiothérapie ont été notés. Les plus importants sont cités ci-dessous :

- Toxicité non spécifique :
  - Des troubles digestifs sous forme de nausées et de vomissements ont été observés dans 100% des cas. Six patientes ont eu des vomissements de grade 3 et 4. Cette toxicité a été jugulée par l'utilisation d'antiémétiques de type setrons que chez 15 malades.
  - Des troubles hématologiques, en particulier une neutropénie observée dans 8 cas. Aucun cas de neutropénie fébrile n'a été recensé.
  - D'autres effets indésirables ont été retrouvés. On peut citer :
    - Une alopecie dans 88% des cas.

-Une anorexie et une asthénie dans 76% des cas.

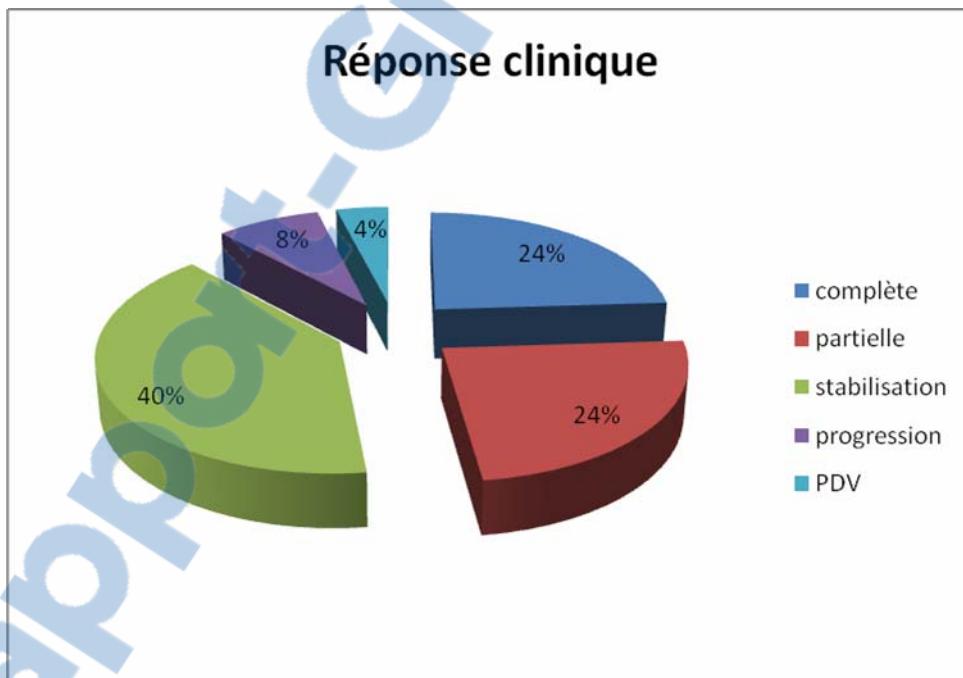
-Une aménorrhée chez toutes les patientes en activité génitale.

► Toxicité spécifique :

Aucune toxicité spécifique aux médicaments utilisés n'a été retrouvée, notamment pas de toxicité cardiaque.

**1-4 Réponse clinique :**

Les patientes ont bénéficié d'un examen clinique avant chaque cure de chimiothérapie dont l'objectif a été d'évaluer la réponse clinique (la taille et la fixité de la tumeur, les adénopathies et l'aspect de la peau en regard de la tumeur) (annexe 4) et la toxicité de la chimiothérapie.



**Figure 28 : L'évaluation clinique.**

Six patientes, soit 24% des cas, ont présenté une réponse clinique complète.

Six patientes, soit 24% des cas, ont présenté une réponse clinique partielle.

Dix patientes, soit 40% des cas, ont présenté une stabilisation clinique de la tumeur.

Deux patientes, soit 8% des cas, ont présenté une progression tumorale métastatique, et chez qui une chimiothérapie de deuxième ligne a été instaurée.

Une patiente a été perdue de vue après quatre cures de chimiothérapie néo adjuvante.

## **2- Chirurgie :**

22 patientes ont été traitées par une mastectomie avec curage ganglionnaire axillaire selon le procédé de Patey, soit 88 % des cas.

## **3- Etude anatomopathologique :**

L'analyse de la pièce opératoire a permis de dégager les points suivants :

- La taille tumorale moyenne a été de 2,5 cm avec des extrêmes de 0 à 6 cm. Dans 1 cas, on a noté l'absence de tumeur résiduelle.
- Le nombre de ganglions prélevés a été en moyenne de 11, avec des extrêmes allant de 1 à 16. L'étude histologique a montré un envahissement ganglionnaire dans 20 cas soit 90,9% des cas.
- La moyenne des ganglions envahis par rapport aux ganglions prélevés a été de 4N+/11N.
- L'étude des limites de résection a révélé des marges d'exérèse saines dans 19 cas (86,3%) et économiques (< 1cm) dans 3 cas (13,6%).
- Le degré moyen de nécrose tumorale était de 40 % avec des extrêmes de 10 et 60 %.

#### **4- Traitement adjuvant :**

##### **4-1 Chimiothérapie:**

Les 22 patientes opérées ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante, dont les modalités (protocole et nombre de cures) ont été en fonction de la réponse tumorale, la tolérance et les moyens socioéconomiques des patientes.

##### **4-2 La radiothérapie :**

Les 22 patientes opérées ont bénéficié d'une radiothérapie adjuvante à la dose de 45 à 50 gray sur l'ensemble des volumes (paroi, les aires ganglionnaires sus claviculaire et de la chaîne mammaire interne+/- axillaire homolatéral).

##### **4-3 Hormonothérapie :**

Les vingt patientes présentant des récepteurs hormonaux positifs, soit 80% des patientes, ont été mises sous hormonothérapie. Les patientes en activité génitale ont été mises sous anti-œstrogènes et les patientes ménopausées sous anti-aromatases.

##### **4-4 Thérapie ciblée :**

L'étude de l'oncogène HER2 a été positive chez 4 patientes mais aucune de ces patientes n'a été mise sous thérapie ciblée par faute de moyens.

#### **IX- Surveillance:**

Les 24 patientes ont été suivies avec un recul moyen de 14 mois (extrême 8-20 mois). 22 patientes sont en rémission clinique complète, deux patientes ont eu une évolution métastatique (une au niveau pulmonaire et une au niveau osseux) et ont été mises sous traitement palliatif.

---



*DISCUSSION*

## **I – Place du cancer du sein par rapport aux autres cancers :**

Le cancer du sein constitue l'affection tumorale maligne la plus fréquemment rencontrée chez la femme. Chaque année dans le monde, plus d'un million de nouveaux cas apparaissent, soit 30 % des nouveaux cas de cancers féminins dans les pays industrialisés, et 14 % dans les pays en voie de développement. C'est aussi la première cause de mortalité par cancer chez la femme avec 410 000 décès annuels en 2002 [11].

Les taux d'incidence ajustés pour l'âge varient, selon les régions du monde ; Les taux annuels les plus bas (inférieurs à 32 pour 100 000 femmes) sont enregistrés en Asie et en Afrique ; les taux intermédiaires (entre 40 et 60 pour 100 000 femmes) sont observés en Amérique du Sud et en Europe de l'Est ; les taux les plus élevés (plus de 70 pour 100 000 femmes) affectent l'Europe de l'Ouest et l'Amérique du Nord [12].

En France, le nombre de nouveaux cas diagnostiqués est de 88,9 pour 100 000 femmes et représente 36% des cancers féminins. En 2000 le nombre de décès était de 11 000 soit un taux de 19,7/100 000 femmes et 19 % de la mortalité par cancer [11].

Au Maghreb, le cancer du sein est devenu une pathologie fréquente. En Tunisie, le cancer du sein est le premier cancer féminin devançant les autres localisations, son incidence selon le registre national des cancers pour la période 2000–2002 est de 28/100 000 femmes [11]. En Algérie, ce cancer occupe le premier rang parmi les cancers féminins. Son incidence est de 26/100 000 femmes durant la période 1993–1997, avec ascension de la courbe d'incidence vers l'âge de 35ans [13]. Au Maroc à partir de l'an 2000, le cancer du sein est devenu le premier cancer chez la femme avec une incidence (27,69 / 100000 femmes) relativement proche de celle des pays du Maghreb [14]. Selon les statistiques de l'institut national d'oncologie (INO) de Rabat, le cancer du sein représente 55% des cancers gynécologiques et 17% de tous les cancers [15].

Les dernières statistiques correspondantes aux résultats du premier registre de cancer de la région du grand Casablanca de l'année 2004 ont montré que l'incidence standardisée globale du cancer (toutes localisations) est de 101,7/100 000 par an. Le cancer du sein figure

---

## **Place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés**

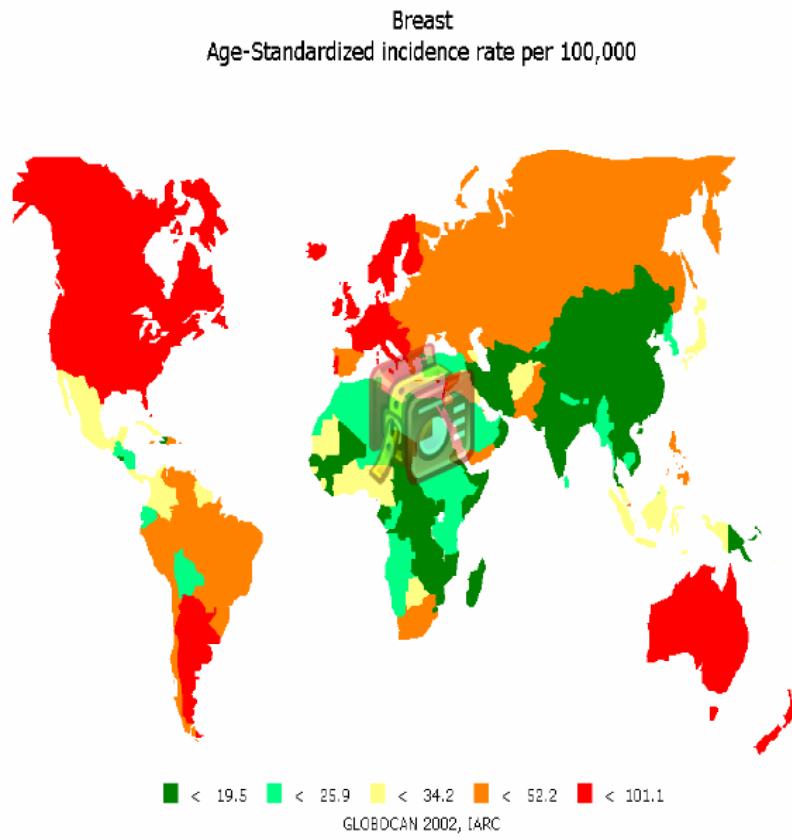
---

en première position avec une incidence 36,12 suivi du cancer du poumon puis du cancer du col utérin [16]. AITERRAISSE dans sa thèse à propos de la répartition des cancers dans la région de Marrakech entre 1996–2005, a trouvé que le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme avec un pourcentage de 20,5% [17]. Dans notre étude réalisée au centre d'oncologie de Marrakech, le cancer du sein a occupé la première place des consultations avec un pourcentage de 21.09% suivi du cancer du col utérin puis le cancer de l'estomac.

Nous soulignons le fait que l'incidence du cancer du sein a augmenté au fil des années. Ceci pourrait être expliqué par l'influence des facteurs sociodémographiques, mais en l'absence d'un registre de cancer national, l'approche d'une incidence paraît difficile à faire. Bien que notre échantillon soit non représentatif à l'échelle nationale, nos résultats sont concordants avec les données épidémiologiques du Maghreb sur le fait que le cancer du sein est le premier cancer féminin. Quoiqu'il occupe la première position dans notre étude, sa fréquence reste beaucoup moins élevée par rapport à celle de la France. Cette différence de fréquence s'expliquerait par la sous estimation des cancers du sein dans notre contexte liée d'une part à l'absence d'un registre de cancer national et d'autre part à l'absence du dépistage systématique [11, 12].

Le cancer du sein localement avancé représente moins de 20% dans les pays de haut niveau socio-économique mais reste encore fréquent dans notre contexte. Il représente 45,7% des cancers du sein en Tunisie [18], 44% selon l'institut national d'oncologie (INO) [19] et 62,1% dans une étude réalisée par KARIMI à la Maternité Lalla Meriem de Casablanca sur les cancers du sein localement avancés [20]. Dans notre étude, Le cancer du sein localement avancé a représenté 35,66% des cancers du sein. Ceci pourrait s'expliquer par le diagnostic tardif dû à l'absence de compagne de dépistage, la difficulté d'accès aux soins, et en partie à un contexte socioculturel particulier (pudeur, sentiment de peur). De plus l'éducation sanitaire et la sensibilisation semblent encore insuffisantes.

---



**FIGURE 29 : Incidence du cancer du sein dans le monde.**

## **II- Epidémiologie analytique :**

### **1-Age :**

Le cancer du sein touche les femmes à tout âge, rarement avant 30 ans, exceptionnellement avant 20 ans. L'âge est le facteur de risque le plus important du cancer du sein, avec une courbe d'incidence augmentant de 30 à 70 ans. Le risque de survenue est donc d'autant plus important que l'on est âgée [21].

Dans notre étude, l'âge moyen de nos patientes a été de 53,3 ans avec un pic de fréquence entre 50 et 60 ans. Ceci ne concorde pas avec les données de la France [22], ainsi que de l'INO [19], de BENIDER (Centre d'oncologie IBN ROCHD de Casablanca) [23],

---

de KAHLAIN (COIR) [24] et de KARIMI (Maternité Lalla Meriem de Casablanca) [20]. Toutefois nous rejoignons les résultats obtenus par la Tunisie avec un âge moyen de 50 ans.

**Tableau XV : Comparaison de l'âge moyen de survenue du cancer du sein entre différentes études**

Etudes	Age moyen	Pic de fréquence
France [22]	60	60–64
Tunisie [18]	50	41–50
INO [19]	46	36–50
BENIDER (Centre d'oncologie IBN ROCHD de Casablanca) [23]	46,6	40–49
KARIMI (Maternité Lalla Meriem de Casablanca) [20]	46,7	40–49
KAHLAIN (Centre d'oncologie IBN ROCHD de Casablanca) [24]	42	-
Notre série	53,3	50–60

## **2-Parité :**

Les nullipares et les femmes qui ont eu leur premier enfant après l'âge de 35 ans risquent quatre fois plus que les multipares de développer un cancer du sein [3]. Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25 % par rapport aux femmes nullipares [25].

Dans notre série, le taux des nullipares est de 20%. Ce dernier résultat rejoint celui de BENIDER (COIR) [23].

---

Tableau XVI : Comparaison des taux de nullipares entre les séries.

Etude	Taux de nullipares(%)
INO [19]	28
KAHLAIN (COIR) [24]	65
BENIDER (COIR) [23]	17
KARIMI (Maternité Lalla Meriem de Casablanca) [20]	37,3
Tunisie [18]	13,4
Notre série	20

### **3- Statut hormonal :**

Le rôle des facteurs hormonaux est important dans la genèse du cancer du sein. Il est suggéré par l'influence de l'âge de la première grossesse, la puberté précoce et la ménopause tardive sur la fréquence de ce cancer. Les œstrogènes auraient un rôle promoteur et les progestérone un rôle protecteur [3].

De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 11 ans augmente le risque du cancer du sein. Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation œstrogénique qui existe durant la période d'activité génitale.

Dans notre série, l'âge moyen de la ménarche a été de 13,6 ans et 9% de nos patientes ont eu leurs premières règles avant l'âge de 11 ans concordant ainsi avec les résultats retrouvés par KARIMI à la Maternité Lalla Meriem de Casablanca [20] avec un âge moyen de ménarche de 13,7 ans et 7,8% des patientes qui ont eu leurs premières règles avant l'âge de 11 ans

Un âge avancé de la ménopause ressort souvent comme facteur de risque de développer un cancer du sein. TRICHOPOULOS [21] retrouve un risque relatif de 1 pour les femmes ménopausées avant 45 ans contre 2,1 pour celles qui le sont après 55 ans.

Dans notre série, 60% des femmes sont ménopausées contre 20% dans la série de KAHLAIN (COIR) [24] et 36,3% dans la série de KARIMI à la Maternité Lalla Meriem de Casablanca [20]. L'âge moyen de la ménopause dans notre série a été de 47.53 avec des extrêmes

---

de 40 et 53. Ainsi, il paraît dans notre série que l'âge de survenue de la ménopause a été peu influant sur la survenue du cancer du sein.

#### **4-Moyens de contraception :**

Les données concernant le rôle des contraceptifs oraux dans le cancer du sein sont controversées. Une méta-analyse sur des données individuelles de 54 études épidémiologiques, incluant 53 297 cas de cancers du sein et 100 239 femmes témoins a été réalisée par le Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (CGHFB) [26]. Les résultats de cette étude ont montré que les femmes en cours d'utilisation d'une contraception orale augmentent discrètement leur risque de développer un cancer du sein à 1,24. Cette augmentation décroît progressivement après l'arrêt d'utilisation des contraceptifs et disparaît complètement 10 ans après cet arrêt. La Women's Care Study [27] a analysé des femmes âgées de 35 à 64 ans dont 76 à 78 % ont utilisé au moins une fois dans leur vie une contraception orale. Les résultats ne montrent aucune augmentation de risque du cancer du sein quelle que soit la durée d'utilisation (RR=1).

Dans notre étude 44% de nos patientes ont pris la pilule pendant une durée moyenne de 3,84 ans. Dans l'étude réalisée à la Maternité Lalla Meriem de Casablanca [20], 27,5% seulement ont pris la pilule.

Le THS de la ménopause est prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes. Les femmes sous THS à base d'œstrogène présentent un risque augmenté de cancer du sein [28, 29]. Ce risque de cancer augmente avec la durée d'utilisation [30]. Aucune patiente de notre étude n'a pris un traitement hormonal substitutif.

#### **5-Allaitement :**

Un travail qui a réanalysé les données de 47 études réalisées dans 30 différents pays et incluant 50.302 femmes avec un cancer du sein et 96.973 sans maladie a mis en évidence

---

que plus la femme allaite plus, elle est protégée contre le cancer du sein [31]. Le fondement biologique d'une association inverse entre l'allaitement et le risque de cancer du sein n'est pas entièrement connu. Toutefois, plusieurs mécanismes sont plausibles. La lactation produit des changements hormonaux endogènes, en particulier une réduction d'œstrogènes et une augmentation de la production de la prolactine, ce qui diminue l'exposition cumulative aux œstrogènes chez la femme [32]. Le taux des patientes allaitantes dans notre étude a été de 88%.

## 6- Antécédents :

### 6-1 Les antécédents personnels :

Le rôle exact d'une lésion bénigne dans la genèse du cancer du sein n'est pas actuellement bien établi. Les mastopathies bénignes ou dystrophiques sont aggravées par les œstrogènes et elles régressent après la ménopause [3]. Elles peuvent être dysplasique, hyperplasique atypique ou papillomateuses et elles peuvent présenter un point de départ pour le cancer du sein. Dans notre série, l'antécédent personnel de mastopathie a été rapporté chez 3 patientes soit 12%. Dans l'étude réalisée à la Maternité Lalla Meriem de Casablanca par KARIMI [20], l'antécédent personnel de mastopathie a été rapporté chez 9,7% des patientes.

### 6-2 Les antécédents familiaux :

Le cancer du sein est héréditaire dans 5 à 10% des cas. L'estimation du risque familial et individuel peut être un apport déterminant à la prise en charge de ces patientes par la pratique de dépistage ou d'une prévention adaptée [33]. Les prédispositions les plus connues sont les gènes BRCA1 : Breast cancer 1 (sein et ovaire) et BRCA2 : Breast Cancer 2 (sein homme et femme, ovaire et prostate). En effet BRCA1 et BRCA2 sont deux gènes de prédisposition héréditaire localisés respectivement sur le bras long du chromosome 17 et 13 [34, 35]. Les gènes BRCA1 et BRCA2 sont impliqués dans 95% des formes familiales de cancer du sein et de l'ovaire, et dans 60% des formes familiales du cancer du sein seul [34]. Un cancer familial est évoqué en principe devant [36]:

---

- 3 cas de cancer du sein et / ou de l'ovaire chez des apparentés du 1er ou du 2ème degré dans la même branche parentale.
- 2 cas de cancer du sein chez des apparentés du 1er degré et avec au moins l'un des critères suivants :
  - Cancer de survenue précoce < 40 ans.
  - Cancer bilatéral.
  - Cancer multifocal.
  - Cancer du sein et cancer de l'ovaire chez la même patiente.
- cancer du sein < 35 ans sans histoire familiale.
- cancer du sein chez un homme (penser à une mutation BRCA2).

Le pourcentage des patientes avec antécédents de cas familiaux de cancer du sein dans notre série, rejoint celui de La Tunisie [18], alors que les autres études ont été marquées par des taux plus faibles.

**Tableau XVII : Comparaison des taux de cas familiaux de cancer du sein entre les études.**

Etude	Taux de cas familiaux (%)
Littérature [33]	5-10
Tunisie [18]	14
KAHLAIN (COIR) [24]	12,5
KARIMI (Maternité Lalla Meriem de Casablanca) [20]	7,8
INO [19]	7
Notre série	16

## **7-circonstances de découverte :**

### **7-1 Signes révélateurs :**

Le motif de consultation le plus fréquent est l'autopalpation d'un nodule de sein. Il s'observe chez 60 à 80 % des patientes [37]. À l'INO, ce motif a représenté 70% des motifs de consultation [19], 80% en Tunisie [18], et 58,9% à la Maternité Lalla Meriem de Casablanca [20].

---

Nos résultats rejoignent celles de la littérature car la consultation pour autopalpation d'un nodule du sein a constitué 76% des motifs.

L'apparition de modifications cutanées a été présente dans 32% des cas dans notre étude et 28,4% dans l'étude réalisée par KARIMI (Maternité Lalla Meriem de Casablanca) [20], ce qui signe que la majorité de nos patientes consultent à un stade déjà avancé. Ce retard à la consultation peut être dû à plusieurs causes : Difficultés économiques, manque d'information et le recours aux thérapeutes traditionnels.

#### **7-2 Délai de consultation:**

Si dans le monde occidental, les formes infra cliniques et localisées sont les plus fréquentes ; dans les pays en voie de développement, les formes localement avancées, inflammatoires et les seins négligés occupent la première place. Le délai de consultation a été supérieur à 3 mois dans 50% des cas dans une étude Tunisienne [18], dans 96,8% des cas dans l'étude de KAHLAIN au COIR [24] et dans 90,2% des cas à la Maternité Lalla Meriem de Casablanca [20]. Dans notre série, 88% des patientes ont eu un délai de consultation supérieur à 3 mois. Ce qui signe la consultation à un stade déjà avancé pour la majorité de nos patientes.

**Tableau XVIII : Comparaison du Délai de consultation entre les études.**

Etude	Délai moyen de consultation (mois)	Délai de consultation supérieur à 3 mois
Tunisie [18]	-	50%
KAHLAIN (COIR) [24]	6 mois	96,8%
KARIMI (Maternité Lalla Meriem de Casablanca) [20]	6 mois et 21 jours	90,2%
Notre série	15 mois et 12 jours	88%

### **III- Données de l'examen clinique :**

#### **1-Siège de la tumeur :**

Le cancer du sein est en général unilatéral et un peu plus souvent du côté gauche. Il atteint rarement les deux seins de manière simultanée (1% –2% des cas). Le siège habituel des cancers du sein est le quadrant supéro-externe dans 38,5% des cas, suivi de la région centrale, les autres quadrants sont moins souvent atteints. Cette topographie s'explique par la quantité du tissu glandulaire toujours plus présente dans la partie centrale et supéro-externe du sein [38].

Selon l'INO, l'atteinte du sein gauche représente 56% de même que l'étude tunisienne faite en 2002 avec un taux de 51,2% [18].

Dans notre série, le siège a été dans tous les cas unilatéral avec une prédominance du côté gauche dans 56% des cas. Tous les quadrants ont été intéressés avec une prédominance au niveau du siège supéro-interne avec un taux de 44% contre 40% pour le siège supéro-externe. La topographie retrouvée dans notre série ne concorde pas avec celle retrouvée dans la littérature, ceci peut être expliqué par le petit nombre de patientes incluses dans notre étude.

#### **2- Taille de la tumeur :**

Pour un organe aussi accessible à l'examen clinique que le sein, il peut paraître paradoxal qu'une majorité de patientes consultent à un stade évolué de la maladie.

La taille tumorale moyenne au diagnostic a été de 4,5 cm dans une étude réalisée par BONADONNA [39], elle a été de 4,95 cm dans une étude tunisienne [40] de 5,5 cm dans l'étude de KAHLAIN au COIR [24]. Dans notre série la taille moyenne a été de 6,76 cm, Les tumeurs de plus de cinq centimètre ont représenté la majorité des tumeurs : 64 % des cas contre 4 % des tumeurs de moins de trois centimètres.

---

Tableau XIX : comparaison de la taille tumorale entre les études

Etude	La taille tumorale moyenne (cm)	taille tumorale supérieure à 5 cm
BONADONNA [39]	4,5	–
Tunisie [40]	4,95	–
KAHLAIN (COIR) [24]	5,5	90,5%
Notre série	6,76	64%

### 3- Fixité de la tumeur :

La fixité s'apprécie par rapport aux plans superficiels cutanés et profonds. La manœuvre de Tillaux (abduction contrariée du bras) permet de reconnaître les tumeurs adhérant au muscle pectoral. L'infiltration du revêtement cutané est à la fois une indication fournie par l'inspection et la palpation. Les tumeurs du sein fixées ou peu mobiles sont souvent suspectes de malignité, or le caractère mobile n'est pas forcément témoin de bénignité [41]. Les tumeurs fixées à la peau et/ou à la paroi thoracique ont représenté 17,2% des cas dans l'étude tunisienne [40], 62,5% dans l'étude réalisée à la Maternité Lalla Meriem de Casablanca [20] et 88% dans notre étude.

Tableau XX : Comparaison de la fixité de la tumeur entre les études.

Etude	fixé à la peau et/ou la paroi thoracique
Tunisie [40]	17,2%
KARIMI (Maternité Lalla Meriem de Casablanca) [20]	62,5%
Notre série	88%

### 4-Atteinte ganglionnaire :

L'examen des aires ganglionnaires axillaires et sus claviculaires doit être systématique, quelque soit les résultats de l'exploration du sein. Autant le diagnostic clinique de métastases ganglionnaires est fiable en présence d'adénopathies sus claviculaires, autant ce diagnostic est incertain pour les ganglions axillaires avec un taux d'erreur important allant jusqu'à 30%

de faux négatif. Il permet de recueillir l'existence de ganglions rénitents, voire symétriques, ou d'adénopathies dures, asymétriques et suspectes, on note le nombre, la dureté et la mobilité des ganglions. Le taux des adénopathies palpables cliniquement a été de 41% à l'INO [19] alors qu'en Tunisie ce taux a été de 49,7% [18], dans l'étude de KAHLAIN (COIR) ce taux a été de 37,5% [24]. Le taux des adénopathies cliniques chez nos patientes (56%) et au Maternité Lalla Meriem de Casablanca [20] (65,7%) a été supérieur à celui de l'INO, de la Tunisie et de KAHLAIN (COIR). A noter que notre série et la série de KARIMI (Maternité Lalla Meriem) ne comprennent que les formes localement avancées du cancer du sein.

**Tableau XXI : Comparaison du taux des adénopathies cliniques entre les études.**

<b>Etude</b>	<b>taux des adénopathies clinique</b>
INO [19]	41%
KAHLAIN (COIR) [24]	37,5%
BENIDER (COIR) [23]	63%
KARIMI (Maternité Lalla Meriem de Casablanca) [9]	65,7%
Tunisie [18]	49,7%
Notre série	56%

## **5- Examen général :**

Un examen somatique complet y compris l'examen gynécologique est essentiel à la recherche d'éventuelles localisations secondaires ou d'autres cancers.

L'examen clinique n'a pas révélé de signes en faveur d'une atteinte secondaire dans notre série, vu que les formes métastatiques ont été exclues d'emblée.

## **IV- Données des examens paracliniques :**

### **1-La mammographie:**

Le diagnostic radiologique est essentiellement basé sur la mammographie dont la sensibilité est de l'ordre de 80% [42]. La mammographie peut être faite dans le cadre d'un dépistage systématique ou individuel, ou dans un but diagnostic devant toute anomalie clinique.

On pourra ainsi mettre en évidence des opacités stellaires et spiculées, représentation mammographique la plus fréquente et la plus suspecte, des microcalcifications dont on s'attachera à décrire le nombre, la forme, le caractère polymorphe, les asymétries de densité, les désorganisations architecturales et les anomalies de téguments. Dans notre série, la mammographie a mis en évidence une opacité stellaire mal limitée hautement suspecte de malignité chez 60% des patientes, une désorganisation architecturale chez 32% des patientes et une opacité bien limitée chez 8% des patientes. Les microcalcifications n'ont été présentes que dans 20% des cas.

La mammographie est également utile au bilan d'extension locorégional en recherchant des signes de multifocalité et /ou de bilatéralité [43, 44].

Pour améliorer la sensibilité et la spécificité de cet examen, la terminologie des comptes rendus a été standardisée et des critères de malignité ont été définis par un groupe international d'experts (BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM de L'AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY). En fonction de ces critères, les lésions sont classées selon le degré de suspicion de malignité. La stratégie thérapeutique en découle [45]. (Annexe 3)

### **2- L'échographie mammaire :**

L'échographie mammaire est une exploration complémentaire souvent indispensable en sénologie. Elle complète les renseignements fournis par la mammographie. C'est dans les zones

---

de densité accrue chez la femme jeune et en cas de tumeurs kystiques que l'échographie apporte plus de renseignements [44].

L'expression échographique typique d'un cancer du sein est celle d'une lésion solide, hypoéchogène, plus ou moins hétérogène, à contours irréguliers et dont le grand axe est, en général, vertical par rapport à la peau. Une ombre postérieure est présente dans environ un tiers des cancers. Parfois un aspect kystique correspondant à une tumeur nécrosée [44]. Cependant, l'échographie dépend beaucoup de l'opérateur, elle ne visualise pas les foyers isolés de micro calcifications, elle est de spécificité médiocre dans les seins adipeux [46, 47].

Dans notre série, le complément échographique a été réalisé chez 7 malades soit 28% des cas et il a objectivé des images suspectes de malignité (image hypoéchogène hétérogène, avec atténuation postérieure) dans 57,14% des cas.

### **3- Diagnostic positif :**

L'examen anatomo-pathologique est primordial puisqu'il est le seul qui permet d'affirmer avec certitude le diagnostic de malignité d'une tumeur mammaire. Il est indispensable à toute attitude thérapeutique, ainsi qu'au bilan d'extension. Il permet en outre, de préciser les caractéristiques histologiques de la tumeur, de réaliser le grading histopronostique de Scarff Bloom Richardson (SBR) et d'effectuer une évaluation des récepteurs hormonaux et de l'HER2 [48].

La cytologie mammaire fait partie intégrante du bilan sénologique, avec l'examen clinique et la mammographie, dans le cadre du triplet diagnostique. L'intérêt de cette méthode a été démontré grâce à de nombreuses études. La cytologie par ponction a pour atout son caractère faiblement invasif, sa rapidité de réponse, son faible coût, sa grande spécificité vis-à-vis du diagnostic de malignité. Sa fiabilité si elle est positive représente une spécificité supérieure à 95% et une valeur prédictive positive de cancer de 99%. Néanmoins sa négativité n'élimine pas le diagnostic [49, 50, 51].

---

## **Place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés**

---

La biopsie par forage ou biopsie percutanée au Trucut est devenue une alternative à la biopsie chirurgicale diagnostique dans les pays qui l'ont développée depuis une dizaine d'années. Mais l'utilisation optimale de cette technique passe par un recrutement suffisant pour disposer d'une équipe médico-technique performante, dans les deux domaines de la radiologie et de l'anatomie pathologique. Qu'elle soit guidée par l'examen clinique ou des techniques d'imagerie, elle permet généralement de poser ou d'exclure le diagnostic de malignité. Cette intervention permet de recueillir de 1 à 6 échantillons cylindriques minces de tissu suffisants pour un diagnostic histologique. Elle permet de déterminer le type histologique, le grade SBR et de procéder au dosage des récepteurs hormonaux et de l'HER2. Toutefois, il existe des limites liées à l'échantillonage des prélèvements, à la taille, à la localisation et à l'aspect de la lésion. De même le diagnostic d'un carcinome *in situ* doit être réévalué sur une biopsie chirurgicale vu la possibilité d'association à une composante infiltrante [51, 52, 53].

La biopsie chirurgicale est un prélèvement réalisé avec ou sans stéréotaxie, en ambulatoire et sous anesthésie, d'une pièce cylindrique qui enlève totalement la lésion en monobloc mais depuis l'avènement des techniques de micro prélèvement mammaire, on observe une diminution très importante du nombre de biopsies chirurgicales à visée diagnostique. Toutefois la non représentativité de ces microprélèvements impose parfois de recourir à une biopsie chirurgicale [53].

Malgré le développement des techniques de microprélèvements mammaires, la biopsie chirurgicale reste la technique la plus répondu dans notre contexte comme en témoigne les résultats de notre étude, 56% de biopsies chirurgicales versus 44% de biopsies au Trucut.

---

## V- Etude anatomopathologique :

### 1- Type histologique :

Le Carcinome canalaire infiltrant (CCI) représente 70 à 80% des cancers infiltrants. Il se traduit dans la majorité des cas par une tumeur palpable. L'âge moyen est de 57 ans. La bilatéralité est retrouvée dans de 5 à 8 % des cas et les métastases ganglionnaires axillaires sont présentes dans 40 à 50 % [2]. Nos résultats concordent avec la littérature. Dans notre série, le carcinome canalaire infiltrant a été le type histologique le plus fréquemment retrouvé dans 80% des cas.

Le Carcinome lobulaire infiltrant (CLI) représente 5 à 15 % des cancers infiltrants. Il peut se traduire par une tumeur palpable et/ou une opacité mammographique, mais un caractère particulier du CLI est sa présentation quasi muette sur le plan clinique et/ou radiologique. Il s'en suit une découverte à un âge plus avancé avec une plus grande taille. La bilatéralité varie selon les séries de 8 à 19% des cas, la multicentricité de 14 à 31% des cas [2]. Dans notre série, 12% des cancers colligés ont été des carcinomes lobulaires infiltrants concordant ainsi avec la littérature.

Le carcinome médullaire du sein représente 1 à 7 % des carcinomes mammaires. Le pronostic est, paradoxalement à son aspect histologique, excellent même en cas de tumeurs volumineuses. Certaines séries font état de résultats moins favorables car ils incluent des formes atypiques dont le pronostic est identique au carcinome canalaire infiltrant [38]. Dans notre série bien que non importante le carcinome médullaire a représenté 8% ce qui rejoint les données de la littérature.

### 2- Etude du grade histopronostique SBR :

Le grade de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) est un grade histopronostique permettant d'apprécier indirectement l'indice d'activité proliférative [54, 55, 56, 57] qui se base sur

---

la différenciation tumorale, l'atypie nucléaire et l'activité mitotique. Chaque paramètre est coté de 1 à 3 et le grade associant les trois paramètres, sera de 3 à 9 : le grade I (3, 4 ,5) de bon pronostic, le grade II (6, 7) de pronostic intermédiaire et le grade III (8, 9) de pronostic défavorable [3].

**Tableau XXII: grade et survie à 7ans [3]**

Grade	Survie à 7 ans
I	89%
II	65%
III	54%

Nous avons comparé nos résultats avec ceux obtenus à l'institut Curie [58].

**Tableau XXII : Comparaison entre nos résultats et ceux de l'institut Curie  
à propos l'Etude de grade histopronosique SBR**

Grade	Notre étude	Institut Curie
Grade I	4.35%	54,3%
Grade II	56.52%	34,8%
Grade III	39.13%	10,2%

Dans notre étude, nous constatons la prédominance du grade II et III de pronostic intermédiaire et défavorable, contrairement à l'étude de l'institut de curie qui a trouvé la prédominance du grade I qui est de bon pronostic.

### **3- Les récepteurs hormonaux :**

Les récepteurs hormonaux sont des protéines régulatrices au niveau cellulaire, essentiellement au niveau nucléaire. Leur présence témoigne de l'hormonodépendance du cancer du sein. Les récepteurs hormonaux aux œstrogènes sont des marqueurs de différenciation tumorale alors que la positivité des récepteurs aux progestérone témoigne de la fonctionnalité des récepteurs aux œstrogènes [3]. Soixante dix pourcent des tumeurs mammaires présentent des récepteurs aux œstrogènes positifs, leur stimulation induit

---

une augmentation de l'effet prolifératif par l'augmentation des facteurs de croissance (ECF, IGF1, TGF $\alpha$ ...), stimulation de l'activité nucléaire et des voies de signalisation de prolifération cellulaire, ainsi que la synthèse des protéases indispensables pour acquérir un pouvoir métastatique cellulaire. Les récepteurs hormonaux aux progestérone sont positifs dans 40 à 50 % des cas, ce sont des facteurs pronostiques puisque l'expression de ces récepteurs est un élément de bon pronostic et surtout prédictif de la réponse au traitement hormonal [3].

Le tableau ci-dessous présente la probabilité de la réponse au traitement hormonal selon le statut des récepteurs hormonaux [3].

**Tableau XXIV: Comparaison de la probabilité de la réponse au traitement hormonal en fonction du statut des récepteurs hormonaux :**

le statut des récepteurs hormonaux	la probabilité de la réponse au traitement hormonal
RE+ RP+	70%
RE- RP-	10%
RE+ RP-	32%
RE- RP+	35%

Dans notre série, La recherche des récepteurs hormonaux a été effectuée chez toutes les patientes. Les récepteurs hormonaux ont été positifs dans 80% des cas.

#### **4-Etude de l'oncogène HER2/neu (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2):**

Le proto-oncogène HER2/neu (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2; c-erbB-2) est issu d'une glycoprotéine transmembranaire possédant une activité tyrosine kinase au niveau de son domaine cytoplasmique. Cette protéine de surface est de la famille des récepteurs de facteurs de croissance épidermiques, eux-mêmes impliqués dans les mécanismes de signalisation intracellulaire, contrôlant la croissance, la survie, l'adhésion, la migration ainsi que la différenciation de la cellule [59]. Ce gène est amplifié dans 15 à 20% des cancers du sein, la recherche de ce gène se fait par une technique immuno-histochimique ou par une technique d'immuno-fluorescence (FISH). La surexpression de Her2 confie une résistance tumorale

---

à certains produits de chimiothérapie et à l'hormonothérapie type TAMOXIFENE et une sensibilité aux taxanes et aux anti-aromatases [3]. La découverte d'un anticorps monoclonal humanisé (trastuzumab) dirigé contre ce récepteur a permis d'améliorer le pronostic en métastatique ainsi qu'en adjuvant dans les cancers du sein HER2 positifs. La connaissance du statut HER2 est indispensable pour le pronostic et pour orienter la stratégie thérapeutique et le choix de la chimiothérapie et l'hormonothérapie [3].

Dans notre série, L'étude du statut HER2 a été effectuée seulement chez 7 patientes, soit 28% des cas, il a été positif chez 4 patientes (16%).

## **VI- Bilan d'extension :**

### **1- Imagerie :**

Après confirmation du diagnostic histologique, il est recommandé de réaliser un bilan d'extension général comportant une radiographie pulmonaire, une échographie abdominopelvienne (et/ou un examen tomodensitométrique thoraco-abdominal) et une scintigraphie osseuse si la taille tumorale est supérieure à 3cm ou atteinte ganglionnaire [60].

Dans notre série, toutes les patientes ont bénéficié d'un bilan d'extension fait d'une radiographie thoracique et d'une échographie hépatique. La scintigraphie osseuse n'a été réalisée que chez 7 patientes, elle n'a pas révélé de métastases à distance.

### **2- Biologie: le dosage du cancer antigène15-3 (CA15-3) :**

Le marqueur tumoral CA 15-3 est un antigène circulant, sa spécificité est limitée car il est augmenté dans d'autres pathologies bénignes. Sa valeur seuil est de 25 à 30 UI /ml [3].

Le marqueur tumoral CA 15-3 n'a pas de valeur diagnostique. Une valeur supérieure à 100 UI/ml est en faveur d'une maladie métastatique. L'intérêt du dosage dans la surveillance

## **Place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés**

---

d'un cancer du sein traité est controversé puisqu'il est élevé que dans 30 à 50% des cas de récidive locale. En situation métastatique, il peut être un des éléments d'évaluation de l'efficacité du traitement s'il est positif et l'élévation continue au cours du traitement signe, dans la plupart des cas, un échappement thérapeutique [3].

Dans notre série, Le dosage du marqueur CA15-3 a été réalisé dans 64 % des cas et il a été élevé dans 16 % des cas.

## **VII-La classification TNM-UICC (version retenue du 1er janvier 2003):**

### **T (Tumeur primitive)**

**Tx**                    Détermination de la tumeur primitive impossible.

**T0**                    Pas de signe de tumeur primitive.

**Tis**                    Carcinome in situ :

Tis (DCIS) : Carcinome canalaire in situ.

Tis (LCIS) : Carcinome lobulaire in situ.

Tis (Paget) : Maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable.

Note : une maladie de Paget avec tumeur décelable est à classer en fonction de la taille de la tumeur.

**T1**                    Tumeur  $\leq$  2 cm dans sa plus grande dimension.

T1mic : Microinvasion ? 0,1 cm dans sa plus grande dimension.

Note : La Microinvasion est une extension des cellules cancéreuses, au-delà de la membrane basale sans dépasser 0,1 cm. Quand plusieurs sites de microinvasion existent, le plus important est pris en compte pour classer la micro-invasion (ne pas prendre en compte la somme des sites). La présence de multiples sites de micro-invasion doit être notée.

T1a : 0,1 cm  $\leq$  T  $\leq$  0,5 cm dans sa plus grande dimension.

T1b : 0,5 cm < T  $\leq$  1 cm dans sa plus grande dimension.

---

T1c :  $1 \text{ cm} < T \leq 2 \text{ cm}$  dans sa plus grande dimension.

**T2**      Tumeur  $2 \text{ cm} < T \leq 5 \text{ cm}$  dans sa plus grande dimension.

**T3**      Tumeur  $> 5 \text{ cm}$  dans sa plus grande dimension.

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

T4a : extension à la paroi thoracique.

Note : la paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et grand dentelé, mais ne comprend pas le muscle pectoral.

T4b : oedème (y compris la peau d'orange), ou ulcération du sein, ou nodules de perméation cutanée limités au même sein.

T4c : à la fois 4a et 4b.

T4d : carcinome inflammatoire.

Note : le carcinome inflammatoire du sein est caractérisé par une induration cutanée diffuse, d'aspect charnu, à bords érysipéloïdes, habituellement sans tumeur palpable sous-jacente. Si la biopsie de la peau est négative et s'il n'y a pas de cancer primitif localisé, mesurable, un carcinome inflammatoire clinique (T4d) est classé pTX sur le plan histopathologique.

Pour la classification pT, la taille de la tumeur est fondée sur la composante invasive. S'il y a un important contingent d'in situ (de 4 centimètres par exemple) et une petite composante invasive (de 0,5 centimètre par exemple), la tumeur sera codée pT1a. Une dépression cutanée, la rétraction du mamelon ou toute autre modification des téguments, à l'exception de celles retenues pour la catégorie T4, peuvent exister avec T1, T2 ou T3 sans influer sur le classement.

#### N (Adénopathies régionales)

**Nx**      Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait,

---

par exemple, d'une exérèse antérieure).

- N0** Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional.
- N1** Ganglions axillaires homo latéraux mobiles.
- N2** Ganglions axillaires homo latéraux fixés entre eux ou à d'autres structures, ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires.  
N2a : Ganglions axillaires homo latéraux fixés.  
N2b : Ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents sans adénopathies axillaires cliniques.
- N3** Ganglions sous claviculaires homo latéraux ou mammaires internes avec la présence d'adénopathies axillaires ou ganglions sus claviculaires présents (avec ou sans la présence de ganglions axillaires ou mammaires internes).  
N3a : ganglions sous claviculaires et axillaires.  
N3b : ganglions mammaires internes avec ganglions axillaires.  
N3c : ganglions sus claviculaires.

**pN : Adénopathies régionales (étude anatomopathologique)**

- pN0** Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, absence d'études supplémentaires pour la recherche de cellules isolées.
- pN0 (i-)** Absence de signes d'envahissement ganglionnaire régional histologiques, étude négative en immunohistochimie.
- pN0 (i+)** Absence de signes d'envahissement ganglionnaire régional histologiques, étude positive en immunohistochimie, envahissement < 0.2mm.
- pN0 (mol-)** Absence de signes d'envahissement ganglionnaire régional
-

histologiques, étude moléculaire négative (RT-PCR).

- pN0 (mol+)** Absence de signes d'envahissement ganglionnaire régional histologiques, étude moléculaire positive (RT-PCR).
- pN1mi** Micro métastases (entre 0.2 et 2 mm).
- pN1** Métastases ganglionnaires axillaires dans un à trois ganglions et/ou mammaire interne avec un envahissement microscopique repéré par la technique du ganglion sentinelle mais non cliniquement.
- pN1a** Métastases dans un à trois ganglions axillaires.
- pN1b** Métastases ganglionnaires mammaires interne microscopiques repérées par la technique du ganglion sentinelle mais non suspectées cliniquement.
- pN1c** Métastases ganglionnaires axillaires dans un à trois ganglions et métastase mammaire interne avec un envahissement microscopique repéré par la technique du ganglion sentinelle mais non cliniquement.
- pN2** Métastases ganglionnaires axillaires dans quatre à neuf ganglions ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires.
- pN2a** Métastases ganglionnaires axillaires dans 4 à 9 ganglions (au moins un envahissement > 2 mm).
- pN2b** Métastases ganglionnaires mammaires internes cliniques en l'absence d'envahissement axillaire.
- pN3** Métastases ganglionnaires axillaires touchant au moins 10 ganglions, ou envahissement sous claviculaire, ou envahissement mammaire interne et axillaire concomitant, ou envahissement axillaire touchant plus
-

de 3 ganglions avec présence de micro métastases mammaires internes détectées par la technique du ganglion sentinelle (pas d'envahissement clinique mammaire interne) ou ganglion supra claviculaire envahi.

**pN3a** Envahissement ganglionnaire axillaire touchant au moins 10 ganglions (avec un envahissement < 2mm au minimum) ou métastase ganglionnaire sous claviculaire.

**pN3b** Métastase ganglionnaires mammaires internes cliniquement visible avec envahissement au moins d'un ganglion axillaire, ou au moins dans trois ganglions axillaires avec envahissement micro métastatique mammaire interne repéré par la technique du ganglion sentinelle mais non apparent cliniquement.

**pN3c** Métastases ganglionnaires sus claviculaires homo latérales.

**M (Métastases à distance)**

**MX** Détermination impossible de l'extension métastatique.

**M0** Absence de métastases à distance.

**M1** Présence de métastases à distance.

Groupement par stades

**Stade I : T1 N0 M0**

**Stade II :**

IIA : T1 N1 M0.

IIB : T2 N0 M0, T2 N1 M0, T3 N0 M0.

**Stade III :**

IIIA : T3 N1 M0, T1-3 N2 M0.

IIIB T4 N0-3 M0, T1-4 N3 M0.

---

**Stade IV : M1**

## **VIII- Traitement :**

### **1- La chimiothérapie néoadjuvante :**

Si la chirurgie reste le traitement de base dans le cancer du sein, l'arrivée depuis quelques années du concept de la chimiothérapie néo adjuvante, a modifié la stratégie thérapeutique et le pronostic.

Ainsi, l'indication de cette modalité thérapeutique, d'abord employée pour les cancers du sein localement avancés, s'est étendue actuellement aux cancers opérables d'emblée dans le but de conserver le sein.

#### **1-1 Rationnel théorique : données expérimentales :**

##### **a- Expérience de BROCK [61]:**

Dans les années 1960, en étudiant le chlorome, BROCK a démontré que la chirurgie seule d'une tumeur sous-cutanée du rat obtient 15% de guérison et 28% en cas d'administration de cyclophosphamide en adjuvant.

Alors que la chimiothérapie néo adjuvante donne un taux de guérison de 50% si administration une heure avant la chirurgie contre 90% si administration 7 jours avant.

Ces résultats montrent l'efficacité d'un traitement systémique précoce pour une maladie à diffusion métastatique.

##### **b- Expériences de FISHER et LEWIS [62, 63, 64, 65, 66]:**

FISHER s'est intéressé à l'effet exercé par la tumeur principale, sur les métastases infra cliniques. En effet, ces expériences ont montré que l'ablation chirurgicale de la tumeur

---

principale, stimule la croissance des micro-métastases. Quant à LEWIS, il a démontré que la tumeur principale contient de l'angiostatine, inhibiteur naturel de l'angiogénèse tumorale.

c- théorie de SKIPPER et GOLDIE [67, 68, 69]:

Selon SKIPPER et GOLDIE, en se basant sur des modèles mathématiques de croissance cellulaire et de cinétique de mutation, un traitement systémique précoce est plus efficace, car il agit sur des cellules n'ayant pas encore acquis de phénotype de résistance.

**1-2 Rationnel clinique:**

La chimiothérapie néo adjuvante a 3 principaux objectifs cliniques [70, 71, 72]:

\*Un Down Staging de la tumeur : la chimiothérapie néo adjuvante a, pour objectif premier, d'obtenir une régression tumorale et ganglionnaire, pour réaliser ensuite un traitement local en respectant les principes de la chirurgie carcinologique.

\* Tester la chimio-sensibilité: l'administration de la chimiothérapie en néo-adjuvant permet d'avoir une idée sur la réponse tumorale. C'est un modèle d'étude idéal de l'effet du traitement in vivo sur la tumeur primaire. L'intérêt est de pouvoir sélectionner les tumeurs qui résistent à un protocole classique, protocole qui pourra être remplacé par une autre association sans résistance croisée à la précédente.

\* Améliorer la survie globale : en traitant précocement la maladie métastatique occulte, Le résultat est d'autant plus efficace, vu le nombre moindre de cellules tumorales à éradiquer et le risque limité d'émergence de clones résistants.

La chimiothérapie néoadjuvante présente aussi quelques inconvénients [73] :

\*Elle retarde le traitement locorégional, Ce qui expose au risque de progression de la maladie durant la chimiothérapie.

\*En cas d'une réponse clinique complète, elle peut sous-estimer la maladie résiduelle et peut ainsi risquer de majorer secondairement la fréquence des récidives locales et/ou des métastases.

---

\*administrée en néo-adjuvant, la chimiothérapie sous-estime l'envahissement ganglionnaire axillaire initial. Cependant, le curage ganglionnaire axillaire garde son rôle pronostique après la chimiothérapie néoadjuvante.

### **1-3 Historique :**

La chimiothérapie néoadjuvante correspond à l'utilisation d'un traitement cytotoxique systémique avant le traitement locorégional (chirurgie et/ou radiothérapie). Mise en place dans les années 1970, elle s'est progressivement imposée dans le traitement du cancer du sein localement avancé [74, 75] et/ou inflammatoire [76, 77] afin d'améliorer le contrôle local et la survie en comparaison à un traitement local exclusif. Elle devrait également permettre une chirurgie partielle en cas de réduction tumorale importante, évitant ainsi une mastectomie. Face aux résultats encourageants obtenus, les cliniciens ont utilisé, dès la deuxième partie des années 1980, la chimiothérapie néoadjuvante dans les tumeurs opérables d'emblée [75, 78, 79].

La chimiothérapie néoadjuvante a bien sûr évolué au fur et à mesure de l'avènement des drogues majeures du cancer du sein que sont les anthracyclines, la vinorelbine et les taxanes. Mais, à ce jour, aucun protocole ne s'est imposé comme un standard incontesté. Toutefois, il semble que l'obtention d'une réponse complète histologique soit le meilleur garant pour éviter la rechute [78].

Il faut cependant souligner d'emblée l'hétérogénéité de ce groupe de tumeurs du sein dites « localement avancées » dont le comportement biologique et clinique peut varier de manière importante [80]. Certaines patientes décrivent une tumeur de croissance lente et se présentent avec une volumineuse masse ulcérée, parfois accompagnée de signes inflammatoires secondaires, alors que d'autres ont une tumeur du sein apparue rapidement avec des signes inflammatoires au premier plan (cancer du sein inflammatoire) [81].

Comme en situation adjuvante, le cadre néoadjuvant a été utilisé pour explorer différentes hypothèses générales visant à améliorer l'index thérapeutique de la chimiothérapie : concepts

---

## **Place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés**

---

de dose-intensité, durée et dose totale de chimiothérapie, nouveaux agents thérapeutiques et le concept du traitement séquentiel...

Les approches thérapeutiques se sont penchées ces dernières années sur l'utilisation des nouvelles drogues en situation néoadjuvante. Les taxanes sont apparues dans les années 1990 et ont montré une activité importante en situation métastatique [82, 83], même chez des patientes ayant une maladie résistante aux anthracyclines. La démonstration de cette efficacité en situation métastatique a rapidement conduit à les tester en situation adjuvante et néoadjuvante.

### **1-4 Indications : [84]**

La chimiothérapie néoadjuvante pour les cancers du sein opérables d'emblée s'adresse à des tumeurs non métastatiques, de taille supérieure à 3 cm, de stade II pour lesquelles une chirurgie conservatrice n'est pas envisageable et aux stades III non opérables d'emblée dans le but de les rendre opérables tout en améliorant la qualité de la chirurgie.

À ce jour, aucun critère biologique tumoral n'est pertinent pour indiquer ou contre-indiquer la chimiothérapie première, même s'il est admis par les thérapeutes que le cancer lobulaire invasif du sein, les grades histopronostiques bas (grade I de SBR) et les tumeurs peu prolifératives (Ki67 bas) répondent moins bien à la chimiothérapie. À l'inverse, le profil biologique de réponse potentielle correspond aux tumeurs de grades II, III de SBR avec des récepteurs hormonaux négatifs, Ki67 élevé et Bcl2 négatif.

Quant à l'âge des patientes, il doit sûrement être pris en compte dans la décision de chimiothérapie d'induction. Au delà de 75 ans, celle-ci est rarement de mise.

### **1-5 Protocoles et résultats :**

Les protocoles de la chimiothérapie néoadjuvante ont bien sûr évolué au fur et à mesure de l'avènement des drogues majeures du cancer du sein que sont les anthracyclines, la vinorelbine et les taxanes.

---

**a- Protocoles à base d'anthracyclines :**

- *AC*: Il s'agit de la combinaison classique de 60 mg/m<sup>2</sup> d'adriamycine et de 600 mg/m<sup>2</sup> de cyclophosphamide utilisée aux Etats-Unis. Dans l'étude B18 du NSABP, 4 cycles de cette combinaison ont été appliqués à 1 558 patientes soit en néoadjuvant, soit en adjuvant. En chimiothérapie première, ils amènent à une réponse tumorale objective (cRo) de 80 %, dont 36 % de réponse clinique complète (cRC), avec l'obtention d'un taux de 12 % de réponse complète histologique (pRC) [85].

- *FAC*: Le protocole FAC avec une dose de 60 mg/m<sup>2</sup> d'adriamycine a été utilisé dans l'étude de phase III randomisée réalisée par l'Institut Curie de Paris avec 414 patientes préménopausées porteuses de tumeurs de 3 à 7 cm de diamètre (moyenne de 4,6 cm). Le groupe de patientes traitées par 4 cycles de FAC en néoadjuvant a obtenu un taux de cRO de 65 % mais sans avantage sur la survie [86].

- *FEC100*. Le centre Jean-Perrin (CJP) a obtenu, chez 40 patientes avec 6 cycles de FEC100 en néoadjuvant, 69 % de cRO, 33% de cRC, et 15 % de pRC [87]. Une autre étude a été publiée par PETIT [88] portant sur 119 patientes a rapporté 80 % de cRO, 19 % de cRC et 13 % de pRC suivant la classification de Sataloff [89].

- *AVCF ± MTX*: C'est le protocole de chimiothérapie néoadjuvante le plus ancien, il a été appliqué au CJP sur 167 patientes avec des résultats intéressants sur la réponse tumorale (63 % de cRO, 27 % de cRC) mais le taux de pRC selon la classification de Chevallier est un des plus bas retrouvés dans la littérature, soit 7 % [76, 78, 91, 92].

**b- Protocole à base de vinorelbine :**

L'étude Topic 2 a randomisé 6 cycles de NE : vinorelbine à 25 mg/m<sup>2</sup> en J1 et J8 associé à 60 mg/m<sup>2</sup> d'épirubicine (227 patientes) contre 6 AC (184 patientes). Les deux bras de traitement ont permis d'obtenir les résultats suivants : 62 versus 57 % de cRO, 16 versus 13 % de cRC, 15 % de pRc dans les deux bras [93]. Les différences observées ne sont pas significatives.

---

**c-Protocoles à base de paclitaxel :**

- *paclitaxel en monothérapie* : Une étude publiée en 2004 par Watatani [94] rapporte des résultats concernant l'efficacité d'une chimiothérapie hebdomadaire de type paclitaxel en néoadjuvant. Vingt-deux patientes présentant une tumeur de plus de 3 cm ont été traitées. Elles ont reçu du paclitaxel à 175 mg/m<sup>2</sup>. Après 3 semaines de repos, elles ont reçu du paclitaxel à 80 mg/m<sup>2</sup> en J1 et J8 toutes les 3 semaines. Les auteurs enregistrent un taux de réponse objective de 80 % avec 20 % de réponse complète. Le taux de réponse histologique complète était de 9 %.

- *AT*: l'association d'adriamycine à la dose de 60 mg/m<sup>2</sup> et de paclitaxel à la dose de 200 mg/m<sup>2</sup> pour 4 cycles préopératoires chez 160 patientes a donné un taux de pCR de 16% selon V. Diéras [95].

- *NET*: Abrial [96] a Combiné les trois drogues majeures du traitement du cancer du sein pour optimiser la réponse tumorale. Les patients ont reçu 6 cycles de vinorelbine (J1 et J8), d'épirubicine (J1 et J8) et de paclitaxel (J9). Cependant, alors qu'un taux important de réponse clinique a été obtenu (cRO = 42 % dont 26 % de cRC), la pRC n'a été que de 12 % selon Chevallier. Selon la classification de Sataloff, le taux est de 18 %. (Annexe 5).

**d- Protocoles à base de docetaxel :**

- *Docetaxel en monothérapie* : Le docetaxel est indiqué dans le cancer du sein métastatique et en adjuvant si envahissement ganglionnaire. AMAT [97] a testé la posologie optimale de 100 mg/m<sup>2</sup> pour une durée de 6 cycles en situation néoadjuvante, Les résultats sont tout à fait intéressants : 83 % de cRo, 43 % de cRC, 21 % de pRC. Estevez [98] rapporte des résultats tout aussi intéressants avec une posologie à 40 mg/m<sup>2</sup> par semaine, Avec un taux de réponse objective de 68 % dont 29 % de réponses complètes. Le taux de pRC atteignait 16 %.

- *Docetaxel 75 et épirubicine 75* : le taux de pRC selon Sataloff a été de 24 % dans l'étude réalisée par Luporsi [90].

---

- *Docetaxel séquentiel*: Plusieurs études ont validé la place de 4 cycles de docetaxel faisant suite à 4 cycles de chimiothérapie à base d'anthracyclines. L'étude TAX301 d'Aberdeen a obtenu grâce à 4 cycles de docetaxel à 100 mg/m<sup>2</sup> un taux de réponses mammaires préopératoires de 94 %, dont 62 % de cRC chez 47 patientes ayant répondu à 4 cycles de CVAP (cyclophosphamide, vincristine, adriamycine, prednisone). La poursuite de la même chimiothérapie CVAP pour 4 cycles supplémentaires n'a obtenu que 66 % de cRO, dont 34 % de cRC. Le taux de réponse complète histologique selon Miller et Payne [99] est de 34% dans le bras séquentiel (4 CVAP suivis de 4 docetaxel) contre 18 % pour le bras 8 cycles de CVAP. Par ailleurs, les 48 patientes non répondeuses à 4 CVAP qui ont reçu 4 docetaxel 100 ont répondu pour 55 % d'entre elles mais le taux de pCR n'a été que de 2 % [100]. Quant à l'étude B27 du NSABP, elle est très informative : 8 cycles de chimiothérapie néoadjuvante chez 805 patientes (4 AC suivis de 4 docetaxel) augmentent notablement le taux de cRC et doublent le taux de pRC par rapport à 4 cycles d'AC appliqués chez 804 patientes (63,6 *versus* 40,2 % de cRC, 26,1 *versus* 12,9 % de pCR), ce qui indique qu'il est sûrement important de prolonger la chimiothérapie néoadjuvante jusqu'à 8 cycles et d'appliquer en séquentiel 4 cycles de docetaxel après 4 cycles à base d'anthracyclines [101].

Enfin, l'étude Geparduo [102, 103] a comparé également l'association de docetaxel et de doxorubicine (ADoc) toutes les 2 semaines pendant 4 cycles à un schéma séquentiel AC-Doc (adriamycine-cyclophosphamide suivi de docetaxel) chez 913 patientes. Les résultats montrent que l'addition de 4 cycles de docetaxel après 4 cycles d'AC améliore significativement le taux de réponses histologiques complètes en comparaison avec 4 cycles de la combinaison AD réalisée toutes les 2 semaines (14 *versus* 7 %). Le taux de réponse objective est également meilleur dans le premier groupe que dans le deuxième : 85 *versus* 75,2 %.

---

Tableau XXV : Réponse à la chimiothérapie néoadjuvante

Auteurs	Nombre de patientes	Protocoles de Chimiothérapie	cRO (%)	cRC (%)	pCR (%)
Smith [93] (Topic 2)	211	AC	57	13	15
Bear [101] (NSABP B27)	805	4 AC puis 4 TXT	90.7	63.6	26.1
Buzdar [104]	42	TXL-FEC75	47,4	47,3	26,9
Luporsi [90] (Girec)	45	E75-TXT75	84	ND	24
Curé [92]	167	AVCF ± MTX	63	27	7
Mouret-Reynier [87]	40	FEC 100	69	33	15
Petit [88]	119	FEC 100	80	19	13
Heys [100] (Aberdeen trial)	47	4 CVAP puis 4TXT	94	62	34

A : adriamycine ; C : cyclophosphamide ; E : épirubicine ; F : fluoro-uracile ; N : vinorelbine ;

P : prednisone ; T : THP-adriamycine ; TXL : paclitaxel ; TXT : docetaxel ; V : Vincristine; ND : non

déterminé .

Dans notre série, Vingt quatre patientes, soit 96% des cas, ont reçu une chimiothérapie à base d'anthracyclines, 12 patientes soit 48% selon le protocole FAC60, 10 patientes soit 40% selon le protocole FEC 100, 2 patientes soit 8% selon le protocole AT et une patiente selon le protocole CMF. Les malades ont bénéficié de 4 cures de chimiothérapie en moyenne avec des extrêmes de 3 et 6 cures. La réponse objective clinique a été de 48% dont 24% de réponse clinique complète et La réponse complète histologique a été de 4% (soit un cas), rejoignant ainsi les résultats trouvés par BONADONNA [39] (21 % de cRC et 4% de pCR).

Les différences de la réponse tumorale retrouvées par les différents auteurs sont dues à la disparité des stades inclus, aux différences de protocoles, le recrutement des patientes et aussi la différence des critères d'évaluation de la réponse clinique (OMS, RECIST). (Annexe 2)

Tableau XXVI : Etudes non randomisées de chimiothérapie néoadjuvante

Auteurs	Nombre de patientes	Stades/diamètre	Chimiothérapie (nombre de cures)	cRO (%)	cRC (%)	pCR (%)
HORTOBAGYI [105]	48	IIIA(75% ≥ 6 cm)	FAC (3)	89	29	-
BONADONNA [39]	227	Moyenne : 4,5 cm	CMF /FAC/ FEC (3 ou 4)	78	21	4
TOUBOUL [106]	147	II ≥ 3 cm	AVCF (4)	59	9	-
KHALAIN [24]	32	4 à 6,5 cm	AC/ AT	78	9,5	15,5
Notre série	25	Moyenne : 6,76 cm	FAC/ FEC / AT/ CMF (3 à 6)	48	24	4

VTMF :Vinblastine, Thiotepa, Méthotrexate, 5Fluoro-uracile

A : Adriamycine

AVCF : Adriamycine, Vincristine, Cyclophosphamide, 5Fluoro-uracile.

CHOP : Cyclophosphamide, Anthracyclines, Oncovin, Prednisone.

#### e- Durée de la chimiothérapie :

L'étude ETNA a une valeur scientifique puisqu'il a randomisé 6 cycles (117 patientes) contre 4 (115 patientes) d'une combinaison adriamycine à 60 mg/m<sup>2</sup> et paclitaxel à 200 mg/m<sup>2</sup>. L'avantage revient bien sûr au bras 6 cycles avec 87 % de cRO, 32 % de cRC, contre 83 et 20% respectivement. La réponse complète histologique est alors de 17 % selon Chevallier et de 26 % selon Sataloff dans le bras 6 AT contre 11 et 15 % respectivement dans le bras 4 AT [107].

Devant les résultats obtenus avec les essais d'Aberdeen, NSABP-B27 et Geparduo, 8 cycles de chimiothérapie selon le schéma séquentiel anthracyclines-taxanes semble donc s'imposer comme standard dans cette indication. Cela est également confirmé par les travaux de Rouzier et al. [108].

Il semble aujourd'hui que cette chimiothérapie d'induction doit être appliquée pour au moins 6 cycles, probablement 8, et comporter les familles de médicaments majeurs du traitement du cancer du sein que sont les anthracyclines et les taxanes selon une application séquentielle.

**1-6 Facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie néoadjuvante :**

Les facteurs prédictifs concernent les modifications spécifiques, permettant de prédire un bénéfice à un traitement particulier. Ils sont corrélés à la réponse au traitement. Ils doivent ainsi nous permettre de sélectionner les patientes qui vont bénéficier de la chimiothérapie néoadjuvante, afin de ne pas proposer cette approche thérapeutique aux patientes potentiellement non répondeuses.

**a- Facteurs cliniques :**

Dans les paramètres cliniques, on trouve la taille tumorale primaire. Dans la série conduite par BONADONA [109], la chimiothérapie première réduit la taille tumorale à moins de 3 cm, dans 98% des cas si la taille initiale est de 4,1 à 5 cm, dans 79% des cas pour les tumeurs de 5,1 à 6 cm et seulement dans 27% des cas pour les tumeurs supérieures à 6 cm. Ceci est particulièrement important car le taux de réponse clinique est lui-même corrélé à la survie sans rechute : les bonnes répondeuses ont un taux de survie sans rechute à 8 ans de 58% contre 37% pour les non répondeuses mais sans amélioration de la survie globale.

De même CALAIS [110] obtient une réponse complète dans 28% des cas pour les tumeurs inférieures à 5 cm. Le taux de réponse complète n'est plus que de 17% pour les tumeurs supérieures à 5 cm.

**b- Facteurs histologiques :**

Les paramètres histopathologiques sont souvent aussi significatifs mais ils restent cependant controversés par certaines équipes [111].

- **type histopathologique** : dans l'essai de PIERGA, une différence de réponse existe entre les carcinomes lobulaires et les carcinomes canalaires, mais de manière non significative (45 versus 52% de réponse objective). Quant à IAN, il retrouve une différence significative (40% pour les carcinomes lobulaires versus 65% pour les carcinomes canalaires).

- **Grade SBR** : les tumeurs de haut grade histopronostique et à fort taux de mitoses sont associées à de meilleurs taux de réponse. Ainsi, AMAT [112] et IAN [113] confirment aussi l'idée

---

## **Place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés**

---

que les grades élevés sont susceptibles de mieux répondre à la chimiothérapie. Dans son essai, les grades III obtiennent 43% de réponse clinique versus 21% pour les grades I.

CALAIS [110] et PIERGA [114] retrouvent, par contre, les mêmes taux de réponse quel que soit le grade. Ils ne considèrent pas le grade SBR comme facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie.

- **récepteurs hormonaux** : ces derniers ont une faible valeur pronostique, mais une valeur prédictive reconnue. La présence des récepteurs à œstrogène et progestérone est prédictive d'une sensibilité à l'hormonothérapie dans 70% des cas alors que leur absence est associée à une résistance dans 85% des cas. Pour certains auteurs, l'absence de récepteurs hormonaux serait aussi prédictive d'une chimiosensibilité.

Dans l'étude de PIERGA, l'absence de récepteurs hormonaux permet une réponse objective de la tumeur dans 58% des cas versus 46% en présence des récepteurs. Pour BONADONA, le taux de réponse objective est de 82% en cas de négativité des récepteurs versus 73% en cas de positivité des récepteurs.

### **c- Paramètres biologiques :**

A coté des facteurs conventionnels, des paramètres biologiques sont étudiés afin de prédire, aussi souvent que possible, l'agressivité, la chimio sensibilité et l'évolution à long terme de la tumeur [115].

Il s'agit tout d'abord de déterminer des marqueurs, correspondant à des proto-oncogènes (Erb B2, Myc) ou à des anti-oncogènes (p53, bcl-2) et des marqueurs de prolifération (phase S, Ki 67, MIB-1), impliqués dans la carcinogénèse mammaire [116, 117].

Ensuite, l'expression du gène de résistance à la chimiothérapie (MDR), conférant la résistance de la tumeur à certaines drogues, semble lui aussi, intervenir dans la réponse à la chimiothérapie [118].

---

La mise en évidence de ces oncogènes au niveau de la tumeur constitue, pour certaines équipes, un facteur pronostique péjoratif et un facteur prédictif de mauvaise réponse à la chimiothérapie néoadjuvante.

## **2- Chirurgie :**

La chimiothérapie néoadjuvante permet d'obtenir une régression importante de la taille tumorale initiale. La chirurgie type PATEY est indiquée en cas de réponse à la chimiothérapie néoadjuvante. Dans notre série, 22 patientes ont été traitées par une mastectomie avec curage ganglionnaire axillaire selon le procédé de Patey, soit 88 % des cas, Deux patientes, soit 8% des cas, ont présenté une progression tumorale métastatique, et chez qui une chimiothérapie de deuxième ligne a été instaurée et Une patiente a été perdue de vue après quatre cures de chimiothérapie néo adjuvante. La taille tumorale moyenne initiale a été de 6,76 cm et La taille tumorale moyenne à l'analyse de la pièce opératoire a été de 2,5 cm avec des extrêmes de 0 à 6 cm, ce qui signifie une régression de la taille tumorale de 63%. Le nombre de ganglions prélevés a été en moyenne de 11 avec des extrêmes allant de 1 à 16. L'étude histologique des prélèvements a montré un envahissement ganglionnaire dans 20 cas (90,9%). L'étude des limites de résection a révélé des marges d'exérèse saines dans 19 cas (86,3%), économiques dans 3 cas (13,6%). Le degré moyen de nécrose tumorale a été de 40 % avec des extrêmes de 10 et 60 %. La moyenne des ganglions envahis par rapport aux ganglions prélevés a été de 4N+/11N.

## **3- Traitement adjuvant :**

### **3-1 Chimiothérapie :**

La chimiothérapie adjuvante du cancer du sein est un standard thérapeutique, elle diminue le risque de rechute et de décès. Les chimiothérapies modernes comprenant des anthracyclines sont plus efficaces que le CMF et diminuent le pourcentage absolu de mortalité à 5 ans de 3 % par rapport au CMF [119]. Dans une récente méta-analyse de 13 études,

---

## **Place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés**

---

l'addition des taxanes a permis une amélioration de la survie sans rechute de 5 % et de la survie globale de 3% [120].

Les protocoles les plus utilisés sont à base d'anthracyclines (poly chimiothérapies) pour la population N- et d'anthracyclines et taxanes dans la population N+. Le schéma d'administration comporte un minimum de 6 cures. Il peut-être séquentiel ou concomitant avec les anthracyclines avec une meilleure tolérance en ce qui concerne les schémas séquentiels.

Dans notre série, Quatre vingt huit pourcent des patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante, dont les modalités (protocole et nombre de cures) ont été fonction de la réponse tumorale, la tolérance et les moyens socioéconomiques des patientes.

### **3-2 Radiothérapie :**

La radiothérapie occupe une place importante dans le traitement locorégional du cancer du sein, elle réduit le risque de récidive locale et régionale et augmente la survie globale de 5 % [36].

La position idéale de la radiothérapie dans la séquence thérapeutique reste controversée. Un certain nombre de travaux, souvent rétrospectifs, semblent suggérer qu'un retard apporté à la mise en oeuvre de la radiothérapie serait susceptible d'augmenter le taux de récidive locale. Pour ces raisons, lorsque les deux thérapeutiques sont indiquées après la chirurgie, il est actuellement recommandé d'administrer d'abord la chimiothérapie (en général 4 à 6 cycles) et de délivrer ensuite la radiothérapie, qui est donc administrée trois à cinq mois après la chirurgie d'exérèse.

Les auteurs [121, 122, 123, 124, 125] concluaient à la nécessité d'administrer d'abord la chimiothérapie pour ne pas augmenter le risque de dissémination métastatique à distance. Les principales données sur ce point sont rassemblées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau XXVII : Impact du délai entre chirurgie et radiothérapie sur le taux de contrôle local chez les patientes recevant une chimiothérapie adjuvante.**

Auteur	NOMBRE	séquence	Intervalle CHT-RTH	R L (%)
Bucholz et al. [121]	105	Chir-RT	< 24 semaines	2
		Chir-CT-RT	> 24 semaines	24
Buzdar et al. [122]	552	Chir-RT-CT	< 18 semaines	7
		Chir-CT-RT	> 18 semaines	7
Hartsell et al. [123]	474	Chir-RT-CT	< 16 semaines	2
		Chir-CT-RT	> 16 semaines	14
Léonard et al. [124]	106	Chir-RT-CT	< 24 semaines	5
		Chir-CT-RT	> 24 semaines	2
Meek et al. [125]	310	Chir-RT	8 semaines	4
		Chi-CT-RT	31 semaines	2

Dans notre série Les 22 patientes ont bénéficié d'une radiothérapie adjuvante soit au COIR, à l'INO, ou à Agadir à la dose de 45 à 50 Gray sur l'ensemble des volumes après une chirurgie par mastectomie et une chimiothérapie adjuvante.

### **3-3 Hormonothérapie :**

Depuis la fin du XIXe siècle, la castration chirurgicale a été proposée à des femmes non ménopausées atteintes du cancer du sein métastatique [126, 127], puis une castration radique avec les mêmes résultats thérapeutique avant d'être supplantée par la castration biologique réversible grâce aux analogues du LH-RH utilisées pendant 12 à 24 mois. Avec la découverte des récepteurs hormonaux en 1960, le tamoxifène est devenu une molécule majeure dans le traitement du cancer du sein exprimant les récepteurs hormonaux surtout chez la femme en activité génitale. Celui-ci tend cependant à être remplacé, chez les femmes ménopausées, par les anti-aromatases de 3ème génération.

**Tableau XXVIII : Classification des anti-aromatases :**

	stéroïdien	Non stéroïdien
1re génération	-	Aminoglutéimide
2e génération	Formestane (Lentaron®)	Fadrozole
3e génération	Exemestane (Aromasin®)	Anastrozole (Arimidex®) Letrozole (Femara®)

En situation adjuvante, Jusqu'en 2005, le traitement standard a été constitué de tamoxifène, à la dose de 20 mg par jour pendant 5 ans. Suite aux essais regroupés dans la méta-analyse d'Oxford [128]. Les anti-aromatases ont donc été comparées au standard (tamoxifène) selon plusieurs schémas (comparaison directe tamoxifène versus anti-aromatases, substitution pour un total de 5 ans du tamoxifène par une anti-aromatase, et enfin l'addition des anti-aromatases aux 5 ans du tamoxifène, pour une durée théorique de 5 ans supplémentaires)

Les résultats de ces essais a conduit plusieurs groupes à recommander l'usage d'une anti-aromatase au cours du traitement des femmes ménopausées, et Le tamoxifène comme un traitement standard chez les patientes en activité génitale [129, 130].

Dans notre série, Les vingt patientes présentant des récepteurs hormonaux positifs, soit 80% des patientes, ont été mises sous hormonothérapie.

### **3-4 Thérapie ciblée:**

Toutes les malades HER2 +++ doivent être traitées par trastuzumab (HERCEPTINE) en adjuvant et en métastatique ce qui améliore significativement la survie globale. Dans notre série, aucune des 4 patientes présentant un HER2 positif n'a pu bénéficier d'une thérapie ciblée par faute de moyens.

---

#### **4-Surveillance :**

Le premier objectif de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés est de permettre une opérabilité et une résécabilité meilleures tout en améliorant la qualité de la chirurgie [85, 86]. L'essai B18 du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), numériquement le plus important de tous les essais contrôlés de chimiothérapie première [85] a traité 1523 patientes par 4 cycles d'AC (adriamycine et cyclophosphamide) soit en adjuvant, soit en néoadjuvant et il a confirmé qu'il n'existe pas d'amélioration significative de la survie sans rechute (SSR) et de la survie globale (SG) entre les deux bras.

La réponse histologique, notamment la réponse complète histologique, est dans la plupart des études le critère principal d'évaluation, d'autant que celle-ci est le seul élément pronostique corrélé à l'amélioration de la survie [131, 132].

Les 24 patientes de notre série ont été suivies avec un délai moyen de 14mois (extrême 8-20mois). 22 patientes sont toujours en rémission clinique complète, deux patientes ont eu une évolution métastatique au cours de la chimiothérapie et ont été mises sous traitement palliatif.

#### **5- Perspectives d'avenir:**

Les connaissances de ces dernières années en sciences fondamentales ont permis de mieux connaître les étapes de la transduction du signal depuis la fixation d'un ligand à son récepteur jusqu'à la transcription de gènes impliqués dans la prolifération, la différenciation, l'invasion et l'angiogenèse cellulaire. La collaboration entre les chercheurs et les cliniciens a permis de mettre au point de nouveaux agents thérapeutiques biologiques. Un certain nombre de ces agents sont en cours d'évaluation. Actuellement, dans le cancer du sein, le trastuzumab a démontré son impact sur la survie des patientes HER2 +++ en situation métastatique et adjuvante. Les essais en néoadjuvant sont en cours d'évaluation [133].

---

La tomographie par émission de positons (TEP) est une technique d'imagerie nucléaire dont l'intérêt en oncologie ne cesse de croître. Pour l'évaluation initiale du cancer du sein localement avancé, la TEP permet d'évaluer l'envahissement locorégional, en particulier au niveau de la chaîne mammaire interne, et de rechercher des métastases à distance. Ainsi, pour évaluer l'efficacité d'une chimiothérapie néoadjuvante, elle semble être un examen performant. Néanmoins, les données de la littérature sont actuellement insuffisantes pour la recommander en pratique courante [134].

Le Cyberknife® est un accélérateur linéaire fixé sur un robot industriel, permet de réaliser une radiothérapie stéréotaxique des tumeurs du thorax grâce à une précision et un système de suivi de la cible en temps réel. Une première étude réalisée par le centre Antoine –Lacassagne en France pour montrer la faisabilité d'un traitement par CyberKnife® associé à une chimiothérapie néoadjuvante pour les cancers du sein localement avancés. Les résultats préliminaires sont encourageants mais doivent être confirmés dans les années à venir [135].

## **6–Recommandations:**

Les cancers du sein localement avancés restent fréquents dans notre contexte, ils ont représenté 35,66% parmi les cancers du sein diagnostiqués du premier avril 2007 au premier avril 2008 au centre d'oncologie CHU Mohamed VI. La majorité de nos patientes consultent à un stade déjà avancé. Ce retard à la consultation peut être dû à plusieurs causes : les difficultés économiques, le manque d'information, le recours aux thérapeutes traditionnels, l'absence de compagnes de dépistage, la difficulté d'accès aux soins, et en partie à un contexte socioculturel particulier (pudeur, sentiment de peur). De plus l'éducation sanitaire et la sensibilisation semblent encore insuffisantes.

Il est donc important que les cancers du sein soient inclus dans les politiques nationales de santé dans le cadre d'une politique de dépistage, la formation des personnels de santé et des médecins, la promotion de programmes d'information et d'éducation sanitaire, l'amélioration

---

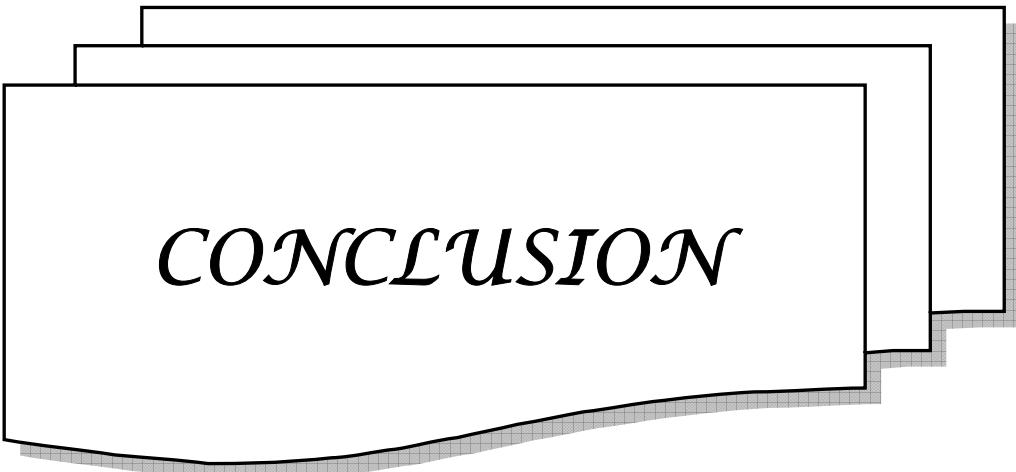
---

## **Place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés**

---

de l'accessibilité aux soins et enfin la sensibilisation de la population sur cette affection tumorale maligne la plus fréquemment rencontrée chez la femme et la première cause de mortalité par cancer chez elle.





*CONCLUSION*

## **Place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés**

---

Les cancers du sein localement avancés sont fréquents dans notre contexte. La place de la chimiothérapie néoadjuvante reste incontestable dans leur stratégie thérapeutique.

L'analyse d'une étude prospective de 25 cas ainsi qu'une revue de la littérature, nous a permis d'établir les conclusions suivantes :

- Les formes localement avancées du cancer du sein sont plus fréquentes (35,66%) par rapport aux pays de haut niveau socio-économique (20%).

- La chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés est désormais devenue un standard thérapeutique. Son principal objectif est de rendre les tumeurs inopérables opérables, une meilleure résécabilité, améliorer la qualité de la chirurgie, améliorer la survie globale et espérer un traitement conservateur.

- La réponse histologique, notamment la réponse complète histologique est, dans la plupart des études, le critère principal d'évaluation, d'autant plus que celle-ci est le seul élément pronostique corrélé à l'amélioration de la survie. C'est pourquoi il convient d'utiliser le meilleur protocole de chimiothérapie permettant d'optimiser la réponse tumorale immédiate.

- le schéma séquentiel anthracyclines-taxanes paraît être le meilleur protocole, il améliore significativement le taux de réponse histologique complète améliorant ainsi le taux de la survie sans rechute et la survie globale.

- l'incidence élevée des formes localement avancées du cancer du sein dans notre contexte, nous oblige à adopter des programmes de dépistage, d'information et d'éducation sanitaire et à améliorer l'accessibilité aux soins.

---

## *ANNEXES*

**ANNEXE 1 :**

**FICHE D'EXPLOITATION**

**Place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés**

- **Epidémiologie : âge :**

<20 ans   20-30 ans   30-40 ans   40-50 ans   50-60 ans   ≥ 60 ans

- **Tranche d'âge :**

Nullipare   paucipare   multipare   grande multipare

- **Parité :**  ( $<3$ )  ( $3 < <6$ )  ( $\geq 6$ )

- **Ménarche :**  ans

- **Statut hormonal :** - Ménopausée  oui  non  
- âge de ménopause :  ans

- **moyens de contraception :** OP DIU   Ligature section des trompes   aucun  
      

- **Allaitement :** au sein   artificiel  
  

**ATCDs : ^personnels :\* gynécologique :**

Mastopathie   patho-ovarienne   patho-utérine  
 Oui  non    oui  non    oui  non

\* **Médico-chirurgicaux :**

HTA   Diabète   TBK   Autre  
          → Préciser

---

## Place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés

---

### ▲ Familiaux : \* lien parenté

Mère                    sœur                    tante                    cousine                    nièce  
                                                                               

### \* type de pathologie :

Néo du sein            mastopathie            autre

                                       → Préciser           

### Circonstance de découverte :

- nodule                modification cutanée            écoulement mamellaire            mastodynies            autre  
                                                                                                   

### - siège de la tumeur :

QSE            QSI            QIE            QII            rétroaréolaire            localisation totale            prolongement axillaire.  
                                                                       

### Durée d'évolution : mois

<3mois                    3 mois≤            <12 mois                    ≥12mois  
                                       

### Données de l'examen clinique

- taille de la tumeur :  (cm)

### - siège de la tumeur :

QSE            QSI            QIE            QII            rétroaréolaire            localisation totale            prolongement axillaire.  
                                                                       

### - fixité de la tumeur

Fixée à la peau                    fixée à la paroi thoracique                    fixée aux 2 plans  
                                       

### -extension locale de la tumeur (T)

T3                     T4a                     T4b                     T4c                     T4d

---

## Place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés

---

### -atteinte ganglionnaire

N0	N1	N2	N3
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- état général : conservé altéré IK %

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------

### Données para cliniques :

#### - moyen de diagnostic histologique :

Biopsie (trucut)	biopsie chirurgicale	autre	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> →Préciser	<input type="checkbox"/>

- Type histologique :

#### - Histologie :

* grade SBR :	I	II	III
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*RH :	positifs	négatifs	non fait
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

* Herceptest :	négatif	3+	non fait
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Mammographie : opacité stellaire microcalcification opacité bien limitée

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------

Epaississement cutané	atteinte du prolongement axillaire
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

atteinte du mamelon	rétraction cutanée
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### -Echographie mammaire :

Image hyperéchogène image hypoéchogène avec atténuation post  non concluante

---

**bilan d'extension :**

- |  |                          |                          |                          |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| - <u>Rx thorax</u> :   | normale                  | métastatique             | non faite                |
|  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - <u>Echographie hépatique</u> :                                 | normale                  | métastatique             | non faite                |
|  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - <u>Scientifique osseuse</u> :                                  | normale                  | métastatique             | non faite                |
|  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - <u>Bilan pré thérapeutique</u> : <b><i>bilan cardiaque</i></b> |                          |                          |                          |

Normal  anormale  non fait

- Surveillance : ***CA15-3***

normal	élevé	non fait
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
↓		Valeur <input type="text"/>

**Traitement** : CTH néo-adjuvante + chirurgie + traitement adjuvant

- Protocole de CTH néo-adjuvante :
- Nombre de cure :
- Toxicité de la CTH :
  - cardiaque : oui  Grade  CAT

non

- hématologique :

\* Anémie : oui  Grade  CAT

non

\* Thrombopénie : oui  Grade  CAT

non

\* neutropénie : oui  Grade  CAT

## Place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés

---

non

- Digestive :

\* nausées/vomissement : oui  Grade  CAT  

non

\* Diarrhées : oui  Grade  CAT  

non

\* Mucite : oui  Grade  CAT  

non

- Les infections oui  Grade  CAT  

non

- Autre toxicités : type   Grade  → CAT  

### Réponse clinique :

Complète	partielle	stabilisation	progression	PDV
<input type="checkbox"/>				

Chirurgie : conservatrice mastectomie radicale chirurgie de propreté

Cuvage axillaire HL : oui  non

### Réponse histologique :

Etude anapath de la pièce opératoire

- taille tumorale histologique :   (cm)
- type histologique : le même lors de la biopsie (CCI) stérilisation tumorale
- curage ganglionnaire : - nombre de ganglions prélevés :    
- nombre de ganglions envahis :

- limites d'exérèse : saine Economique tumorale

- degré de nécrose tumorale :   %

---

## Place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés

---

### Traitements adjuvant :

- chimiothérapie: oui  non

Protocole

- radiothérapie : oui  non

Récidive LR

Suivi : RC RP Echec PDV si échec :

Récidive méta

Temps de suivi :  mois



## ANNEXE 2 :

### INDEX DE KARNOFSKY

Définition	%	Critères
Capable de mener une activité normale et de travailler ; pas besoin de soins particuliers	100	Normal ; pas de plaintes ; pas d'évidence de maladie
	90	Capable d'une activité normale ; signes ou symptômes mineurs en relation avec la maladie
	80	Activité normale avec effort ; signes ou symptômes de la maladie
Incapable de travailler ; capable de vivre à domicile et de subvenir à la plupart de ses besoins	70	Capacité de subvenir à ses besoins ; incapable d'avoir une activité normale et professionnelle active
	60	Requiert une assistance occasionnelle mais est capable de subvenir à la plupart de ses besoins
	50	Requiert une assistance et des soins médicaux fréquents
Incapable de subvenir à ses besoins; requiert un équivalent de soins institutionnels ou hospitaliers	40	Invalide ; requiert des soins et une assistance importants
	30	Sévèrement invalide ; hospitalisation indiquée bien que le décès ne soit pas imminent
	20	Extrêmement malade ; hospitalisation nécessaire ; traitement actif de soutien nécessaire
	10	Mourant ; mort imminente
	0	Décédé

---

### ANNEXE 3 :

#### Classification BI-RADS de l'American College of Radiology adaptée par l'Anaes

Niveau A.C.R. équivalent	Conclusion	Description morphologique
1	Mammographie normale.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rien à signaler.</li> </ul>
2	Anomalies certainement bénignes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opacités rondes avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste).</li> <li>• Opacités ovales à centre clair (ganglion intra-mammaire).</li> <li>• Opacités rondes correspondant à un kyste typique en échographie.</li> <li>• Images de densité graisseuse ou mixte (lipome, hamartome)</li> <li>• Cicatrices connues</li> <li>• Macrocalcifications isolées (adénofibrome, kyste, cytostéatonécrose, ectasie canalaire sécrétante).</li> <li>• Microcalcifications de type 1 de Le Gal (arrondies à centre clair ou en tea cup).</li> <li>• Calcifications vasculaires.</li> </ul>
3	Anomalies probablement bénignes : contrôle à court terme suggéré.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microcalcifications de type 2 d'après Le Gal (arrondies homogènes), en foyers uniques ou multiples ou nombreuses calcifications dispersées groupées au hasard.</li> <li>• Opacités rondes ou ovales, discrètement polycycliques, non calcifiées, bien circonscrites, non typiquement liquidiennes en échographie ou pour lesquelles l'échographie n'est pas réalisée.</li> <li>• Asymétrie de densité à limites concaves et/ou mélangées à de la graisse.</li> </ul>
4	Anomalie suspecte, probablement maligne : biopsie à envisager.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microcalcifications de type 3 d'après Le Gal (pulvérulente, à la limite de la visibilité), groupées en amas, ou de type 4(granuleuses, polymorphes) peu nombreuses.</li> <li>• Opacités non liquidiennes rondes ou ovales à contour microlobulé ou masqué.</li> <li>• Distorsion architecturale.</li> <li>• Asymétries ou hyperdensités localisées évolutives ou à limites convexes.</li> </ul>
5	Aspect certainement malin.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microcalcifications de type 5 d'après Le Gal (vermiculaires) ou de type 4 nombreuses et groupées.</li> <li>• Amas de Microcalcifications de topographie galactophoriques.</li> <li>• Microcalcifications évolutives ou associées à une anomalie architecturale ou à une opacité.</li> <li>• Opacités mal circonscrites à contours flous et irréguliers.</li> <li>• Opacités spiculées à centre dense.</li> </ul>

---

## ANNEXE 4 :

### CRITERES DE REONSE A LA CHIMIOTHERAPIE

#### A.CRITERES DE REONSE DE L'OMS :

- **Réponse complète** : absence de tumeur mammaire cliniquement évidente.
- Réponse partielle** : réduction de la tumeur de plus de 50%.
- Réponse objective** : réponse complète+ réponse partielle.
- **stabilisation** : diminution de moins de 50%.
- Progression de la maladie** : augmentation de plus de 25%.

#### B.CRITERES DE REONSE \*RECIST\* :

- **Réponse complète** : disparition de la tumeur.
  - Réponse partielle** : réduction de la tumeur de plus de 30%.
  - Réponse objective** : réponse complète+ réponse partielle.
  - **stabilisation**: diminution de moins de 30%.
  - Progression de la maladie** : augmentation de plus de 20%.
-

**ANNEXE 5 :**  
**CLASSIFICATIONS HISTOLOGIQUES DE LA REONSE**  
**TUMORALE A LA CHIMIOTHERAPIE**

**CLASSIFICATION DE CHEVALLIER :**

- **Classe 1** : rémission complète = disparition tumorale complète macroscopique et microscopique dans le sein et l'aisselle.
- **Classe 2** : carcinome in situ, pas d'atteinte ganglionnaire.
- **Classe 3** : carcinome invasif avec altération stromale.
- **Classe 4** : rares altérations ou absence d'altérations des cellules tumorales.

**Réponse histologique complète : classes 1 et 2.**

**Classification de Sataloff :**

**Réponse sur le sein :**

- **TA** : effet thérapeutique total ou pratiquement total
- **TB** : effet thérapeutique supérieur subjectivement à 50 %
- **TC** : moins de 50 % d'effet thérapeutique mais effet évident
- **TD** : pas d'effet thérapeutique

**Réponse ganglionnaire :**

- **NA** : effet thérapeutique évident, pas de métastases
- **NB** : pas d'effet thérapeutique, pas de métastases
- **NC** : aspects d'effet thérapeutique, mais présence de métastases
- **ND** : pas d'effet thérapeutique, métastases viables

**Réponse histologique complète : TANA ou NB**

---



## *RESUMES*

## RESUME

Le cancer du sein est un problème de santé publique au Maroc. Les formes localement avancées, inflammatoires et les seins négligés occupent la première place. Nous avons essayé, dans ce travail, d'éclaircir les particularités épidémiologiques, thérapeutiques et évolutives; et surtout étudier l'effet de la chimiothérapie néo adjuvante dans la prise en charge des cancers du sein localement avancés non inflammatoires à travers une étude prospective de 25 cas, du premier avril 2007 au premier avril 2008, au service d'oncologie CHU Mohamed VI de Marrakech. Le cancer du sein localement avancé a représenté 35,66% (51 cas) parmi les cancers du sein diagnostiqués durant cette période. La taille initiale moyenne des tumeurs a été de 6,76 cm. Vingt quatre patientes, soit 96% des cas, ont reçu une chimiothérapie à base d'anthracyclines, 12 patientes soit 48% selon le protocole FAC60, 10 patientes soit 40% selon le protocole FEC 100, 2 patientes soit 8% selon le protocole AT et une patiente selon le protocole CMF. Les malades ont bénéficié de 4 cures de chimiothérapie en moyenne. La réponse objective clinique (cRO) a été de 48% dont 24% de réponse clinique complète (cRC) et La réponse complète histologique (pCR) a été de 4% (soit un cas). Vingt deux patientes ont été traitées par une mastectomie avec curage ganglionnaire axillaire selon le procédé de Patey, soit 88 % des cas, Deux patientes, soit 8% des cas, ont présenté une progression tumorale métastatique, et Une patiente a été perdue de vue après quatre cures de chimiothérapie néo adjuvante.

La durée de surveillance de nos patientes a été comprise entre 8 et 20 mois avec un recul moyen de 14 mois. Vingt deux patientes sont en rémission clinique complète, deux patientes ont eu une évolution métastatique au cours de la chimiothérapie et ont été mises sous traitement palliatif.

## **SUMMARY**

The breast cancer is a public health problem in Morocco. The locally advanced forms, inflammatory and the neglected breast cancer presented the first place. The aim of this work is to try to make clear the epidemiologic, therapeutic and evolutionary characteristics; and especially the effect of neoadjuvant chemotherapy in the locally advanced and not inflammatory breast cancer through prospective survey of 25 cases, from April first 2007 to April first 2008, in the oncology department of CHU Mohammed VI Marrakech. The locally advanced breast cancer represented through out the survey's period 35,66% (51 cases) of the breast cancer diagnosed. The initial mean tumoral size was 6,76 cm. A neoadjuvant chemotherapy on basis of Anthracyclines was administered to 24 patients (96%) through different protocols: 48% FAC60 protocol, 40% FEC100 protocol, 8% AT protocol. The Remaining 4% (one patient) was administered a chemotherapy based on CMF protocol. With meanly 4 cures per patient, the objective clinical response was 48% including 24% of complete clinical response .the histological complete response was 4% (one patient). Twenty two patients (88%) were treated by surgery: a mammectomy of Patey. two patients (8%) have presented a metastatic tumoral progression. One patient was lost to follow-up after 4 cures of neoadjuvant chemotherapy.

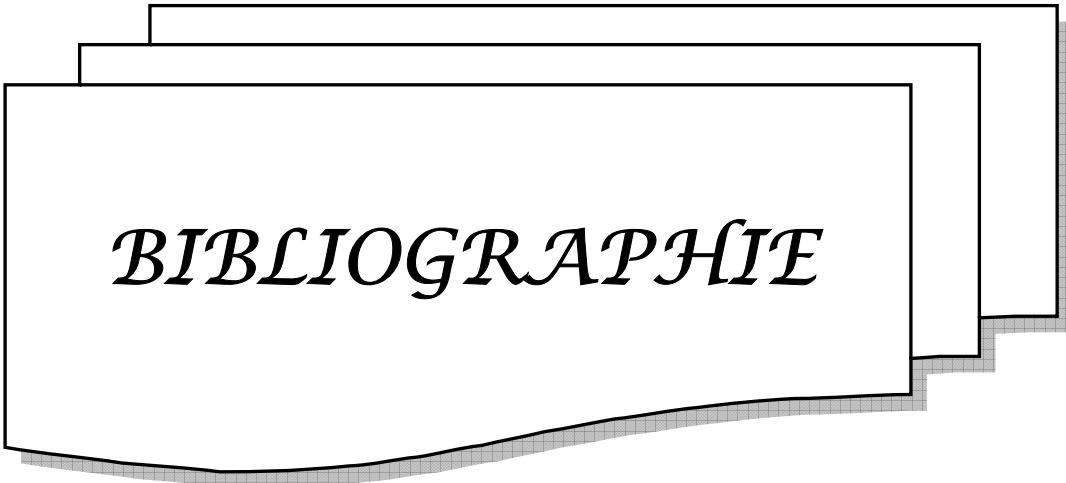
The follow up duration of our patients lay between 8 and 20 months with a medium of 14 months. Twenty two patients were in complete clinical remission, two patients had a metastatic evolution during chemotherapy and a palliative treatment was instituted.

---

## ملخص

يمثل سرطان الثدي مشكلا من مشاكل الصحة العمومية بالمغرب. تتصدر الحالات المتقدمة موضعيا، الالتهابية وحالات إهمال سرطان الثدي الصفوف الأولى. سنقوم أثناء هذه الدراسة بمحاولة توضيح الخصوصيات الإحصائية، العلاجية والتطورية وخاصة مكانة المعالجة الكيميائية قبل الجراحة في مثل هذه الحالات السرطانية المتقدمة موضعيا بدون التهابات من خلال دراسة مستقبلية تهم 25 حالة مشخصة ابتداء من فاتح أبريل 2007 إلى فاتح أبريل 2008 وللواتي تم متابعتهن بمصلحة الأمراض السرطانية بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكنش. وقد شكلت حالة سرطان الثدي المتقدمة موضعيا 35,66% (51 حالة) من بين حالات السرطان المشخصة خلال فترة الدراسة. متوسط حجم الورم عند البداية 6,76 سم. أربعة وعشرون مريضة (96% من الحالات) قد استقدن من المعالجة الكيميائية بواسطة الانترسيكلين من بينهن 12 مريضة (48%) حسب البروتوكول 60 FAC، عشرة حالات (40%) استقدن حسب البروتوكول FEC100، وحالتان (8%) حسب البروتوكول AT والحالة المتبقية قد استفادت من المعالجة الكيميائية حسب البروتوكول CMF. وقد استفاد مجموع الحالات من متوسط أربع حصص من المعالجة الكيميائية. أن الاستجابة السريرية الموضعية قد تحققت في 48% من الحالات بينما 24% من الاستجابة التامة، أما الاستجابة النسيجية التامة فقد تحققت في حالة واحدة (4%). تم استئصال الثدي والتجريف العقدي بطريقة « Patey » لإثنين وعشرين حالة (88%) وقد تم التطور بظهور انبثاثات عند حالتين (8%). وحالة واحدة مجهول مصيرها بعد أربعة حصص من المعالجة الكيميائية. تراوحت مدة رصد مرضانا ما بين 8 أشهر و 20 شهرا، بمعدل 14 شهرا.

إثنان وعشرون مريضة في حالة كمون سريري تم للمرض. حالتان تم فيما التطور بظهور انبثاثات خلال فترة المعالجة الكيميائية وللواتي تم إخضاعهن للعلاج التلطيفي.



## *BIBLIOGRAPHIE*

**1. GARBAY JR.**

Anatomie du sein et de la région axillaire.

In : Cancer du sein : chirurgie diagnostique curatrice et reconstructrice.

Paris : McGraw-Hill, 1991 : 6-24

**2. TRIJANI M, MAC GROGAN G.**

Anatomie pathologie du sein.

Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Gynécologie ; 810-B-10, 1998, 16p.

**3. MOÏSE NAMER, HERY M, SERIN D, SPIELMANN M.**

Cancer du sein. Compte-rendu du cours supérieur francophone de cancérologie  
(Saint-Paul-de-Vence, 16-18 janvier 2003)

Springer Verlag – ISBN 2003 : 2-287-00664-8

**4. BRICOUT N, VERLAG S.**

Chirurgie du sein, PARIS 1992

**5. HELFRE S, GINESTET C ET CARRIE C.**

Techniques d'irradiation du cancer du sein et de ses métastases.

Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris); 871-A-30, 1996, 5p.

**6. Colleoni M, Goldhirsch A.**

Adjuvant systemic therapies for patients with breast cancer: endocrine responsiveness and effects of chemotherapy.

Curr Probl Cancer 2003; 27(1):13-16.

**7. DOWSETT M, ASHWORTH A.**

New biology of the oestrogen receptor.

Lancet 2003; 362(9380):260–262.

**8. ROMOND EH, PEREZ EA, BRYANT J ET AL**

Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer.

N Engl J Med, 2005;353:1673–84

**9. MILLER K, WANG M, GRALOW J ET AL.**

Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer.

N Engl J Med, 2007;357:2666–76

**10. GEYER ET AL**

Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer.

N Engl J Med, 2006;355:2733–2743

**11. ROCHEFORT H, ROUESSE J.**

Incidence et prévention du cancer du sein, Rapport du groupe de travail de la commission III (cancérologie).

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, 192, no 1, 161–180

**12. NKONDJOCK A, GHADIRIAN P.**

Facteurs de risque du cancer du sein.

Médecine/Sciences. 2005 ; 21 : 175–80.

---

13. **HAMMOUDA. D, BOUHADEF. F, AIT-HAMADOUCH. N.**  
Le cancer du sein à Alger : profil épidémiologique et facteurs de risque. Données du registre des tumeurs d'Alger 1993–2001.
14. **CHAOUI. A.**  
Evolution épidémiologique des cancers génitaux de la femme au Maroc (1980–2005).  
XXIV ème congrès médical national. Novembre 2005 : p107–114.
15. **BENJAAFAR.N et al.**  
Epidémiologie des cancers au Maroc et à l'institut national d'oncologie,  
Le cancer au Maroc. XXIV ème congrès médical national. Novembre 2005 : p25–31.
16. **BENIDER A, BENNANI-OTHMANI. M, KATOMI. M, QUESSAR. A, SAHRAOUI. S, SQALI. S**  
Incidence des cancers au Maroc 2007 ; Registre des Cancers de la Région du grand Casablanca (RCRC 2004) édition 2007.
17. **AITERRAISSE M.**  
Répartition des cancers dans la région de Marrakech 1996–2005. Thèse de médecine 84. Marrakech 2008.
18. **BEN AHMED S, ALOULOU S, BIBI M, LANDOLSI A, NOUIRA M, BEN FATMA L, KALLEL L, GHARBI O, KORBI S, KHAIRI H, KRAIEM C.**  
Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes: analyse d'une série hospitalière de 729 patientes.  
Santé publique 2002; 14 (3), pp: 231–241.
-

**19. BOUZIANI. Z, SOFI. N, LOUGHMARIS, MANSOURI, BENJAAFAR. N, EL GUEDDARI. B.K.**

Aspects épidémio-cliniques et thérapeutiques du cancer du sein : Expérience de l'institut nationale d'oncologie 2003.

Service de radiothérapie INO Rabat.

**20. KARIMI F.**

Attitude thérapeutique devant le cancer du sein localement avancé non inflammatoire. Thèse de médecine 203. Casablanca 1998.

**21. TRICHOPOULOS D, MACMAHON B, COLE P.**

Menopause and breast cancer risk.

J Natl Cancer Inst 1972 ; 48 : 605–613

**22. MOLLER JENSEN O ET AL.**

Dépistage du cancer du sein en France.

Eur J Cancer 1999 ; 26 : 1215

**23. BENIDER A.**

Expérience du registre de la wilaya du grand Casablanca.

Le cancer au Maroc, XXIVème congrès médical national, Novembre 2005; pp: 45–51.

**24. KAHLAIN K.**

Chimiothérapie néoadjuvante dans le traitement conservateur du cancer du sein.

Thèse de médecine 422. Casablanca 2004.

---

**25. LAYDE PM, WEBSTER LA, BAUGHMAN AL, ET AL.**

The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and steroid hormone study group. J

Clin Epidemiol 1989 ; 42 : 963–73.

**26. COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER.**

Breast cancer and hormonal replacement therapy: collaborative reanalysis of individual data from 51 epidemiological studies.

Lancet 1997; 350: 1047–59.

**27. MARCHBANKS PA, MCDONALD JA, WILSON HG ET AL.**

Oral contraceptives and the risk of breast cancer.

N Engl J Med 2002;346:2025–32

**28. WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH.**

Expert report. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective.

Washington, DC: American Institute for Cancer Research, 1997.

**29. WRITING GROUP FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS.**

Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women.

Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial.

JAMA 2002 ; 288 : 321–33.

**30. MILLION WOMEN STUDY COLLABORATORS.**

Breast cancer and hormone. Replacement therapy in the Million Women study.

Lancet 2003 ; 362 : 419–27.

---

**31. BREAST CANCER AND BREASTFEEDING.**

Collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease.

Lancet 2002; 360(9328):187–195.

**32. KEY TJ, PIKE MC.**

The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer.

Eur J Cancer Clin Oncol 1988 ; 24 : 29–43.

**33. CHOMPRET A.**

Diagnostic génétique du cancer du sein et de l'ovaire héréditaire.

Le sein (Paris) vol 15 ; (n° 1-2) 2005 / p76–92.

**34. COUPIER I, PUJOL P.**

Prédispositions héréditaires aux cancers gynécologiques.

Gynécologie obstétrique & fertilité 33 (2005) 851–856.

**35. ESPIE M, TOURNANT B, COTTU P H.**

Epidémiologie des lésions malignes du sein. Encyclopédie Médico-Chirurgicale.

Gynécologie ; 840-A-15, 2001 : p1–10.

**36. CONROY T.**

Cancer du sein invasif.

Question ECN n° 159 –Tumeurs du sein. Mise à jour 2007, 27p.

---

37. **MATHELIN.C, GAIRARD.B, BRETTE.J.P, RENAUD.R.**

Examen clinique du cancer du sein.

Encyclopédie Médico Chirurgicale. Gynécologie ; 1997 ; 865 C10. 11p.

38. **CABBAROT. E.**

Histoire naturelle des cancers du sein.

Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris) Gynécologie; 865-A -10, 2000.

39. **BONADONA G, VERONESI U, BRAMBILLA C.**

Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of 3 centimeters or more.

J Natl Cancer Inst: 1990;82:1539-45.

40. **MAALEJ M, FRIKHA H, BEN SALEM S, DAOUD J, BOUAOUINA N, BEN ABDALLAH M, BEN ROMDHANET K.**

Le cancer du sein en Tunisie : étude clinique et épidémiologique

Bulletin de cancer. 1999 ; Vol 86,n 3: 302-6.

41. **CANTIN.J, BOUCHARD.B, CAINES.J, BEAULIEU.M.D, MARK.N, MICKELSON.F, MCGREGOR.M.**

Masse palpable au sein : information et recommandations visant à guider la prise de

décisions en présence d'une masse palpable au sein.

J ASSOC MED CAN • 10 fév. 1998; 158 (3 Suppl)

**42. ROUËSSE.J, CONTESSON.G.**

Le cancer du sein.

Paris; Herman édition ; 1985 (202 pages)

**43. TRISTANT H, BENMUSSA M, BOKOBZA. J et ELBAZ P.**

Mammographie et échographie mammaire. Techniques et indications.

Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Gynécologie; 810-G-10, 1994, 10 p.

**44. TRISTANT H, BENMUSSA M, BOKOBZA J, ELBAZ. P.**

Diagnostic mammographique et échographique des opacités et des masses mammaires.

Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Gynécologie; 810-G-21, 1998, 10 p.

**45. SABINE G, PERRET F, ESPIE M, FRIJA J.**

Imagerie mammaire et procédures biopsiques pour le diagnostic de cancer du sein.

La Presse Médicale; 2003, Tome 32, n°3.

**46. TRISTANT.H, BENMUSSA.M, ELBAZ.P**

Diagnostic mammographique et échographique des opacités et des masses mammaires.

Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Gynécologie, 810-G-21, 1998, 10 p.

**47. GUIS.F, FRYDMAN.R**

Echographie mammaire : de l'image à la thérapeutique.

Edition Masson 1998 ; 52 pages

48. SERIN.D, ESCOUTE.M

Diagnostic et bilan préthérapeutique du cancer du sein.

La revue du praticien (Paris) 1998 ; 48 : p36-43.

49. RANCHERE-VINCE D, FONTANIERE B, LABADIE M

Cytopathologie mammaire. Encyclopédie Médico Chirurgicale (Ed Elsevier SAS, Paris),

Gynécologie 810-F-10, 2001 : 10p.

50. VIELH P.

Pour le recours à la cytologie dans le diagnostic des tumeurs du sein.

Gynécologie Obstétrique & Fertilité 33 (2005) : p543-545

51. CLOUGH KB.

Diagnostic des tumeurs du sein : cytoponction ou microbiopsie ?

Gynécologie Obstétrique & Fertilité 33 (2005) : p539

52. GUERIN N, TREILLEUX I.

Microbiopsies mammaires : techniques, indications, limites. Encyclopédie

Médico-Chirurgicale (Ed Elsevier SAS, Paris), Gynécologie 810-G-50, 2002 :8p

53. BERTRAND G.

Analyse histologique des biopsies mammaires. Le point de vue de l'anatomopathologiste.

Le sein. Vol 11 – N° 1-2 – Juin 2001

54. **CHEVALLIER B, ASSELLAIN B, KUNLIN A.**

Cancer du sein en poussée évolutive: resultants d'une analyse retrospective avec étude des facteurs pronostiques.

Colloque INSERM, 1986, 137:301–308.

55. **DURAND M.**

Evaluation des facteurs pronostiques du cancer du sein.

Bull. Cancer, 1984, 71(4): 331–335.

56. **MARTY M, MIGNOT L, CALVO F, EXTR JM.**

traitement du cancer du sein.

EMC, 1989, gyné, 870 A.

57. **SAGLIER J, ANTOINE EC.**

Cancer du sein.

Masson, Paris, 1996, WP 870 SAG 19174.

58. **DELAHAY S, BENAMOR M, NOS C, SALAMON A; ELKHOURY C; DORIDOT V,**

**SIGAL-ZAFRANI B, CLOUGH K.B.**

Le ganglion sentinelle en routine dans le cancer du sein: expérience de l'institut Curie.

Bull Cancer; 2004, 91(7–8), pp : 641–7. Ann Acad Med 2005; 34:548–552.

59. **YARDEN Y, SLIWOWSKI MX.**

Untangling the ErbB signalling network. Nat Rev

Mol Cell Biol 2001;2:127–37.

60. **BALU C. MAESTRO, CHAPELLIER C, CARRIER P, DARCOURT J, ETTORE Fet I. RAOUST.**  
Imagerie dans le bilan d'extension ganglionnaire et métastatique du cancer du sein.  
J. Radiologie; 2005, 86, pp: 1649–57.
61. **BROCK N ,SCNEIDER B.**  
Assessment of drugs.  
Science 149 1965 :1397–8.
62. **SIMPSON-HERREN,STANFORD AH ,HOLMQUIST JP.**  
Effect of surgery on the cell kinetics of residual tumor (1976).  
Cancer Treat Rep 60 :1749–60
63. **FISHER B ,GUNDUZ N,COYLE J ,RUDOCK C ,SAFFER E.**  
Presence of a growth-stimulating factor in serum following primary tumor removal  
in mice Cancer Res 1989 ;49 :1996–2001
64. **FISHER B ,GUNDUZ N,COYLE J ,RUDOCK C ,SAFFER E.**  
Effect of local or systemic treatment prior to primary tumor removal on the  
production and response to a serum growth-stimulating factor in mice.  
Cancer Res 1989;49(8) : 2002–4 .
65. **FISHER B,SAFFER E ,GUNDUZ N.**  
Serum growth factor following primary tumor removal and the inhibition of its  
production by preoperative therapy.(1990)  
Prog Clin Biol Res 354A :47–60

**66. O'REILLY SM HOLMGREN L ,SHING Y.**

Angiostatin : a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a lewis lung carcinoma(1994)

Cell 79 :315-28

**67. SKIPPER HE.**

Kinetics of mammary tumour cell growth and implications for therapy

Cancer 28 : 1479-99 (1971)

**68. GOLDIE J,COLDMANN A ,GUDAUSKAS G.**

Rationale for the use of alternating non cross resistant chemotherapy(1982)

Cancer treat Rep 66 :439-49.

**69. GOLDIE J,COLDMANN A.**

A quantitative model for multiple levels of drug resistance in clinical tumors

Cancer treat Rep 67 :923-32

**70. HENNEQUIN C,ESPIE M ,MISSET JL ,MAYLIN C.**

La chimiothérapie première permet-elle réellement d'augmenter le taux de conservation mammaire ?

Cancer/Radiothérapie 8(2004)48-53.

**71. SMITH I, LIPTON L.**

Preoperative /neoadjuvant medical therapy for early breast cancer .

Lancet oncol 2001 ;2 : 561-70.

---

72. **CALS L, TCHIKNAVORIAN X,BEEDASSY B.**

Facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie néo adjuvante : un modèle mal utilisé.

Oncologie(2004) 6 :158-163

73. **WOLMARK N, WANG J, MAMOUNAS E.**

Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer :

Nine year result from national surgical adjuvant Breast and Bowel Project B 18  
(2002)

J Natl Cancer Inst 30: 96-102.

74. **DE LENA M, VARINI M, ZUCALI R, ET AL.**

Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. Result of chemotherapy radiotherapy versus chemotherapy-surgery.

Cancer Clin Trials 1981; 4 : 229-36.

75. **JACQUILLAT C,WEIL M, BAILLET F, ET AL.**

Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer.

Cancer 1990 ; 66 : 119-29.

76. **CHEVALLIER B, CHOLLET P, MERROUCHE Y, ET AL.**

Lenograstim prevents morbidity from intensive induction chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer.

J Clin Oncol 1995 ; 13 : 1564-71.

---

**77. VIENS P, PALANGIE T, JANVIER M, ET AL.**

Fist line high-dose sequential chemotherapy with rG-CSF and repeated blood stem cell transplantation in untreated inflammatory breast cancer : toxicity and response (Pegase 02 program).

Br J Cancer 1999 ; 81 : 449-56.

**78. BONADONNA G, VALAGUSSA P, BRAMBILLA C, ET AL.**

Primary chemotherapy in operable breast cancer : eight-year experience at the Milan Cancer Institute.

J Clin Oncol 1998 ; 16 : 93-100.

**79. SMITH GA, HENDERSON IC.**

High dose chemotherapy (HDC) with Autologous bone marrow transplantation (ABMT) for the treatment of breast cancer : the jury is still out.

Important advances in oncology 1995. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Philadelphia : JB Lippincott Company, 1995.

**80. SWAIN SM.**

Selection of therapy for stage III breast cancer.

Surg Clin North America 1990 ; 70 : 1061-80.

**81. JAIYESIMI IA, BUZDAR AU, HORTOBAGYI GN.**

Inflammatory breast cancer : a review.

J Clin Oncol 1992 ; 10 : 1014-24.

82. **SEIDMAN AD, REICHMAN BS, CROWN JP, ET AL.**

Paclitaxel as second and subsequent therapy for metastatic breast cancer : activity independent of prior anthracycline response.

J Clin Oncol 1995 ; 13 : 1152-9.

83. **NABHOLTZ JM, SENN HJ, BEZWODA WR, ET AL.**

Prospective randomized trial of Docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy.

J Clin Oncol 1999 ; 17 : 1413-24.

84. **MOURET-REYNIER MA, ABRIAL C, LEHEURTEUR M, DURANDO X, VAN PRAAGH I, GIMBERGUES P, ACHARD JL, FERRIÈRE JP, CURE H, CHOLLET P.**

Indications, contre-indications, résultats attendus et choix de la chimiothérapie néoadjuvante du cancer du sein opérable.

Bull Cancer 2006 ; 93 (11) : 1121-9

85. **FISHER B, BROWN A, MAMOUNAS E, ET AL.**

Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer : findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18.

J Clin Oncol 1997 ; 15 : 2483-93.

---

**86. Scholl SM, 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 : S6.

Eur J Cancer 1994 ; 30A : 645-52.

**87. MOURET-REYNIER MA, ABRIAL C, FERRIERE JP, AMAT S, CURE H, KWIATKOWSKI F, ET AL.**

Neoadjuvant FEC 100 for operable breast cancer : Eight-year experience at Centre Jean-Perrin.

Clin Breast Cancer 2004 ; 5 : 303-7.

**88. PETIT T,WILT M, VELTEN M, MILLION R, RODIER JF, BOREL C, ET AL.**

Comparative value of tumor 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 : 205-11.

**89. SATALOFF DM, MASON BA, PRESTIPINO AJ, SEINIGE UL, LIEBER CP, BALOCH Z.**

Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast : a determinant of outcome.

J Am Coll Surg 1995 ; 180 : 297-306.

---

90. LUPORSI E, VANLEMMENS L, COUDERT B, ET AL.

6 cycles of FEC 100 vs 6 cycles of epirubicin docetaxel as neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer patients : preliminary results of a randomized phase II of Girec S01.

Proc Am Soc Clin Oncol 2000 ; 19 : 92a ; (abstr 355).

91. BELEMBAOGO E, FEILLE V, CHOLLET P, CURE H, VERRELLE P, KWIATKOWSKI F, ET AL.

Neoadjuvant chemotherapy in 126 operable breast cancers.

Eur J Cancer 1992 ; 28 : 896–900.

92. CURE H, CHARRIER S, FERRIERE JP, ET AL.

Chimiothérapie première dans les cancers du sein opérables supérieurs à 3 cm : résultats de 3 protocoles.

Bull Cancer 1997 ; 84 : 31–4.

93. SMITH IE, A'HERN R, COOMBES G, HICKISH T, O'BRIEN M, ROBINSON A, ET AL.

A randomised neoadjuvant chemotherapy trial of vinorelbine/epirubicin (VE) vs standard doxorubicin/cyclophosphamide (DC) in patients with  $\geq$  3 cm diameter operable breast cancer (topic 2).

Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 2003 ; 22 : 21 ; (abstract 83).

94. WATATANI M, UEDA K, DAITO K, AZUMI T, HIRAI T, YAMATO M, ET AL.

Clinical experience of weekly paclitaxel-based treatment as preoperative chemotherapy for patients with primary breast cancer.

Breast Cancer 2004 ; 11 : 187–93.

**95. DIERAS V, FUMOLEAU P, ROMIEU G, ET AL.**

A randomized parallel study of doxorubicin/taxol (AT) and doxorubicine/cyclophosphamide (AC) as neoadjuvant treatment of breast cancer.  
Breast Cancer Res Treat 1998 ; 50 : 233 ; (abstract 25).

**96. ABRIAL C, VAN PRAAGH I, DELVA R, ET AL.**

Pathological and clinical response of a primary chemotherapy regimen combining vinorelbine, epirubicin, and paclitaxel as neoadjuvant treatment in patients with operable breast cancer.

Oncologist 2005 ; 10 : 242-9.

**97. AMAT S, BOUGNOUX P, PENAUT-LLORCA F, ET AL.**

Neoadjuvant docetaxel for operable breast cancer induces a high pathological response and breastconservation rate.

Br J Cancer 2003 ; 88 : 1339-45.

**98. ESTEVEZ LG, CUEVAS JM, ANTON A, FLORIAN J, LOPEZ-VEGA JM, VELASCO A, ET AL.**

Weekly docetaxel as neoadjuvant chemotherapy for stage II and III breast cancer : efficacy and correlation with biological markers in a phase II, multicenter study.

Clin Cancer Res 2003 ; 9 : 686-92.

**99. OGSTON KN, MILLER ID, PAYNE S, HUTCHEON AW, SARKAR TK, SMITH I, ET AL.**

A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy : prognostic significance and survival.

Breast 2003 ; 12 : 320-7.

---

100. HEYS SD, HUTCHEON AW, SARKAR TK, OGSTON KN, MILLER ID, PAYNE S, ET AL.

Aberdeen Breast Group. Neoadjuvant docetaxel in breast cancer : 3-year survival results from the Aberdeen trial.

Clin Breast Cancer 2002 ; 3(Suppl 2) : S69-S74.

101. BEAR HD, ANDERSON S, BROWN A, SMITH R, MAMOUNAS EP, FISHER B, ET AL.

The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide : preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27.

J Clin Oncol 2003 ; 21 : 4165-74.

102. VON MINCKWITZ G, RAAB G, SCHUETTE M ET AL.

Dose-dense versus sequential adriamycin/docetaxel combination as preoperative chemotherapy in operable breast cancer : primary endpoint analysis of the Geparduo study.

Proceedings ASCO 2002 (abstract 168).

103. VON MINCKWITZ G, RAAB G, CAPUTO A, ET AL.

Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer : the Geparduo study of the German Breast Group.

J Clin Oncol 2005 ; 23 : 2676-85.

**104. BUZDAR AU, IBRAHIM NK, FRANCIS D, ET AL.**

Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy : results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer.

J Clin Oncol 2005 ; 23 : 3676–85.

**105. HORTOBAGYI GN, AMES FC, BUSDAR AU.**

Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy , surgery and radiation therapy.

Cancer 62 (12):2507–2516, 1988

**106. TOUBOUL E, LEFRANC JP, BLONDON J, BUFFAT L.**

Primary chemotherapy and preoperative irradiation for patients with stage II larger than 3 cm locally advanced non-inflammatory breast cancer.

Radiotherapie and oncology 42 (1997): 219–229.

**107. FUMOLEAU P, TUBIANA-HULIN M, ROMIEU G, NAMER M, DELVA R, GUASTALLA JP, ET AL.**

A randomized phase II study of 4 or 6 cycles of adriamycin/taxol (paclitaxel) as neoadjuvant treatment of breast cancer.

Ann Oncol 2001 (abstract 508).

**108. ROUZIER R, PUSZTAI L, DELALOGE S, ET AL.**

Nomograms to predict pathologic complete response and metastasis-free survival after preoperative chemotherapy for breast cancer.

J Clin Oncol 2005 ; 23 : 8331–9.

---

109. **BONADONNA G, VALAGUSSA P, BRAMBILLA C.**

Response to primary chemotherapy increases rates of breast preservation and correlates with prognosis.

Proc Am Soc Clin Oncol 1994, 13 (abstract 230): 107.

110. **CALAIS G, BERGER C, DESCAMPS P, CHAPET S, BOUGNOUX P.**

Conservative treatment feasibility with induction chemotherapy, surgery, and radiotherapy for patients with breast carcinoma larger than 3 cm.

Cancer 1994, 74 (4):1283–8.

111. **MAC GROGAN G, PALLUD C, SIMONIE LAFONTAINE J.**

Pathological and clinical predictors for response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer.

Mod pathol 1997,16: 162, 39A.

112. **AMAT S, PENAUT-LLORCA F, CURE H.**

Scarff–bloom–Richardson (SBR) grading: a pleiotropic marker of chemosensitivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy.

Int Oncol 2002,20 (4): 791–6.

113. **IAN C SMITH, STEVEN D HEYS, ANDREW WHUTCHEON, PAYEN S.**

Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel (2002).

J Clin Oncol, 20, 6:1456–1466.

An Med Interna.2007 Mar, 24(3):148–149.

114. PIERGA JY, MOURET E, DIERAS V.

Prognostic value of persistent node involvement after neoadjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer.

Br J Cancer, 2000, 83 (11): 1480-7.

115. CHANG J, POWLES TJ, ALLARD DC, ASHLEY SE, CLARK GM, MAKRIS A.

Biologic markers as predictors of clinical outcome from systemic therapy for primary operable breast cancer.

J Clin Oncol, 1999, 17, 3058-3063.

116. BURCOMB RJ, MAKRIS A, RICHMAN P.

Evaluation of ER, PGR, HER2 and Ki67 as predictors of response to adjuvant chemotherapy for operable breast cancer.

ASCO 2001; (Abst 1896).

117. MAC GROGAN G, MAURIAC L, DURAND M.

primary chemotherapy in breast invasive carcinoma: predictive value of the immunohistochemical detection of hormonal receptors, P53, C-erb 2, MIB1, pS2 and GSTpi (1996).

Br J Cancer74 (9): 1458-65.

118. CHEVILLARD S, POUILLARD P, BRUDJORD C, ASSELLAIN B.

Sequentiel assessment of multidrug resistance phenotype and measurement of S phase fraction as predictive markers of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy.

Cancer 1996, 77, 2: 292-99.

---

**119. EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG).**

Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival : an overview of the randomised trials.

Lancet 2005 ; 365 : 1687-717.

**120. DE LAURENTIIS M, CANCELLA G, D'AGOSTINO D, GIULIANO M, GIORDANO A, MONTAGNA E, ET AL.**

Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer : a meta-analysis of randomized trials.

J Clin Oncol 2008 ; 26 : 44-53.

**121. BUCHOLZ TA, GRIFFIN T, MOE RE, ELLIS GK, LIVINGSTONE RB, PELTON J, ET AL.**

Effect of delay in radiation in the combined modality treatment of breast cancer.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;26:23- 35.

**122. BUZDARAU, KAN SW, SMITH TL, AMES F, SINGLETARY A, STROM E, ET AL.**

The order of administration of chemotherapy and radiation and its effect on the local control of operable breast cancer.

Cancer 1993;71: 3680-4.

**123. HARSTELL WF, RECINE DC, GRIEM KL, MURTHY AK.**

Delaying the initiation of intact breast irradiation for patients with lymph node positive breast cancer increases the risk of local recurrence.

Cancer 1995;76: 2497-503.

---

124. **LEONARD CE, WOOD ME, ZHEN B, RANKIN J, WAITZ DA, NORTON L, ET AL.**  
Does administration of chemotherapy before radiotherapy in breast cancer patients treated with conservative surgery negatively impact local control.  
*J Clin Oncol* 1995;13:296–315.
125. **MEEK AG, PARK TL, WEISS TA, BETHUNEWKA.**  
Effect of delayed radiation therapy on local control in breast conservation therapy.  
*Radiology* 1996;3:615–9.
126. **SCHINZINGER A.**  
Ueber carcinoma mammae.  
*Verh. Dtsch. Ges. Chir.* 1889;18:28–9.
127. **BEATSON O.**  
On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases.  
*Lancet*. 1896;2:104–7.
128. **EARLY BREAST CANCER TRIALIST COLLABORATIVE GROUP.**  
Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 year survival an overview of the randomized trials.  
*Lancet*. 2005;356:1687–1717.
129. **GOLDHIRSCH A, WOOD WC, GELBER RD, ET AL.**  
Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007.  
*Ann Oncol*. 2007;18:1133–44.
-

**130. WINER EP, HUDIS C, BURSTEIN HJ, ET AL.**

American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for menopausal breast cancer. Status Report 2004.

J Clin Oncol. 2005;23:619-29.

**131. OGSTON KN, MILLER ID, PAYNE S, ET AL.**

A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy : prognostic significance and survival.

Breast 2003 ; 12 : 320-7.

**132. CHEVALIER B, ROCHE H, OLIVIER JP, ET AL.**

Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy, results in a high histologic response rate.

Am J Clin Oncol 1993 ; 16 : 223-8.

**133. CAMPONE M, KERBRAT P, ROCHE H ET AL.**

Perspective d'avenir. De la recherche fondamentale au développement de nouvelles thérapeutiques visant à inhiber les différentes étapes de la transduction du signal : application au cancer du sein.

Bulletin de cancer 2003, Vol 90, 10, 851-64.

**134. GROHEUX D, HINDIE E, ESPIE M ET AL.**

Intérêts et perspectives de la TEP-TDM en sénologie : revue de la littérature

Bulletin de cancer 2007, Vol 94, 7, 658-68.

**135. BONDIAU PY, LALLEMENT M A, BAHADORAN P ,ET AL.**

CyberKnife® et chimiothérapie néoadjuvante pour les tumeurs du sein localement évoluées : résultats préliminaires.

Cancer Radiother (2009); 6: 1278–3218.