

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACR : American college of Radiology

AC :Adriamycine ; Cyclophosphamide

ADN :Acide désoxyribonucléique

AMF :Autocrine motility factor

BRCA : Breast cancer antigene

CA : Cancer antigène

CAM :Complementary and alternative medecine

CCI : Carcinome canalaire infiltrant

CIC : Carcinome intra canalaire

CLI : Carcinome lobulaire infiltrant

CMF : Cyclophosphamide ; Méthotrexate ; 5 fluoro-uracile

CSF : Colonystimulating factor

DCDME : décédée avec maladie évolutive

EC :Epirubicine ; Cyclophosphamide

EGF :Epidermal growth factor

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

FAC : 5 fluoro-uracile ; Adriamycine ; Cyclophosphamide

FEC : 5 fluoro-uracile ; Epirubicine ; Cyclophosphamide

FGF :Fibroblast growth factor

FU :Fluoro-uracile

GM-CSF :Granulocyte Macrophage colony stimulating factor

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

IL : interleukine

ILF :insulin-like growth factor

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

LDH :Lactate déshydrogénase

LIN : Lobular Intraepithelial neoplasia

LHRH :Luteinizing Hormone-Releasing Hormone

MC :Métastase cérébrale

MCA : mastectomie plus curage axillaire

NK :Natural killer

OMS : Organisation mondiale de la santé

PAL : Phosphatase alcaline

PAM : Plaque aréolo-mamelonnaire

PDGF : platelet-derived growth factor

PDVAME : Perdu de vue avec maladie évolutive

PDVSME : Perdu de vue sans maladie évolutive

RE : Récepteurs à l'estrogène

RH : Récepteurs hormonaux

RP : Récepteurs à la progestérone

SAM :substrat adhésive molecule

SBR :Scarff ; Bloom et Richardson

SG : survie globale

SOR : Standard, Option et Recommandation

TGF : Transforming Growth Factor

TIMP :Tissue Inhibitor of Metalloproteinases

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

VAME : Vivant avec maladie évolutive

VEGF : Vascular Epithelial Growth Factor

VSME : Vivant sans maladie évolutive

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : Coupe sagittale du sein passant par le mamelon.	6
Figure 2 : Les artères du sein	8
Figure 3 : Les veines du sein	9
Figure 4 : Les lymphatiques du sein et du creux axillaire.....	11
Figure 5 : Incidence et mortalité du sein estimée par groupe d'âge.....	14
Figure 6 : Mammographie montrant une opacité stellaire (A),des microcalcifications (B).	20
Figure 7 : Echographie mammaire montrant un cancer du sein	21
Figure 8 : IRM mammaire montrant un cancer du sein	22
Figure 9 : Image galactophorique d'un cancer du sein	22
Figure 10 : Répartition des malades par tranche d'âge de 10 ans.....	66
Figure 11 : Répartition des malades selon la période d'activité génitale.....	68
Figure 12 : Répartition de la taille clinique des tumeurs.	68
Figure 13 : Répartition des malades en fonction des stades.....	71
Figure 14 : Répartition de l'état des marges d'exérèse chirurgicale.....	73
Figure 15 : Répartition des patientes en fonction de l'envahissement ganglionnaire.	74
Figure 16 : Répartition des malades selon le grade SBR.	74
Figure 17 : Répartition des malades en fonction de la réalisation d'une radiothérapie	76
Figure 18 : Répartition des malades en fonction de la survenue d'une récidive.	78
Figure 19 : Répartition des malades en fonction des localisations métastatiques.	79
Figure 20 : Devenir des patientes.....	81

Figure 21 : Courbe de survie globale. 81

Figure 22: Courbe de la moyenne de survie en fonction des localisations métastatiques. 82

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I : Classification ACR.....	20
TABLEAU II : Classification histologique des cancers du sein.....	24
TABLEAU III : Grade SBR modifié par Elston et Ellis	26
TABLEAU IV : Classification TNM 6e édition	37
TABLEAU V : Classification par stade	40
TABLEAU VI : Cancer du sein : les principaux médicaments utilisés en chimiothérapie	50
TABLEAU VII : Répartition des malades selon la parité	67
TABLEAU VIII : Répartition de différentes classes d'ACR	69
TABLEAU IX : Répartition des différents types histologiques préopératoires	70
TABLEAU X : Répartition des différents types histologiques postopératoires	72
TABLEAU XI : Répartition des différents types de protocoles de la chimiothérapie	77
TABLEAU XII : Répartition des différentes stratégies thérapeutiques des métastases	80

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
I-Rappel anatomique	5
I-1/ Anatomie descriptive	5
I-2/ La vascularisation sanguine.....	7
I-3/ Lymphatiques	10
I-4/ Les nerfs.....	12
II/ Epidémiologie.....	12
II-1/ Epidémiologie descriptive.....	12
II-2/ Epidémiologie analytique.....	15
III/ Aspects cliniques	18
III-1/ Diagnostic des cancers du sein	18
III-1-1/ Les arguments d'appoint	18
III-1-2/ Les arguments de certitude	23
IV-Bilan d'extension et classification	27
IV-1- L'extension du cancer du sein	28
IV-1-1- Les voies de la dissémination métastatique	28
IV-1-2- Mécanisme du processus métastatique	30
IV-1-3-Les principales localisations métastatiques	35
IV-1-3-1-Localisations pulmonaires	35
IV-1-3-2-Localisations osseuses	35
IV-1-3-3-Localisations cérébrales.....	36
IV-1-3-4-Localisations hépatiques	36
IV-1-3-5-Autres.....	37
IV-2/ Classification	37
IV-3/ Facteurs pronostiques	41
V/ Traitement	46

V-1/ Les buts	46
V-2/ Les moyens thérapeutiques	46
V-2-1/ La chirurgie.....	46
V-2-2/ La chimiothérapie	49
V-2-3/ La radiothérapie.....	52
V-2-4/ L'hormonothérapie	54
V-2-5/ Les thérapies ciblées	55
V-3/ Les indications thérapeutiques.....	55
VII/ La surveillance après traitement	58
VII/ Résultats du traitement	58

DEUXIÈME PARTIE : NOTRE ETUDE

I / MATERIEL ET METHODES	61
I-1/ Cadre d'étude.....	61
I-2/ Objectif de l'étude	62
I-3/ Population cible	62
I-3-1/ Critères d'inclusion	62
I-3-2/ Critères de non inclusion.....	62
I-3-3/ Population de l'étude.....	62
I-4/ Paramètres étudiés	62
I-5/ Recueil et analyses des données	63
I-5-1/ Méthodes de recueil	63
I-5-2/ Méthodes d'analyse.....	64
I-6/ Les limites méthodologiques	65
II/ RESULTATS	65
II-1/ Epidémiologie	65
II-1-1/ Fréquence.....	65
II-1-2/ Age	65
II-2/ Antécédents gynécologiques	66

II-2-1/ L'âge des premières règles	66
II-2-2/ La parité	66
II-2-3/ La contraception hormonale	67
II-2-4/ La ménopause	67
II-3/ Diagnostic	68
II-3-1/ Données cliniques	68
II-3-1-1/ Siège de la tumeur	68
II-3-1-2/ Taille de la tumeur	68
II-3-1-3/ Adénopathies	69
II-3-2/ Données paracliniques	69
II-3-2-1/ La mammographie	69
II-3-2-2/L'examen anatomopathologique préopératoire.....	69
II-3-2-3/Le bilan d'extension	70
II-4/ Classification par Stade.....	71
II-5/ Traitement	71
II-5-1/ La chirurgie	71
II-5-1-1/L'examen anatomopathologique postopératoire	72
II-5-2/ La radiothérapie postopératoire	75
II-5-3/ La chimiothérapie	76
II-5-4/ L'hormonothérapie	78
II-6/ les Récidives.....	78
II-7/ Localisations et traitement des métastases.....	79
II-8/ Le devenir	80
II-9/ La survie	81
II-9-1/ La survie globale.....	81
II-9-2/la moyenne de survie en fonction des localisations métastatiques.....	82
III/Discussion	83
III-1/ Epidémiologie	84
III-1-1/ La Fréquence	84

III-1-2/ L'âge au diagnostic.....	84
III-2/ Antécédents gynécologiques	85
III-2-1/L'âge des premières règles et de la ménopause	85
III-2-2/ La parité	85
III-2-3/ La contraception hormonale	86
III-3/ Les aspects cliniques et anatomopathologiques	86
III-3-1/ La taille tumorale.....	86
III-3-2/ L'envahissement ganglionnaire.....	87
III-3-3/ Les types histologiques.....	88
III-3-4/ Le grade SBR	88
III-3-5/ Le statut des marges d'exérèse chirurgicale	89
III-4/ Les aspects thérapeutiques.....	89
III-4-1/ Le traitement chirurgical	89
III-4-2/ La radiothérapie postopératoire.....	90
III-4-3/ La chimiothérapie	90
III-4-4/ L'hormonothérapie	91
III-5/ Les Récidives	91
III-6/ Localisations métastatiques	92
III-7/Traitement des métastases	95
III-8/Survie	95
CONCLUSION.....	98
RÉFÉRENCES	103
ANNEXES	

INTRODUCTION

Le cancer du sein est l'ensemble des néoformations malignes primitives développées aux dépens des différents constituants du sein.

Il est le cancer de la femme le plus fréquent au monde, estimé à 22 % de l'ensemble des cancers féminins. La mortalité est d'environ 400000 femmes par an dans le monde soit près de 14 % des cas de décès dus aux cancers féminins [4, 6,101].

Longtemps considéré, comme une maladie locorégionale, le cancer du sein a été traité pendant de nombreuses années par une mastectomie. Cependant son traitement a beaucoup évolué durant ces quarante dernières années. Cette évolution est due aux progrès des thérapeutiques médicales dans la réduction de la taille tumorale, ainsi que l'efficacité de la mammographie dans le dépistage et le diagnostic précoce des lésions de petites tailles et celle de la radiothérapie dans la stérilisation de petits foyers de cellules tumorales [62,101].

La dissémination métastatique est le processus qui amène une ou des cellules tumorales présentes dans une tumeur primitive solide connue ou méconnue à migrer, à s'implanter et à proliférer dans un organe distant pour former des tumeurs secondaires [1,7].

Tous les cancers infiltrant sont susceptibles de donner des métastases avec des fréquences et des délais variables. L'acquisition des potentialités métastatiques par les cellules tumorales nécessite des modifications phénotypiques concernant les interactions entre les cellules elles mêmes ou entre les cellules et le microenvironnement stromal [1,7].

La compréhension des mécanismes de cette étape du développement de la maladie orchestrés par des régulations et/ou des dérégulations cellulaires permettra dans un avenir proche la caractérisation de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement et la prévention des métastases [1,7].

De nombreuses études ont été réalisées à l’Institut du Cancer de Dakar dans le domaine du cancer du sein sur les aspects épidémiologiques et thérapeutiques. Cependant, aucune étude n’a été menée sur les métastases de cancer du sein.

Ainsi dans cette étude rétrospective, nous avons colligé tous les cancers du sein qui ont présenté des métastases à l’Institut du Cancer de l’Hôpital Aristide Le Dantec entre 2000 et 2009.

L’objectif de cette étude est de :

- décrire le profil épidémiologique des malades et les aspects diagnostics ,
- d’évaluer la stratégie thérapeutique et la survie des malades.

PREMIERE PARTIE

I/RAPPEL ANATOMIQUE

I-1/ Anatomie descriptive

Organe paire et globuleux, le sein est une glande cutanée sudoripare spécialisée d'origine ectodermique situé en avant et en haut du thorax[figure 1]. La glande mammaire, constituée de tissu glandulaire épithérial, conjonctif, et adipeux, est située en avant du muscle grand pectoral. Sa morphologie est variable suivant le sexe et la vie génitale. Sa base s'étend du bord inférieur de la deuxième côte jusqu'au sixième cartilage costal et transversalement, du bord externe du sternum à la ligne axillaire antérieure [52, 56,86].

La glande mammaire est entourée par les deux feuillets du fascia superficialis qui englobe les structures graisseuses conjonctives et glandulaires. Elle est formée par la conjonction de 15 à 20 glandes indépendantes ou lobes glandulaires. Chaque lobe se termine par son canal galactophore qui s'abouche au sommet du mamelon c'est le sinus lactifère. Elle comporte à son sommet la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) composée de l'aréole et du mamelon [52,118].

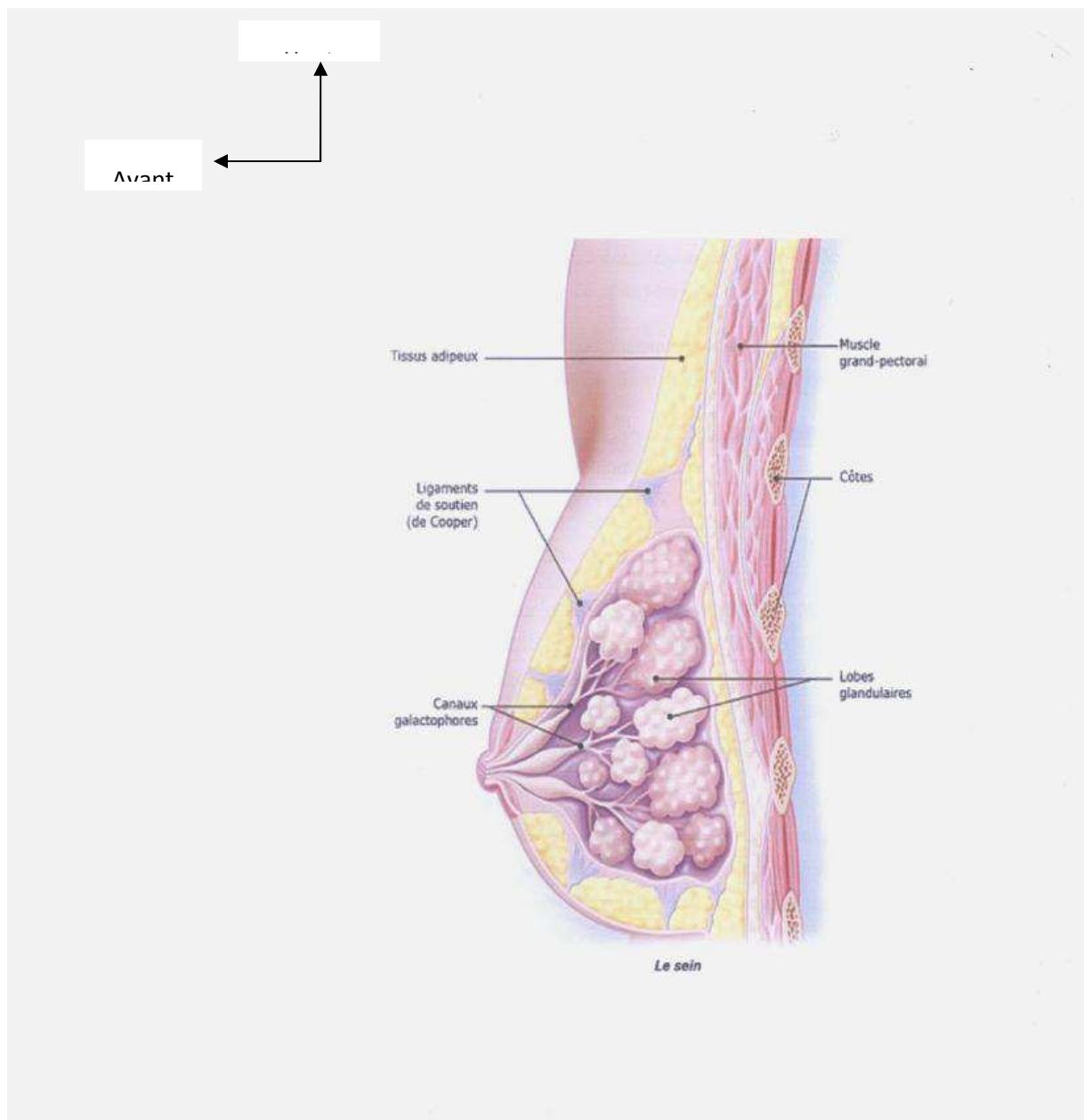


Figure 1 : Coupe sagittale du sein passant par le mamelon (vue latérale interne) [56].

I-2/ La vascularisation sanguine

Elle est associée à la vascularisation cutanée. Il existe trois réseaux vasculaires :

- un réseau antérieur cutanéoglandulaire, composé du réseau sous dermique, très richement anastomosé plus dense à proximité de la PAM et un réseau préglandulaire à la surface de la glande. Ils communiquent par les crêtes de Duret ,
- un réseau rétroglandulaire situé à la face profonde de la glande ,
- un réseau anastomotique intraglandulaire qui assure la distribution du réseau antérieur.

Ces trois réseaux sont alimentés par deux pédicules principaux : les branches de l'artère mammaire externe et les branches perforantes intercostales de l'artère mammaire interne et trois pédicules accessoires :

- un pédicule supérieur venant de l'artère acromiothoracique ,
- un pédicule postérieur ,
- un pédicule inférieur provenant des artères intercostales et de la mammaire interne.

Chaque pédicule peut assurer à lui seul la vascularisation de la glande en fonction des variations anatomiques ou des interventions chirurgicales.

La vascularisation de la PAM est double et se fait à partir d'un réseau profond en suivant les canaux galactophores et d'un réseau superficiel sous dermique. Un seul de ces réseaux peut vasculariser l'aréole [52 ,56 ,86].

La figure 2 représente les artères du sein.

Le drainage veineux est avalvulé et se fait aussi par trois réseaux : superficiel, profond et anastomotique [figure 3].

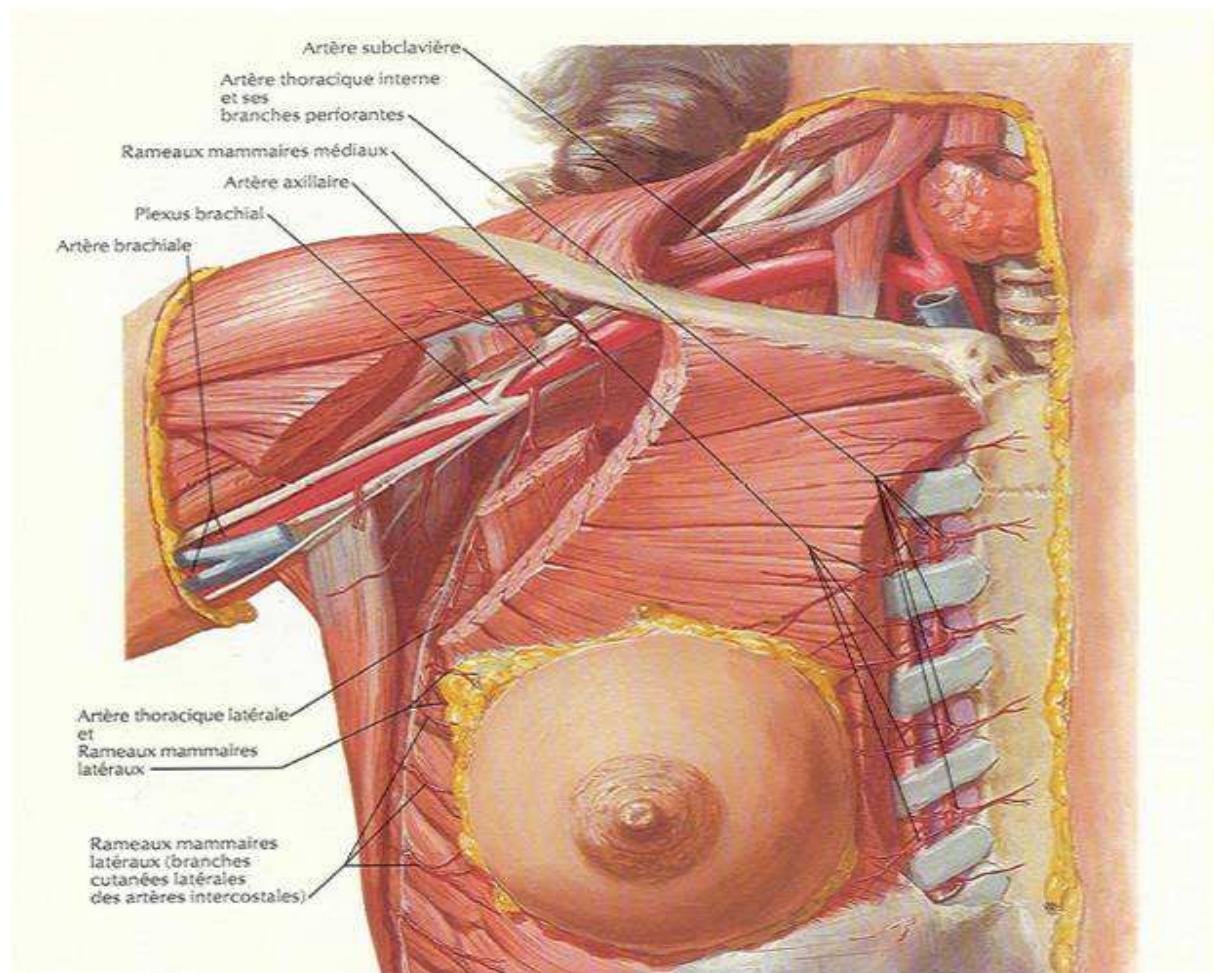
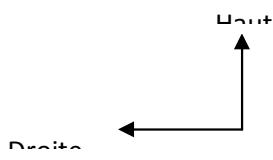
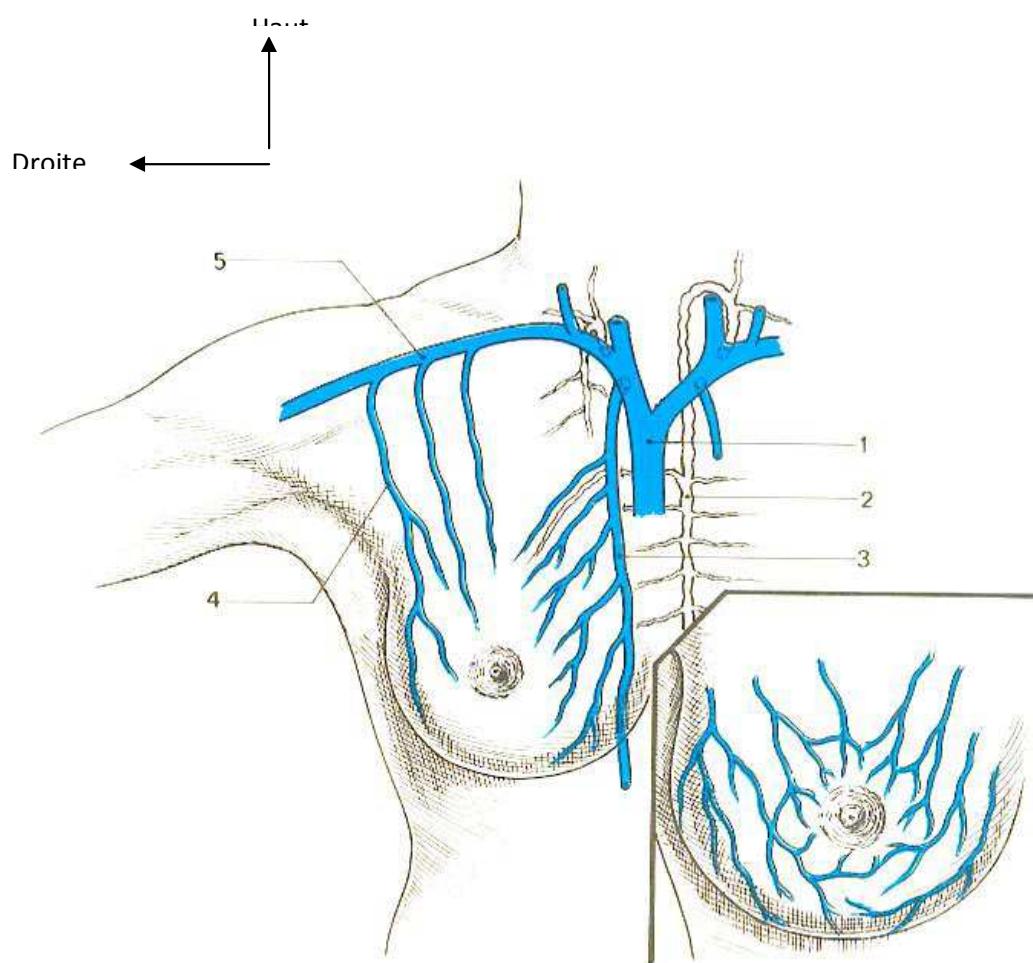


Figure 2 : Les artères du sein (vue de face) [86].



1 : veine cave supérieur 2 : canal thoracique 3 : veine thoracique interne 4 : veine thoracique latérale 5 : veine axillaire.

Figure 3 : Les veines du sein (vue de face) [56].

I-3/ LYMPHATIQUES

Les lymphatiques du sein sont divisés en lymphatique cutané et glandulaire [52,86,118].

I-3-1/Les lymphatiques cutanés

Les lymphatiques cutanés forment un réseau dense au niveau du mamelon et de l'aréole. Les canaux se dirigent en convergeant depuis la ligne médiane et la partie antéro-inférieure du thorax vers l'aisselle. Il existe trois voies secondaires par leur volume mais d'importance pratique considérable en cas de cancer ayant envahi la peau : la voie sus-claviculaire passant en avant de la clavicule, la voie mammaire interne, la voie vers le sein opposé [79 ,115 ,118].

I-3-2 / Les lymphatiques glandulaires

Les collecteurs nés de la glande mammaire suivent pour se rendre aux ganglions axillaires 3 voies : l'une principale et les deux autres trans-pectorale et rétro-pectorale [56 ,79 ,115].

Les collecteurs drainant la moitié inférieure de la glande, longent les vaisseaux mammaires internes, traversent le muscle grand pectoral puis les espaces intercostaux 2, 3, 5 et surtout le 4^è pour gagner la chaîne mammaire interne placée contre la face endothoracique des cartilages costaux. La chaîne mammaire interne s'ouvre dans la veine sous-clavière à droite et dans le canal thoracique à gauche.

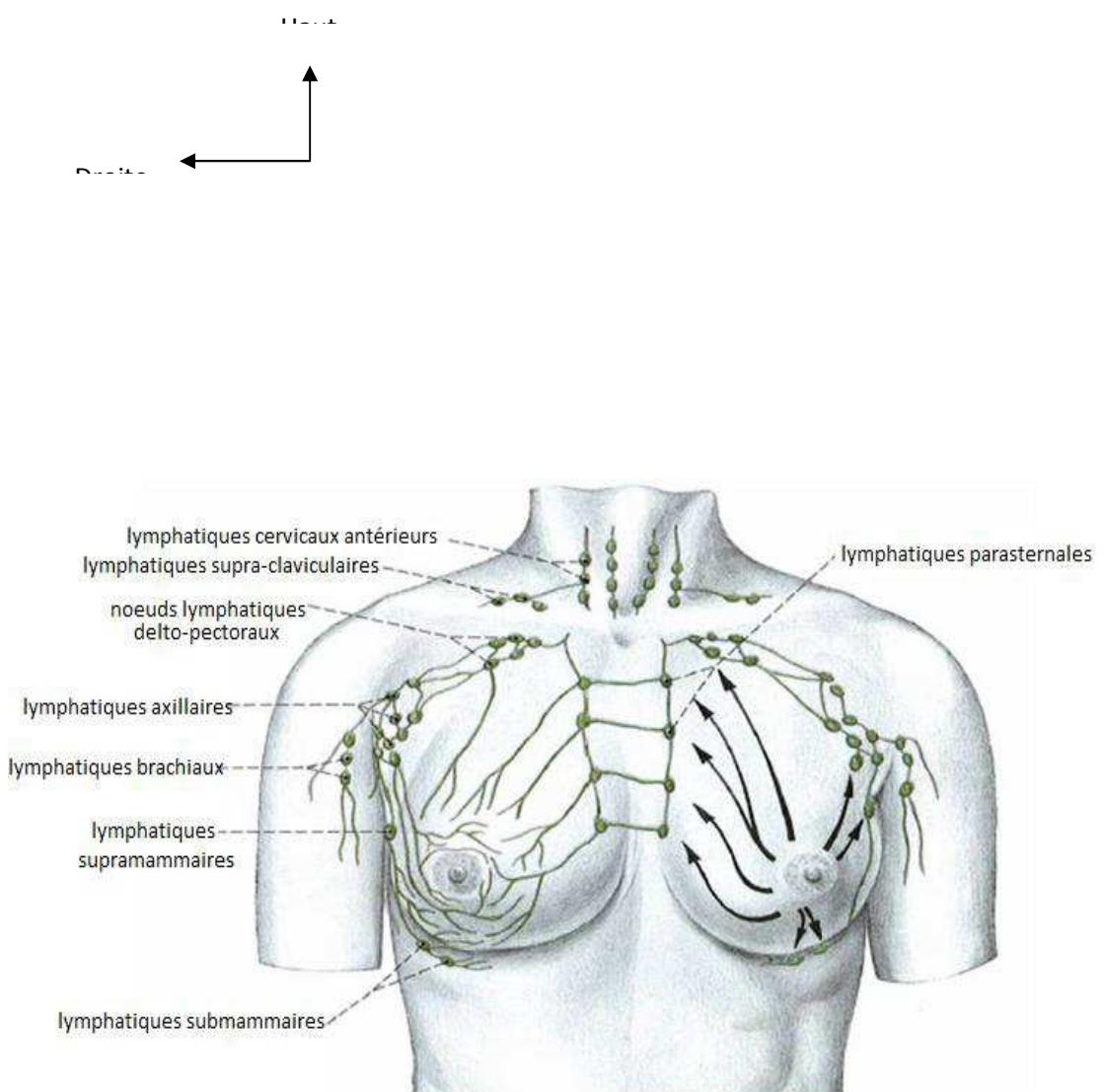


Figure 4 : Les lymphatiques du sein et du creux axillaire (vue de face) [56].

I-4/ LES NERFS

Le sein est innervé par trois groupes de nerfs qui convergent vers la plaque aréolo-mamelonnaire : antérieur, latéral et supérieur [52 ,56,86].

I-4-1/ le groupe antérieur

Le groupe antérieur comprend les branches cutanées antérieures des 2^e,3^e,4^e,5^e nerfs intercostaux.

I-4-2/ le groupe latéral

Le groupe latéral provient des rameaux cutanés latéraux des 4^e et 5^e nerfs intercostaux.

I-4-3/ le groupe supérieur

Le groupe supérieur provient de la branche sus-claviculaire du plexus cervical superficiel.

La peau de la région mammaire correspond aux dermatomes T2, T3, T4 et T5, le mamelon et l'aréole correspondent à T4.

II/ EPIDEMIOLOGIE

II-1 Epidémiologie descriptive

- Incidence**

Le cancer du sein est un problème majeur de santé publique partout dans le monde [9,20,85,117].

C'est le cancer de la femme le plus fréquent avec une incidence annuelle de plus d'un million de cas par an à l'échelle mondiale. Il représente 22 % de l'ensemble des cancers féminins [5,9,63,99 ,117]. On estime qu'une femme sur 11 développera un cancer du sein au cours de sa vie [9,17,85].

Une étude réalisée au Bénin au centre national universitaire de Cotonou durant

la période de 1986 à 1988 montre que le cancer du sein occupe la première place des cancers féminins et en second place de l'ensemble des cancers après le cancer primitif du foie [128]. En Côte d'Ivoire Echimane et Agate [40] retrouvaient une fréquence de 25,72% des cancers du sein ce qui le place en premier position devant le cancer du col 24%. Bayo et al [15] retrouvent au Mali au cours d'une étude faite entre 1986 à 1987 une fréquence de 20,1% des cancers du sein dominant tous les cancers.

Il est en deuxième rang des cancers féminins à l'institut de cancer de Dakar (42 %), de même qu'en Afrique subsaharienne [35].

L'incidence annuelle régulièrement croissante (1,5% par an) est estimée à environ 80 pour 100000 femmes [9]. Cependant une baisse brutale est observée aux Etats Unis depuis 2003 estimée à 14000 cas de moins [9,17,117].

Le cancer du sein est rare chez l'homme, il représente moins de 1 % des cas [117].

- **Age de survenue**

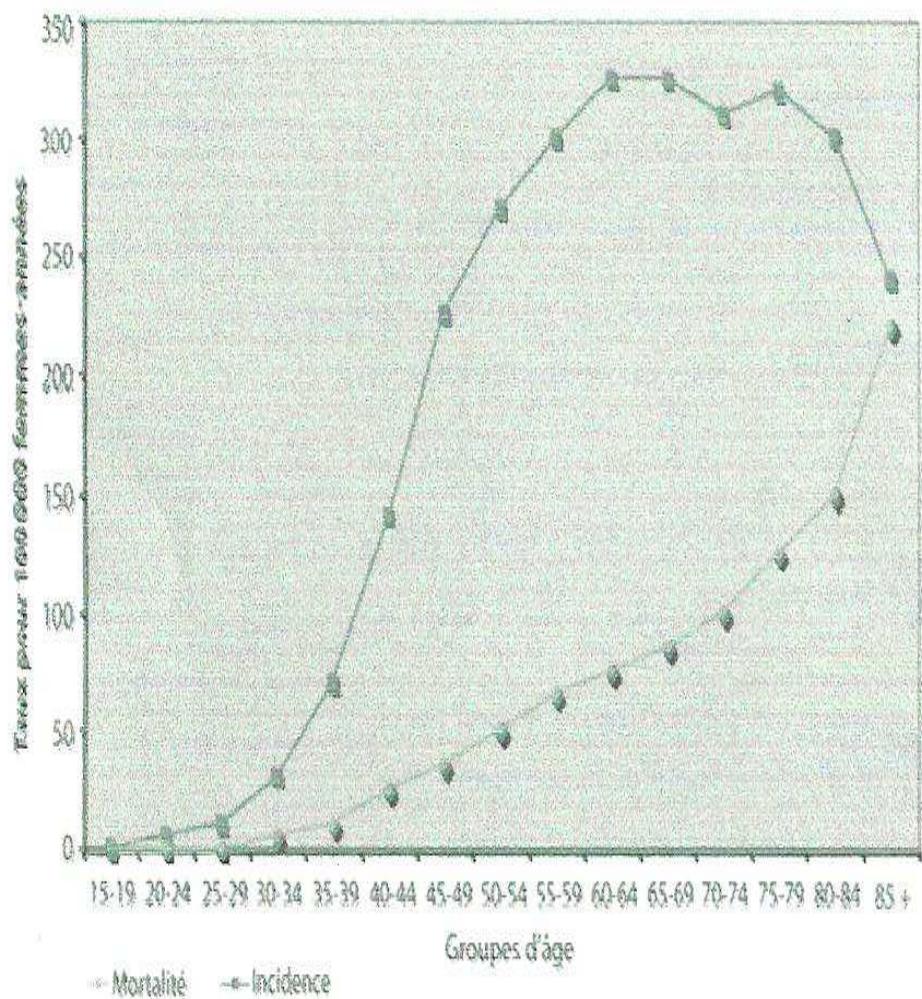
Il touche de façon préférentielle les femmes de moins de 60 ans, avec un pic de fréquence observé vers l'âge de 50 ans [89]. Il est très rare avant 30 ans et le risque augmente avec l'âge [9,122]. L'incidence par tranche d'âge augmente progressivement à partir de 35 ans aboutissant à un plateau à partir de 50-60 ans (figure 5) [122]. L'âge moyen au diagnostic est de 55 ans et 60 % des patientes ont entre 45 et 75 ans [9,122].

Au Sénégal et dans la sous région, l'âge moyen de survenue est d'environ 47,6 ans relativement plus jeune qu'en Europe [35].

- **La mortalité**

Le cancer du sein conduit à la mort de 400.000 femmes par an dans le monde soit près de 14 % des cas de décès dus aux cancers féminins [9,17,20,117]. Dans la plupart des pays industrialisés, il constitue la première cause de

mortalité par cancer chez les femmes sauf récemment aux Etats unis et au Royaume Unis où il est dominé par le cancer du poumon [117]. Le taux de mortalité augmente avec l'âge (figure 5) [20,85,122]. Le taux de mortalité diffère en fonction des pays, cependant la mortalité a diminué dans certains pays développés comme aux Etats Unis (5 %) et au Royaume Unis (10 %) entre 1985 et 2000 [117]. La réduction du taux de mortalité est due aux progrès dans le



dépistage et le traitement [9,117].

Figure 5 : Incidence et mortalité du cancer du sein estimé par groupe d'âge [122].

II-2/ Epidémiologie analytique

II-2-1 Les facteurs génétiques

Le risque de survenue de cancer du sein est deux à trois fois plus élevé si un collatéral de premier degré a déjà eu un cancer, si la maladie s'est déclarée de façon plus précoce chez la parente et le nombre de cancers observés dans la famille [13,53]. Cette augmentation du risque associée au risque de survenue de cancers bilatéraux et de survenue précoce des tumeurs, suggère, l'existence d'un gène responsable. Deux gènes sont identifiés Breast Cancer Antigene 1 et 2 (BRCA1 et BRCA2). Le risque de survenu est estimé à 65% pour BRCA1 et 45% pour BRCA2 à 70 ans en cas de mutation [13,89]. Le risque de développer un cancer du sein est plus élevé en cas de mutation du gène BRCA1 qu'en cas de mutation du gène BRCA2 [13]. Les facteurs génétiques représentent 5% des cancers du sein.

II-2-2 L'âge des premières règles

Le risque augmente avec la précocité de la survenue des premières règles [89,117]. Le seuil de risque du cancer du sein en fonction de l'âge des ménarches est de 12 ans [9].

Chaque année, de retard dans l'installation des premières règles s'associe à une réduction de 5 % du risque. Une longue vie génitale accroît le risque de survenue de cancer du sein [9,89,117].

II-2-2 L'âge de la ménopause

Le risque augmente avec l'âge de survenue de la ménopause. Le retard dans l'installation de la ménopause s'associe à une augmentation de 3 à 4 % du risque [9]. La survenue précoce des ménarches et une ménopause tardive augmentent le nombre du cycle ovulatoire de la femme et conduisent à une augmentation du taux d'œstrogène et de progestérone. Brinton L A et al [21] rapportent que les

femmes qui ont une ménopause après 55 ans ont un risque de cancer du sein de 25 % par rapport aux femmes ménopausées avant 47 ans.

II-2-3/ L'âge à la première grossesse

Le risque de cancer du sein diminue lorsque la première grossesse survient avant 30 ans et est accru si elle survient après 35 ans [9]. Les femmes ayant eu leur première grossesse après 35 ans présentent un risque relatif de 1,5 par rapport à celles qui ont eu leur première grossesse avant 20 ans et de 1,2 par rapport aux femmes nullipares [45].

II-2-4/ Parité

La parité, plutôt à un âge jeune, semble aussi avoir un effet protecteur [9,30,117]. La méta-analyse du collaborative group hormonal factor in breast cancer portant sur 47 facteurs épidémiologiques incluant 50302 femmes atteintes de cancer du sein et 96973 femmes sans maladie montrent que chaque naissance réduit le risque de cancer du sein d'environ 7% [30].

II-2-5/ Allaitement

Les effets protecteurs varient selon la durée de l'allaitement [9]. Il y'a une diminution du risque en fonction de la durée de l'allaitement, chaque année réduisant en moyenne le risque de 8% [111].

II-2-6/ Contraception hormonale

Une utilisation à long terme des contraceptifs oraux est associée à une augmentation du risque de cancer du sein dans la population générale mais apparaît minime et de courte durée [9,89]. La méta-analyse du Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer [29] regroupant 54 études épidémiologiques, retrouvent dix ans après l'arrêt de la prise un risque relatif de 1,24 ; une augmentation du risque lorsque le début de la prise s'était fait avant l'âge de 20 ans. Cependant ce risque chute dès l'arrêt de la consommation [9,29].

II-2-7/ Traitement hormonal substitutif de la ménopause

L'étude du WHI (Women Health Initiative) retrouve une augmentation du risque de 26% au delà de 5,2 années d'utilisation d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause de type combiné [9,117]. Cependant la littérature est controversée, Sellers et al dans une étude portant sur 41837 femmes ne retrouvent aucun effet du traitement hormonal substitutif sur le risque de cancer du sein [116].

II-2-8/ Facteurs alimentaires et le mode de vie

- **Alcool** : il existe une relation dose-dépendante entre la consommation d'alcool et le risque de cancer du sein. Ce risque augmente d'environ 7% par absorption de 10g d'alcool par jour [9,117].
- **Tabac** : une seule étude a montré une augmentation significative du risque de cancer du sein chez les fumeuses qui avaient commencé à fumer 5 ans avant leur première grossesse ou qui avaient fumé longtemps et beaucoup [107]. Le lien est très discuté car la méta-analyse du Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer montre très peu voire aucun effet sur le risque de cancer du sein [30].
- **La consommation de graisses saturées** : elle semble accroître le risque de cancer du sein tandis que celle d'origine végétale le diminuerait [9,117].
- **Fibres et vitamines** : les résultats des études sont en général en faveur d'un effet protecteur de la consommation de fruits, légumes, vitamines (A et C) [9,58].
- **Obésité** : l'obésité abdominale augmente le risque de cancer du sein chez la femme ménopausée [9,117].
- **Activité physique** : la grande majorité des études retrouvent une diminution du risque chez les femmes ayant une activité physique même

après la ménopause, sans tenir compte du type d'activité ou de son intensité [9,117].

- **Radiations ionisantes** : il a été mis en évidence chez des patientes suivies par radioscopie pour une tuberculose, ainsi que chez celles traitées pour une maladie de Hodgkin. Leur rôle est plus marqué si elles ont été administrées dans l'enfance ou durant l'adolescence [9,117].

III/ ASPECT CLINIQUE

III-1/ Diagnostic des cancers du sein

La précocité du diagnostic est très importante pour l'amélioration du pronostic des cancers du sein et la possibilité d'un traitement conservateur.

III-1-1/ Les arguments d'appoints

III-1-1-1/Clinique

III-1-1-1-1/Les circonstances de découvertes

Les circonstances de découvertes sont nombreuses.

- une découverte à l'autopalpation d'un nodule du sein indolore, ou d'adénopathies axillaires,
- mastodynies,
- écoulement mamelonnaire,
- une inflammation cutanée du sein,
- abcès mammaire,
- une anomalie mammographique dans le cadre du dépistage,
- une métastase ganglionnaire, osseuse ou viscérale révélatrice [112 ,127].

III-1-1-1-2/ les signes cliniques

L'examen clinique peut retrouver :

- Une rétraction cutanée ou fossette : c'est une dépression cupuliforme de la peau au niveau du sein,
- Une rétraction du mamelon : dans les tumeurs rétro mamelonnaires,
- Le signe de « la peau d'orange » il se traduit par des pores et des follicules pileux plus prononcés,
- Une tuméfaction dure, irrégulière, indolore dont on précisera le siège ; parfois cette tuméfaction est adhérente à la peau et au muscle sous-jacent que l'on met en tension par la manœuvre de l'adduction contrariée de Tillaux : le médecin s'oppose à l'adduction du bras de la malade ; il pince alors la tuméfaction à pleine main et essaye de la mobiliser, la mobilité est diminuée ou abolie,
- La palpation des aires ganglionnaires axillaires et sus claviculaires recherche des adénopathies dont on précisera les caractères.

III-1-1-2/ Les examens complémentaires

III-1-1-2-1/ La Mammographie analogique

Elle est bilatérale et comparative avec des clichés de face, de profil et des prolongements axillaires [85,127]. Les images mammographiques suspectes sont : les microcalcifications, les opacités spiculaires, les effets stellaires sans centre dense, les distorsions de l'architecture mammaire et les asymétries et hyperdensités focalisées [85,88,127].

Une classification décrit les anomalies observées en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique : c'est la classification American College of Radiology (ACR).TableauI [127].

Tableau I : Classification ACR [127]

CLASSES	CONCLUSIONS
ACR0	Des investigations complémentaires sont nécessaires
ACR1	Mammographie normale
ACR2	Il existe des anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire
ACR3	Il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée
ACR4	Il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique
ACR5	Il existe une anomalie évocatrice de cancer

III-1-1-2-2 La mammographie numérique

Elle apporte une imagerie de qualité plus constante que la mammographie analogique, tout particulièrement en ce qui concerne les seins denses ou avec prothèse. Figure 6 [105].

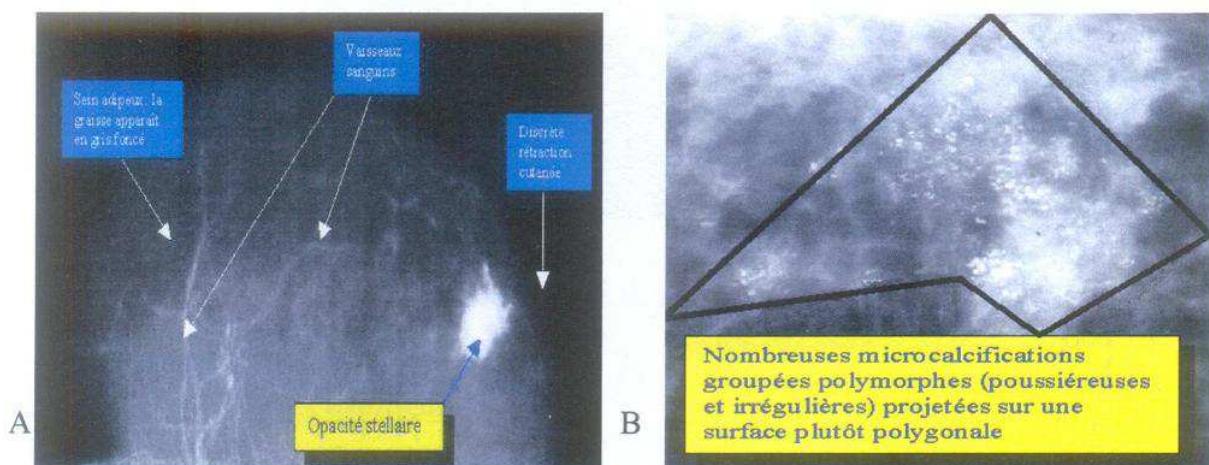


Figure 6: Mammographie montrant une opacité stellaire (A), montrant des micro-calcifications (B) [105].

III-1-1-2-3/Echographie mammaire

Elle permet une meilleure définition dans les seins denses des femmes jeunes et les lésions du prolongement axillaire. Figure 7 [105].

L'image échographique maligne typique est celle d'une masse hypoéchogène, hétérogène, solide, à cône d'ombre postérieur, non compressible, à contours irréguliers et présentant des dimensions antéropostérieures supérieures à ses dimensions transversales [88,112].



Image hypoéchogène , à contours irréguliers

Figure 7 : Echographie mammaire montrant un cancer du sein [105].

III-1-1-2-4 La tomodensitométrie

Elle permet d'obtenir une étude en 3D du sein grâce à de multiples coupes millimétriques, ce qui permet de s'affranchir des superpositions tissulaires.

Elle est moins sensible que l'IRM [105,127].

III-1-1-2-5/L'imagerie par résonnance magnétique

L'IRM présente aujourd'hui un grand intérêt dans le diagnostic des cancers du sein mais reste en deuxième intention, lorsque le trépied classique clinique, mammographie, échographie est moins performant [89,105,127].

Sa valeur prédictive négative est excellente : l'absence de rehaussement du signal une minute après injection de gadolinium élimine quasi totalement le diagnostic de malignité [105,127] Figure 8 [105].

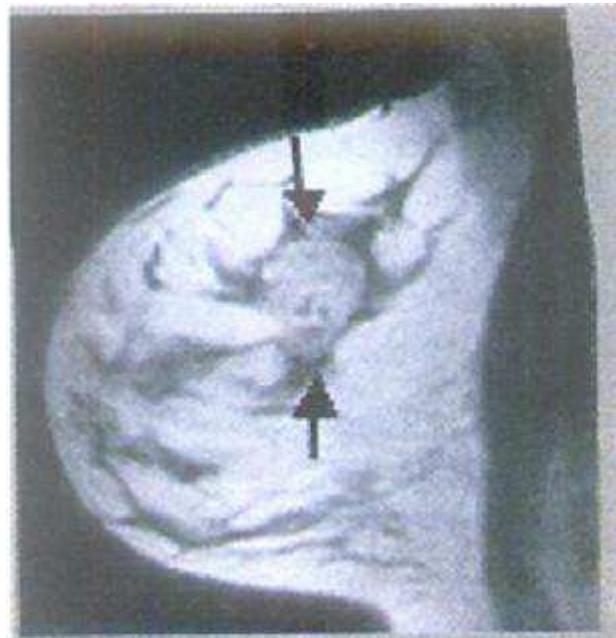


Figure 8 : L'IRM mammaire montant un cancer du sein [105].

III-1-1-2-4/La galactographie

Elle est indiquée devant tout écoulement mamelonnaire spontané ou provoqué. Elle est de plus en plus remplacée par l'IRM [127].

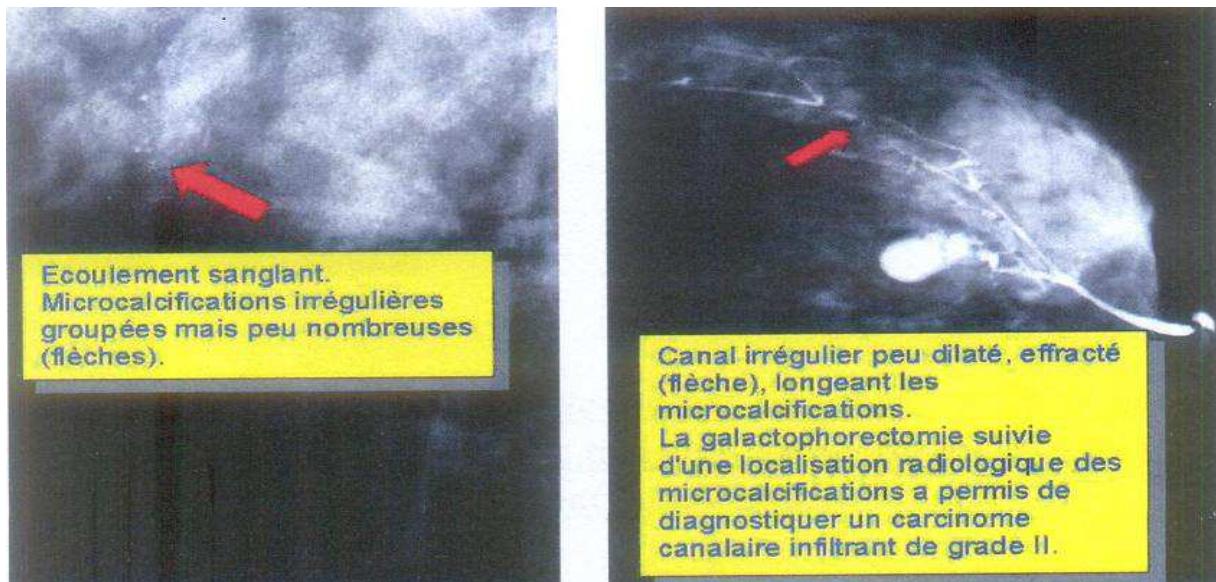


Figure 9 : Image galactophorique d'un cancer du sein [105].

III-1-1-2-6/ l'élastographie

Son but est de produire une cartographie relative à l'élasticité des tissus examinés et détecte ainsi les différences de rigidité dans le tissu mammaire [105,127].

III-1-2/ les arguments de certitude : examen anatomo-pathologique

La preuve définitive de la malignité ne peut être acquise que par l'examen anatomo-pathologique [101,127].

III-1-2-1 : L'examen cytologique

Le diagnostic de malignité peut être affirmé sur un prélèvement cytologique obtenu par ponction à l'aiguille fine d'une lésion mammaire. Toutefois, l'examen cytologique ne permet pas de préciser le caractère *in situ* ou infiltrant d'une prolifération maligne ; de plus le prélèvement cytologique ne ramène pas toujours des cellules permettant une interprétation valable [84,101].

En cas de négativité des examens cytologiques, les investigations doivent être poursuivies si les examens cliniques et mammographiques sont en faveur de la malignité.

III-1-2-2 L'examen histologique

Le diagnostic histologique de malignité est une preuve formelle, même si les examens cliniques et mammographiques ne sont pas en faveur de la malignité[11,101]. Il existe différents types de prélèvement :

- Le forage biopsique (tru-cut) sur une tumeur palpable.
- La microbiopsie sous repérage en cas de lésion infraclinique.
- La biopsie/exérèse chirurgicale avec examen histologique extemporané.

L'histologie est le préalable indispensable à toute attitude thérapeutique, ainsi qu'au bilan d'extension. Elle permet en outre de préciser les caractéristiques histologiques de la tumeur, de réaliser la gradation histopronostique de Scarff, Bloom et Richardson (SBR) et enfin d'effectuer une évaluation des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone et les récepteurs cerb2[101,127].

L'efficacité des biopsies à l'aiguille (tru-cut ou forage biopsique) dans le diagnostic des tumeurs palpables, varie de 67 à 93% [101].

III-1-2-2-1 Les types histologiques

Les tumeurs malignes de la glande mammaire sont, dans l'immense majorité des cas, des tumeurs primitives développées aux dépens du tissu épithéial : ce sont des carcinomes [101]. On distingue deux types de cancer du sein :

- Cancer in situ : la prolifération épithéliale maligne est dans la lumière soit du canal galactophorique, il s'agit alors d'un carcinome intracanalaire soit des acinis situés dans les lobules, il s'agit alors d'un carcinome intralobulaire. La membrane basale est toujours respectée.
- Cancer infiltrant est un cancer envahissant le tissu mammaire, évoluant localement puis à distance. Tableau II [101].

Tableau II - Classification histologique des cancers du sein (OMS, 2002) [101].

Tumeurs épithéliales non infiltrantes

- **Carcinome canalaire in situ (intracanalaire)**
 - **Carcinome lobulaire in situ**
-

Tumeurs épithéliales infiltrantes

- **Carcinome infiltrant de type non spécifique**
 - **Carcinome de type mixte**
 - **Carcinome pléomorphe**
 - **Carcinome avec cellules géantes ostéoclastiques**
 - **Carcinome avec aspects choriocarcinomateux**
 - **Carcinome avec aspects mélanocytaires**
 - **Carcinome lobulaire infiltrant**
 - **Carcinome tubuleux**
 - **Carcinome cribriforme infiltrant**
 - **Carcinome médullaire**
 - **Carcinome produisant de la mucine**
 - **Carcinome mucineux**
 - **Cystadénocarcinome et carcinome à cellules cylindriques sécrétants**
 - **Carcinome à cellules en bague à chaton**
 - **Tumeurs neuroendocrines du sein**
 - **Carcinome neuroendocrine de type solide**
-

-
- **Carcinoïde atypique**
 - **Carcinome à petites cellules**
 - **Carcinome neuroendocrine à grandes cellules**
 - **Carcinome papillaire infiltrant**
 - **Carcinome micropapillaire infiltrant**
 - **Carcinome apocrine**
 - **Carcinome métaplasique**
 - Carcinomes métaplasique de type épithérial pur**
 - Carcinome épidermoïde**
 - Adénocarcinome avec métaplasie à cellules fusiformes**
 - Carcinome adéno-squameux**
 - Carcinome mucoépidermoïde**
 - Carcinome métaplasique mixte à composante épithéliale et conjonctive**
 - **Carcinome à cellules riches en lipides**
 - **Carcinome sécrétant**
 - **Carcinome oncocytique**
 - **Carcinome adénoïde kystique**
 - **Carcinomes à cellules acineuses**
 - **Carcinome à cellules claires**
 - **Carcinome sébacé**
 - **Carcinome inflammatoire**
 - **Maladie de Paget du mamelon**
-

III-1-2-2-2 Le grade Scarf-Bloom-Richardson (SBR)

L'examen histologique permet de préciser le grade SBR qui permet une stratification pronostique des cancers du sein.

Tableau III : Grade SBR modifié par Elston et Ellis [101]

Critères	Score
Formation de tubes	
Majoritaire (sup 75 %)	1
Modérée (10-75 %)	2
Faible ou nulle (inf 10 %)	3
Pléomorphisme nucléaire	
Cellules petites et régulières	1
Augmentation de taille modérée, variation intercellulaire	2
Variation marquée	3
Index mitotique	
Variable selon le diamètre du champ	1-3

GRADE 1 : Tumeur bien différenciée ; score : 3, 4, 5 pronostic favorable

GRADE 2 : Tumeur moyennement différenciée ; score : 6,7 pronostic intermédiaire

GRADE 3 : Tumeur peu différenciée ; score : 8,9 pronostic défavorable

IV/ BILAN D'EXTENSION ET CLASSIFICATION

Avant de démarrer toute démarche thérapeutique, il faut réaliser un bilan d'extension qui comprendra un examen clinique munitieux, ainsi que des examens para cliniques pour évaluer l'extension de la tumeur.

L'examen clinique : comportera l'examen des aires ganglionnaires, examen pleuro pulmonaire à la recherche de signes d'appel pulmonaires, examen abdominal ; cardiovasculaire , ostéo articulaire pour déceler une douleur osseuse ou articulaire évocatrice de métastase , ainsi qu'un examen neurologique complet.

✓ **Le bilan d'extension radiologique** se base sur

- La radiographie pulmonaire à la recherche d'opacité évocatrice, ou de compression ; elle sera complétée par une TDM thoracique au moindre doute.
- L'échographie hépatique est de réalisation courante afin de détecter une métastase hépatique ou des adénopathies profondes.
- Dans l'extrême on peut effectuer un pet scann qui fait un balayage corporel entier et donc tout le bilan de l'extension tumorale, mais il n'est pas de pratique courante.
- La scintigraphie osseuse est réalisée au moindre doute et en cas d'atteinte ganglionnaire massive.

✓ **Le bilan biologique** comporte:

- LDH qui est un marqueur de lyse tumorale , PAL , calcémie et phosphorémie
- Les marqueurs tumoraux habituellement dosés pour les adénocarcinomes tels le CA 15-3.

IV-1/ L'extension du cancer du sein

La progression tumorale dépend du pouvoir prolifératif et du pouvoir métastasiant.

Après une phase locale, les métastases font toute la gravité de la maladie cancéreuse. Les métastases sont des foyers cancéreux secondaires,

développées à distance de la tumeur primitive et dont la croissance est autonome, indépendante de celle de la tumeur primitive [1,8].

Le moment d'apparition des métastases dans l'histoire naturelle d'un cancer est variable:

- Elles peuvent être révélatrices de la tumeur primitive jusque là asymptomatique et donc méconnue.
- Elles peuvent être contemporaines de la tumeur primitive et être découvertes lors du bilan d'extension préalable au traitement ou parce qu'elles entraînent des symptômes cliniques.
- Elles peuvent survenir au cours de l'évolution d'un cancer traité parfois très tardivement alors que la tumeur primitive est éradiquée par la thérapeutique [1,113].

IV-1-1 - Les voies de dissémination métastatique

Les cellules tumorales utilisent les vaisseaux sanguins et lymphatiques, les cavités naturelles, et presque toujours une combinaison des différentes voies possibles [1].

IV-1-1- 1. La voie sanguine

Les métastases sont engendrées par des cellules cancéreuses qui, après passage dans le système circulatoire sont dispersées dans l'organisme. Les cellules candidates à former de telles métastases doivent franchir la première barrière anatomique que constitue la membrane basale des vaisseaux qui irriguent la capsule tumorale.

Quatre voies de drainage peuvent être empruntées :

- ❖ La petite circulation : ramenant au cœur gauche, par les veines pulmonaires le sang oxygéné qui sera ensuite déversé dans la circulation systémique.

- ❖ Le système cave : qui ramène le sang des capillaires du corps entier aux poumons.
- ❖ Le système porte : voie de drainage des vaisseaux abdominaux au foie.
- ❖ Le système veineux intra et extra rachidien : en communication avec le système cave, il draine le sein.

Cette voie d'essaimage est responsable de métastases osseuses et cérébrales [1,7,8].

IV-1-1- 2. La voie lymphatique

Les cancers les plus lymphophiles sont les carcinomes en particulier les cancers du sein.

Les cellules tumorales envahissent les vaisseaux lymphatiques, migrent dans la lumière par un phénomène voisin de la diapédèse leucocytaire et gagnent le sinus périphérique du ganglion lymphatique le plus proche (ganglion de drainage) [7,8].

Lorsque les cellules cancéreuses arrivent dans un ganglion satellite par les canalicules lymphatiques elles peuvent entraîner une réaction inflammatoire et y être détruites.

Elles peuvent aussi rester latentes ; ou parfois traverser le ganglion et aller vers le ganglion suivant .

L'atteinte ganglionnaire reproduit le drainage ganglionnaire de la région tumorale : atteinte des ganglions axillaires des cancers mammaires du quadrant supéro-externe, atteinte de la chaîne ganglionnaire mammaire interne des cancers mammaires du quadrant interne [113].

IV1-1- 3. Les cavités naturelles

L'essaimage direct par une cavité naturelle peut se produire lorsqu'une tumeur maligne s'étend jusqu'à cette cavité comme les cavités pleurales ou péritonéales, les espaces méningés ou une cavité articulaire.

Cet essaimage peut également se faire par la rupture de la tumeur dans une cavité [113].

IV-1-2 - Mécanisme du processus métastatique

Toutes les cellules normales possèdent à leur surface des molécules assurant leur adhérence transitoire ou permanente entre elles et avec la matrice extracellulaire.

Les cellules malignes en revanche perdent au fur et à mesure de la progression tumorale leurs capacités adhésives et acquièrent la possibilité de sécréter des protéines capable de digérer la matrice extracellulaire et les vaisseaux (sanguins et lymphatiques) avoisinants. Les brèches vasculaires ainsi créées permettront le passage d'emboles néoplasiques qui seront convoyés par le sang ou la lymphe

Où ils doivent survivre à l'attaque des cellules tueuses du système immunitaire [1,7,8].

L'implantation et le développement de tumeurs secondaires au niveau des cibles, requiert une adéquation entre les exigences des cellules malignes en hyper métabolisme et l'assistance nutritive que peut lui fournir l'hôte [1].

IV-1-2-1- Perte de l'ancrage des cellules tumorales

IV-1-2- 1-1 - Les molécules d'adhésion

Les cellules possèdent à leur surface des molécules assurant leur adhérence transitoire ou permanente entre elles et avec la matrice extra cellulaire.

Ces molécules adhésives peuvent être rangées dans deux grandes classes [16] :

Le système CAM (Cell adhesion molecules) qui assure les interactions intercellulaires, et le système SAM (substrat adhésion molécules) qui participe aux interactions entre cellules et matrice extra-cellulaire.

- Le système CAM est représenté par des glycoprotéines membranaires retrouvées à la surface des cellules épithéliales.
- Les molécules du système SAM se lient à la matrice extracellulaire (collagène, fibronectine, laminine) et comprennent des récepteurs de surface dont les plus abondamment décrits sont les intégrines [102].

IV-1-2-1 -2 - Enzymes protéolytiques

Le phénotype métastasiant se caractérise par la capacité qu'ont les cellules tumorales à dégrader la matrice extracellulaire dans laquelle elles baignent.

La lyse de cette trame est l'œuvre de plusieurs enzymes glycolytiques ; métallo-protéases, cathepsines et héparanases [109].

Les métallo-protéases agissent sur plusieurs types de substrats : collagène I et IV, protéoglycans, laminine, et fibronectine. Ces enzymes sont sécrétées sous forme de proenzyme dont l'activation constitue l'étape décisive de la protéolyse.

Les cathepsines, qui sont des protéases lysosomales impliquées dans la maturation physiologique de certains peptides, sont sécrétées de manière exagérée dans de nombreux types de cancers. Dans les cancers du sein, la cathepsine D semble être un facteur de mauvais pronostic [109].

IV-1-2-1-3 - Motilité cellulaire

Un certain nombre de facteurs sont susceptibles de stimuler la motilité des cellules *in vitro* :

- ❖ Les facteurs de dispersion : sécrétés par les cellules tumorales elle même tel l'AMF (Autocrine motility factor).
- ❖ Les facteurs de croissance : insuline et IGF (insuline like growth factor)

Ainsi les cellules transformées, en évoluant dans la progression tumorale, perdent leurs capacités adhésives, dégradent la matrice extracellulaire et acquièrent une certaine mobilité leur permettant d'accéder au système circulatoire [1,7].

IV-1-2-2- Passage vasculaire et interaction avec les cellules immunitaires

La survie des cellules tumorales circulantes dépend de leur capacité à résister aux agressions mécaniques (pression sanguine ; friction dans les capillaires ; résistance au système immunitaire....)

Le recrutement des plaquettes est parfois nécessaire pour que , agrégées autour de la cellule tumorale , elles les protègent des agressions mécaniques [18].

De plus, elles préparent l'adhésion aux parois des vaisseaux et protègent de la toxicité des cellules lymphocytaires NK(natural killer).

Fort heureusement le plus souvent la toxicité de ces dernières arrive néanmoins à tuer les cellules tumorales [100].

IV-1-2-3- Implantation des cellules tumorales au niveau des sites métastatiques

Le succès de l'implantation dépend d'une adéquation entre les exigences d'une cellule tumorale en hypermétabolisme et l'assistance nutritive, que lui fournit le tissu cible, décrite par Paget au XIX siècle par la théorie de la graine et du sol (seed and soil hypothesis) qui postule que les cellules tumorales (les graines) ne peuvent disséminer que sur un microenvironnement compatible et favorable (le sol) [98].

IV-1-2- 3-1 - Stimulation de la prolifération des cellules tumorales

La prolifération des cellules tumorales au niveau de l'organe cible dépend en premier lieu des facteurs de croissance.

Ceux-ci peuvent être autocrines (sécrétés par la cellule tumorale elle même) comme c'est le cas pour le CSF1, l'IL2, le PDGF et le GM-CSF.

La stimulation de la prolifération peut être quelque fois assurée par des facteurs paracrines. On a pu ainsi montrer pour certains carcinomes mammaires que les cellules des métastases osseuses répondent à certains facteurs issus de l'os résorbé [36].

IV-1-2-3-2- Angiogènese tumorale au niveau de l'organe cible

Afin de mener à bien son développement, les cellules tumorales doivent pouvoir accéder aux éléments nutritifs et aux échanges gazeux et éliminer les déchets de leur métabolisme intensif.

Pour ce faire, elles doivent stimuler la formation de nouveaux vaisseaux, en d'autre terme induire une néoangiogénèse [120].

Deux voies sont à l'origine d'une induction d'angiogenèse par les cellules malignes :

La voie directe : où les cellules endothéliales peuvent être directement activées par les cellules cancéreuses.

De nombreux facteurs ont été reconnus pour leurs propriétés angiogéniques : des cytokines dont EGF , FGF-1, FGF-2, FGF-3 , FGF-4, PDGF, TGF, et le VEGF ; et des lipides dont les prostaglandines E1 et E2. L'acteur principal étant le VEGF.

La voie indirecte: consiste en la dégradation de la matrice extracellulaire qui libère alors les facteurs angiogéniques préalablement séquestrés. Les cellules cancéreuses peuvent recruter par chimiotactisme des lymphocytes, des macrophages, et des mastocytes sécrétors de facteurs angiogéniques, ou encore stimuler la production de telles molécules par les fibroblastes environnants [18,120].

IV-1-2- 4- Gènes et métastases

Il est universellement admis que l'avantage prolifératif sélectif acquis par les cellules tumorales est l'œuvre d'un déséquilibre entre des oncogènes, mutés ou hyperexprimés, et des anti-oncogènes ayant perdus leur fonction suppressive du phénotype tumoral.

Comme la transformation néoplasique, le processus métastatique est également l'aboutissement d'un programme multigénique où se trouvent impliqués le système lytique et le système d'adhésion à la matrice extra cellulaire [81].

La mutation d'un gène codant pour des protéines d'adhésion diminue les capacités d'ancrage des cellules malignes au tissu de soutien.

De plus, l'hyperexpression des gènes codant pour des protéases aboutit à une destruction de la matrice extra cellulaire et bien sûr, à la lyse des vaisseaux proche de la tumeur. Certaines de ces protéases sont normalement bloquées par des protéines inhibitrices comme celles codées par les gènes TIMP 1 et 2 qui sont des anti-oncogènes. On conçoit que la délétion de ceux-ci libère les protéases de l'action inhibitrice et amplifie ainsi le pouvoir métastatique de ces cellules [78].

On a ainsi attribué à la perte de fonction de l'anti-oncogène NM23(non métastatique 23) une certaine responsabilité dans l'acquisition du potentiel métastatique [61,125].

IV-1-3 - Les localisations métastatiques

IV-1-3- 1. Les localisations pulmonaires

Les métastases pulmonaires compliquent l'évolution des cancers du sein dans 20 à 35% des cas. Il existe dans la majorité des cas une diffusion métastatique extra-thoracique associée ; en particulier osseuse ou hépatique ; l'atteinte intrathoracique n'étant isolée que dans 10 à 20%. Les métastases sont rarement révélatrices ; la majorité des métastases survient dans les 5 ans suivant le

diagnostic. Différents modes de dissémination sont décrits ; l'atteinte parenchymateuse ; pleurale et adénopathies...

Les métastases endobronchiques sont retrouvées dans moins de 10% des cas. Cependant le cancer du sein est l'un des primitifs les plus fréquemment responsable de ces métastases de même le cancer du sein est l'un des cancers les plus souvent retrouvés à l'origine de micro embolies tumorales lors du suivi évolutif de ce cancer [42].

Six gènes caractéristiques des cancers du sein ayant une forte propension à former des métastases dans les poumons. Parmi ces gènes, il existe un lien réel entre l'expression du gène Kindlin-1 et le développement de métastases pulmonaires chez les patientes atteintes de cancers du sein .

Kindlin-1 pourrait donc servir de marqueur pour identifier les femmes atteintes de cancers du sein et présentant un risque de développer des métastases pulmonaires [24].

IV-1-3-2. Les localisations osseuses

On estime que 30 à 85% des malades atteints de cancer du sein développeront un jour des métastases osseuses ; c'est le 1^{er} site métastatique chez 26 à 50% des patientes. Sur le plan clinique ; les métastases peuvent être parfaitement asymptomatiques mais s'accompagnent souvent de douleurs importantes et invalidantes ; certaines étant responsables d'une véritable limitation de la qualité de vie. C'est pourquoi l'identification et le traitement des métastases osseuses est un élément primordial de la prise en charge de ces malades [46].

Les métastases osseuses du cancer du sein sont préférentiellement localisées aux vertèbres, au bassin, puis aux côtes ; au crâne et aux fémurs, ce qui est probablement en rapport avec le degré de vascularisation de ces diverses pièces osseuses.

La moitié des métastases osseuses de cancer du sein est ostéolytique ; l'autre moitié se partageant entre les formes osteocondensante et les formes mixtes. Ceci n'a pas d'incidence sur le traitement mais en a évidemment une sur l'aspect morphologique en imagerie [126].

IV-1-3-3. Les localisations cérébrales

Les métastases cérébrales de cancer du sein ne surviennent que tard dans l'évolution de la maladie métastatique et la moitié des métastases cérébrales resterait asymptomatique. Les MC des cancers du sein ne s'expriment cliniquement que chez 10% des patientes au stade IV, et de manière isolée sans autre localisation métastatique dans seulement 1 % des cas. Le délai moyen entre le diagnostic du cancer du sein et celui d'une MC est de 2 à 3 ans. La surexpression d'HER 2 semble être associée à une forte incidence des MC ; la cause en reste incertaine. Le diagnostic différentiel avec un méningiome est parfois difficile [23,44].

IV-1-3-4. Les localisations hépatiques

Les métastases hépatiques du cancer du sein traduisent le plus souvent un cancer disséminé avec pronostic péjoratif ; l'atteinte se fait par l'artère hépatique et généralement au stade plus tardif de la maladie métastatique ; plus de 50% développeront des métastases hépatiques souvent associées à d'autres sites métastatiques avec une survie médiane excède rarement 6 mois [90].

IV-1-3-5. Autres

- orbitaires
- choroidiennes
- rénales
- utérines et ovariennes

IV-2/ Classification

Au terme de ce bilan thérapeutique, le cancer du sein est classé selon le système TNM de l’UICC (union internationale contre le cancer) [92]. C'est une classification qui ne s'applique qu'aux carcinomes. Les conditions requises pour la détermination des catégories T, N, et M sont les suivantes.

- Catégories T : examen clinique et imagerie (notamment mammographie),
- Catégories N : examen clinique et imagerie
- Catégories M : examen clinique et imagerie.

Tableau IV : CLASSIFICATION TNM 6^e édition, 2002 et STADE UICC [92]

Tumeur primitive (T) :

- **T_x** : détermination de la tumeur primitive impossible
- **T₀** : pas de signe de tumeur primitive (non palpable)
- **T_{is}** : carcinome in situ : carcinome intra canalaire, ou carcinome lobulaire in situ, ou Maladie de Paget sans tumeur décelable
- **T₁** : tumeur < 2cm dans sa plus grande dimension
 - **T_{1mic}** : micro-invasion < 0,1cm dans sa plus grande dimension
 - **T_{1a}** : tumeur > 0,1 cm et < 0,5 cm dans sa plus grande dimension
 - **T_{1b}** : tumeur sup égale 0,5 cm et < 1 cm dans sa plus grande dimension
 - **T_{1c}** : tumeur > égale 1 cm et < 2 cm dans sa plus grande dimension
- **T₂** : tumeur > égale 2 cm et < 5cm dans sa plus grande dimension
- **T₃** : tumeur > égale 5 cm dans sa plus grande dimension
- **T₄** : tumeur de toute taille avec extension direct à la paroi thoracique(a) ou à la peau(b)

- **T4a** : extension à la paroi thoracique
- **T4b** : œdème y compris la « peau d'orange », ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein
- **T4c** : a la fois 4a et 4b
- **T4d** : carcinome inflammatoire

ADENOPATHIES REGIONALES

(DéTECTée à l'examen clinique ou radiologique)

- Nx : appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple d'une exérèse antérieur)
- N0 : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional
- N1 : ganglions axillaires homolatéraux suspects mobiles
- N2 : ganglions axillaires homolatéraux suspects fixés entre eux ou à d'autres structures, ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathie cliniques axillaires.
 - N2a : ganglions axillaires homolatéraux fixés
 - N2b : ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents sans adénopathies axillaires cliniques.
- N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sus-claviculaire homolatéraux.
 - N3a : ganglions suspects sous-claviculaires et axillaires homolatéraux

- N3b : ganglions mammaires internes et ganglions axillaires homolatéraux suspects
- N3c : ganglions sus-claviculaires homolatéraux suspect

METASTASE

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

La classification TNM peut donner lieu à des groupements par stade.

Tableau V : classification par stade [83]

Stades	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Tous T	N3	M0
IV	Tous T	Tous N	M1

✓ **Bilan pré-thérapeutique :**

Bilan biologique :

Une numération formule sanguine(NFS)

□ Bilan de crase sanguine

□ Bilan hépatique

□ Urée –créatinine

Bilan cardiaque :

L’electrocardiogramme et l’échographie cardiaque.

IV-3/Les facteurs pronostiques

L’analyse des facteurs pronostiques permet d’identifier les patients à haut risque métastatique et/ ou de récidive locale. Les principaux critères pronostiques sont : cliniques, anatomo-pathologiques et biologiques.

IV-3-1/ Facteurs cliniques

➤ Classification T N M

Son utilisation est limitée à quelques groupes, parmi lesquels les cancers métastatiques (M1), les cancers inflammatoires (T4d) et les cancers localement avancés (T4a, b et c ; N2) [2,101,121].

➤ Localisation dans le sein

Elle conditionne le risque d’envahissement de la chaîne ganglionnaire mammaire interne et justifie ainsi son irradiation dans les localisations centrales ou au niveau des quadrants internes du sein selon certains auteurs [2,101].

➤ Age

Il existe un consensus pour positionner un seuil inférieur à 35 ans en dessous duquel le pronostic est défavorable, même après prise en compte des autres facteurs du pronostic [2,101,121].

➤ Délai de la prise en charge thérapeutique

Les patientes pour lesquelles ce délai était supérieur à 3 mois par rapport au diagnostic avaient un taux de survie de 12% inférieur à celui des femmes prises en charge plus rapidement [53,108].

➤ Lieu de traitement

Plusieurs études ont montré une relation statistiquement significative entre le nombre de cancers traités par une institution et la survie des malades. Ceci est lié à une meilleure chirurgie : résection en zone saine dans les traitements conservateurs, curage axillaire plus souvent adéquat, avec plus de dix ganglions prélevés et à une meilleure prescription des traitements adjuvants [121,127].

IV-3-2/ Facteurs anatomo-pathologiques

➤ **Types histologiques**

Le consensus de l'American college of Pathologists [53,101] retient comme types histologiques de bon pronostic :

- Les carcinomes lobulaires infiltrant purs ; de bas grade nucléaire et avec une densité cellulaire faible ;
- Le carcinome mucineux pur ;
- Le carcinome médullaire.

➤ **Composante in situ extensive**

Une composante intra-canalaire extensive est souvent associée au cancer invasif. C'est un facteur de rechute locale significatif associée le plus souvent à la limite des marges d'exérèse chirurgicale [53,121].

➤ **Qualité de l'exérèse chirurgicale**

C'est un facteur de risque de rechute locale dans les traitements conservateurs. Si les berges sont franchement envahies, le pronostic est défavorable, et ces patientes doivent se voir proposer une reprise chirurgicale [92,101,121]. le taux

de récidive locale apparaît plus important lorsque les marges minimales sont faibles. Il n'y a actuellement pas de consensus sur le nombre de millimètre requis pour considérer une marge comme suffisante. L'étude du taux de récidive locale montre cependant une diminution à partir de 2 mm comme marge minimale [33,60,67,128]. Pour éviter au maximum le risque de rechute locale, les marges d'exérèse doivent être suffisantes. Les Standard, Option et Recommandation (SOR) recommandent des marges minimales de 3 mm pour les carcinomes canalaire *in situ* et les cancers invasifs [92].

➤ **Taille tumorale**

L'augmentation de la taille des tumeurs s'accompagne d'un pronostic défavorable car elle augmente le risque d'envahissement ganglionnaire et le grade SBR [2,101,121].

➤ **Grade histopronostique**

Le plus courant est celui de Scarf-Bloom-Richardson (grade SBR) modifié par Elston et Ellis. C'est un facteur de pronostic indépendant de la taille et de l'état des ganglions. Une tumeur de grade 3 rechute plus rapidement qu'une tumeur de grade 2, en revanche à plus long terme, la survie de ses deux groupes est identique [53,101,121]. C'est aussi un facteur prédictif de la réponse à la chimiothérapie ; les tumeurs grade 3 répondent mieux que celles classées grade 1 ou 2 [53,104].

➤ **Emboles vasculaires**

Ce sont les invasions des canaux lymphatiques, des capillaires et des veinules situés au voisinage du cancer infiltrant. C'est un facteur de mauvais pronostic particulièrement important chez les patientes sans envahissement ganglionnaire [101,121].

➤ **Envahissement ganglionnaire**

C'est le facteur pronostic le plus important. Il donne des renseignements sur :

– **Le nombre de ganglions prélevés-examinés**

La survie sans rechute des patientes ayant eu plus de dix ganglions examinés est significativement meilleure que celles des patientes qui ont eu moins de dix ganglions examinés [14]. Cela démontre que le risque d'avoir un envahissement ganglionnaire méconnu est d'autant plus grand que le nombre de ganglions examinés est plus petit. Le pronostic des tumeurs sans envahissement ganglionnaire est d'autant meilleur que le nombre de ganglions examinés au dessus de dix, est plus élevé [14,121].

– **Le nombre de ganglions envahis**

La variation de pronostic est continue en fonction du nombre de ganglions envahis ; l'augmentation du nombre de ganglions envahis s'accompagne d'un pronostic défavorable.

En Europe les études s'intéressent actuellement aux atteintes ganglionnaires microscopiques. Ainsi est apparue la notion de micro-métastases ; c'est une atteinte soit isolée soit inférieure à 2mm à la signification clinique encore mal comprise [2,55,121].

– **Type particulier d'invasion**

L'envahissement extra capsulaire n'a de valeur pronostique que pour les patientes qui ont un à trois ganglions envahis [101,121].

IV-3-3/ Facteurs Biologiques

➤ **Récepteurs hormonaux**

La mise en évidence des récepteurs à l'œstrogène (RE) et la progestérone (RP) dans les cancers du sein à des conséquences pronostiques et thérapeutiques importantes. Le groupe des patientes RE positif a un pronostic spontané plus favorable que celui des patientes RE négatif. D'autre part, les patientes RE+ sont sensibles aux traitements hormonaux, et en particulier à l'action des médicaments antioestrogénés non stéroïdiens dont le plus utilisé est le

Triphénylènthylique (Tamoxifène). Les patientes dont la tumeur a une RP+ ont un meilleur pronostic sur la survie globale ou sur la survie sans métastase [85,101,121].

Pour les N-, la présence simultanée de RE et RP correspond à un pronostic meilleur que l'absence de l'un ou des deux [10,85,101, 121].

➤ **C-erbB-2 (Her2-neu)**

C'est un oncogène porté par le chromosome 17 ; code pour un récepteur transmembranaire. La détermination du statut de C-erbB-2 dans les carcinomes mammaires aurait un double intérêt :

- pronostic péjoratif car les carcinomes mammaires qui sur expriment C-erbB-2 sont de haut grade et de mauvais pronostic [2,92,121].
- prédictif de la réponse au traitement adjuvant car les carcinomes mammaires qui sur expriment le gène C-erbB-2 ont une plus grande sensibilité aux chimiothérapies comportant des anthracyclines et une résistance aux chimiothérapies à base de méthotrexate et à l'hormonothérapie [2,92,121].

➤ **Marqueurs de prolifération**

Des marqueurs de prolifération peuvent être utilisés, tels que l'expression de Ki67 ou la détermination du pourcentage de cellules en phase S. L'expression de Ki67 dans les carcinomes mammaires est associée à un mauvais pronostic. Le taux de rechute et de mortalité étaient augmentés lorsque les tumeurs comportaient une proportion élevée de cellule en phase S [2,101].

➤ **Gène P53**

Le gène P53 localisé sur le chromosome 17 est un gène suppresseur de tumeur. Des mutations de ce gène ont été identifiées dans environ un tiers des carcinomes mammaires [2,101].

➤ **Ploïdies**

Les tumeurs dites aneuploïdies sont plus agressives par opposition aux tumeurs diploïdies dont le contenu en ADN est anormal [101,121].

➤ **Angiogenèse tumorale**

La croissance et l'émergence des métastases dépendent de la néoangiogenèse ainsi il existe une corrélation positive entre la densité des micro-vaisseaux et le risque de développer des métastases [62,85].

Autres éléments pronostiques : on distingue divers gènes dont l'expression dans les cancers du sein serait associée à un bon pronostic (blc-2, PS2) ou à un mauvais pronostic (cathepsine D, épidermal growth factor receptor (EGFR) et transforming growth factor-alpha (TGF-alpha) [2,101].

V/TRAITEMENT

V-1/ Buts

Les buts du traitement sont :

- D'assurer le contrôle locorégional afin d'éviter la rechute au niveau du siège tumoral initial ou au niveau de la glande mammaire adjacente et au niveau des territoires ganglionnaires de drainage,
- D'éviter ou traiter une éventuelle dissémination à distance ,
- De contrôler des résultats fonctionnels et esthétiques,
- D'assurer une bonne qualité de vie des malades.

V-2/ Moyens thérapeutiques

V-2-1. La chirurgie

La chirurgie consiste à une exérèse tumorale et au curage des aires ganglionnaires axillaires.

V-2-1-1 Chirurgie de la tumeur

V-2-1-1-1/ Chirurgie conservatrice

L'exérèse doit porter sur la totalité de l'épaisseur glandulaire, jusqu'au plan du grand pectoral, avec des sections franches et rectilignes. Il peut être utile de placer 2 ou 3 clips de titane sur les tranches glandulaires, pour guider la radiothérapie (surdosage du lit tumoral), surtout si la tumeur n'est pas en regard de l'incision. Il n'est en général ni nécessaire ni souhaitable d'effectuer une résection cutanée en regard de la tumeur [94], sauf en cas de suspicion d'envahissement.

La marge d'exérèse est un paramètre déterminant du contrôle du risque de récidive locale. En pratique, elle doit être d'autant plus importante que la patiente est jeune, que la tumeur est agressive (grade, index mitotique, emboles) et qu'il existe des lésions associées de CIS [67].

V-2-1-1-2/ Mastectomie radicale

Intervention de Patey, elle comporte l'ablation de la totalité de la glande (y compris la plaque aréolo-mamelonnaire) par une incision horizontale, permettant par une voie d'abord unique de pratiquer un curage axillaire complet. L'intervention de Halsted étant actuellement abandonnée.

L'impératif prédominant de la mastectomie est l'exhaustivité de l'exérèse glandulaire. Le décollement cutanéo-glandulaire dans le plan des crêtes de Duret doit être suffisamment superficiel pour emporter les îlots glandulaires qui s'y trouvent mais il doit impérativement respecter le lacis vasculaire sous dermique sous peine d'entraîner une nécrose cutanée [73].

V-2-1-2. Curage ganglionnaire

V-2-1-2-1/curage axillaire

L'évidement axillaire reste un geste de stadification essentiel dans le cancer du sein. C'est un élément important de contrôle locorégional, il a donc une valeur

pronostique et thérapeutique. L'évidement axillaire en monobloc est la technique de référence. En cas de traitement conservateur, l'incision est plus souvent séparée de celle de la tumorectomie. Pour obtenir un curage de qualité, c'est-à-dire contenant au moins 10 ganglions, si un curage comporte moins de 5 ganglions, une reprise chirurgicale est indiquée.

Les complications tardives du curage sont surtout le lymphoedème, des douleurs ou une raideur de l'épaule [96].

V-2-1-2-2/ Biopsie du ganglion sentinelle

Cette option vient concurrencer le curage uniquement pour les petits cancers.

Il s'agit de la recherche du premier relais ganglionnaire (1 à 2 ganglions), par l'injection périaréolaire d'un produit lymphophile qui se drainera jusqu'à ce ganglion et permettra de le repérer. Si le ganglion sentinelle est envahi un curage ganglionnaire classique est réalisé. Au contraire, si le ganglion n'est pas envahi il est possible d'éviter le curage et ses séquelles, cela permet également de diminuer la morbidité et la durée d'hospitalisation [71].

V-2-1-3 La reconstruction mammaire

La reconstruction mammaire immédiate (RMI) est réalisée en même temps que la mammectomie. Cependant, la reconstruction mammaire secondaire (RMS) est réalisée au plus tôt 6 à 12 mois après la fin des traitements complémentaires (radiothérapie ou chimiothérapie) et en particulier de la radiothérapie pariétale.

Il existe à ce jour 6 techniques opératoires validées de reconstruction du sein :

- prothèse mammaire seule d'emblée,
- prothèse mammaire après expansion cutanée,
- lambeau de muscle grand dorsal avec prothèse,
- lambeau de muscle grand dorsal sans prothèse dit "autologue",
- lambeau de muscle grand droit de l'abdomen (TRAM),

- lambeau cutanéograisseux de l'abdomen microanastomosé (DIEP) [72].

V-2-2 La chimiothérapie

Elle consiste à administrer des médicaments anticancéreux.

Les adénocarcinomes mammaires sont considérés comme relativement chimio-sensibles.

V-2-2-1 Les produits et protocoles

Plusieurs médicaments sont utilisés (voir tableau VI).

Il existe plusieurs protocoles et le choix dépend des facteurs prédictifs de la réponse au traitement et des facteurs pronostiques suivants : le nombre de ganglions axillaires envahis, le grade SBR, la taille tumorale, le statut des récepteurs hormonaux, l'âge de la patiente inférieur à 35 ans ; les emboles vasculaires, la surexpression des récepteurs Her2-Neu, l'index de prolifération élevé.

Le premier schéma thérapeutique efficace utilisé était l'association de cyclophosphamide, méthotrexate, 5 fluoro-uracile (CMF). La tendance actuelle est l'utilisation d'un protocole séquentiel avec une combinaison à base d'anthracycline suivie de Taxanes [57,89]. Les combinaisons à base d'anthracycline les plus utilisées sont : le FAC (5FU, doxorubicine, cyclophosphamide) ; FEC dans ce cas la doxorubicine est remplacée par l'épirubicine et l'AC (doxorubicine et cyclophosphamide) [54,57,89].

Tableau VI : Cancer du sein : Les principaux médicaments utilisés [114,89]

Classes	Molécules actives
Sous classes	
INTERCALANTS	
Anthracyclines	Doxorubicine
	Epirubicine
ALKYANTS	
Oxazophorines	Cyclophosphamide
ANTIMETABOLITES	
Antifoliques	Méthotrexate
Antipyrimidines	5 fluoro-uracile
ANTIFUSORIAUX	
Alcaloïdes de la pervenche	Vinorelbine
	Vincristine
	Vinblastine
Taxanes	Docétaxel
	Paclitaxel
DIVERS	
Epipodophyllotoxines	Etoposide
Organoplatine	Cisplatine
	Carboplatine

V-2-2-2 les types de chimiothérapies

□ La chimiothérapie néoadjuvante

C'est l'utilisation de la chimiothérapie avant la réalisation du traitement locorégional des tumeurs opérables. Elle est reconnue efficace dans le traitement des tumeurs localement évoluées ou des tumeurs inflammatoires [54,57,82,89].

Elle a pour objectif :

- réduire suffisamment le volume tumoral pour pouvoir appliquer ensuite un traitement conservateur,
- transformer les tumeurs inopérables d'emblée en tumeurs opérables,
- traiter précocement la maladie micrométastatique,
- juger rapidement de la chimiosensibilité de la tumeur.

□ La chimiothérapie adjuvante

Elle est instaurée après l'acte chirurgical et permet de diminuer la fréquence des métastases en traitant la maladie micrométastatique présente lors du traitement locorégional. Son but est d'éviter les rechutes, d'améliorer la survie sans métastase et la survie globale [57,82]. Son efficacité n'a été démontrée que chez les femmes ayant des facteurs pronostiques défavorables [12,89].

□ La chimiothérapie métastatique

La chimiothérapie est une arme essentielle dans le traitement des cancers du sein métastatiques. Son objectif principal est d'atténuer ou de faire disparaître les symptômes et d'améliorer la survie des patientes. Elle peut prolonger la médiane de survie de plus de 6 mois si elle est efficace [43,73].

V-2-2-3 Les effets secondaires de la chimiothérapie

La chimiothérapie est responsable en général d'une toxicité importante. Ces effets secondaires limitent l'utilisation de la chimiothérapie et dirigent au moins partiellement leurs indications.

La toxicité majeure des anthracyclines est hématologique, locale en cas d'extravasation et myocardique avec une cardiotoxicité chronique à partir de dose cumulée de 400 à 600 mg selon les molécules utilisées [54,57,89].

Le 5FU comporte une toxicité digestive et muqueuse [54,57,62,89].

La principale toxicité de l'endoxan est médullaire produisant une leuconeutropénie au huitième jour et de courte durée [54,57,62,89].

Les taxanes ont un profil de toxicité hématologique et neurologique périphérique [54,57,89].

V-2-3. La radiothérapie

La radiothérapie est un traitement locorégional dont l'objectif principal est de réduire le risque de récidive mammaire, pariétale ou ganglionnaire.

V-2-3-1 Volumes et techniques d'irradiation

Les volumes cibles sont : le sein et la paroi thoracique ; la région sus-claviculaire et la région mammaire interne [27]. La conduite de ce traitement nécessite l'utilisation d'outils et de procédures permettant un contrôle de qualité:

- utilisation de rayonnement de haute énergie : cobalt 60 ou rayon X de 4 à 8 MeV.
- acquisition anatomique sur au moins un contour (simulateur ou scanner).
- dosimétrie prévisionnelle en deux ou trois dimensions.
- standardisation de la prescription de dose.
- utilisation de modificateur de faisceau, afin d'améliorer l'homogénéisation de la dose dans le volume traité et réduire la dose dans les tissus sains (poumon, cœur, sein controlatérale).

Radiothérapie du sein en place

Le volume cible est la glande mammaire, et ses prolongements axillaires et sus-claviculaires. La patiente est en décubitus dorsal, la glande est traitée par deux

faisceaux opposés tangentiels à la paroi thoracique et dont les limites postérieures sont coplanaires [75,114].

Radiothérapie après mastectomie

L'irradiation de la paroi thoracique englobe la cicatrice de mastectomie. La patiente est placée en décubitus dorsal [75,82].

Radiothérapie de l'aire mammaire interne

Le champ mammaire interne couvre les trois ou quatre premiers espaces intercostaux. Son bord interne est situé au niveau de la ligne médiane, sa largeur varie de 4,5 à 6 cm. L'irradiation doit se faire par un champ direct, il est parfois incliné de 10 degrés pour éviter la moelle épinière et l'œsophage [27,75,82].

Radiothérapie des ganglions sus et sous-claviculaires

L'irradiation peut se faire par un champ incluant la chaîne mammaire interne ou par un champ direct. Le volume comprend la région sus et la région sous-claviculaire, jointif en bas avec les champs tangentiels couvrant le sein restant ou la paroi thoracique, aligné sur la ligne médiane en dedans et respectant en dehors l'articulation scapulo-humérale [27,75].

V-2-3-2 Doses et fractionnement

Sein et paroi thoracique

La dose de référence est de 50 Grays (Gy) en 25 fractions de 2 Gray par jour [75,114].

Une surimpression localisée ou (boost) dans le lit tumoral après chirurgie conservatrice et radiothérapie externe peut être indiquée. La dose délivrée varie de 10 à 16 Gy [75,114].

Aires ganglionnaires

La dose délivrée est de 46 à 50 Gy, en fraction de 1,8 à 2 Gy par jour. L'irradiation de la chaîne mammaire interne nécessite une pondération

d'environ 50 % d'électrons pour diminuer le risque de séquelle pulmonaire [27,82].

V-2-3-3 Les complications de la radiothérapie

Complications de la radiothérapie du sein et de la paroi thoracique

Les complications de l'irradiation mammaire et de la paroi thoracique sont rares avec le fractionnement classique utilisé, qui ne dépasse pas 2 Gy par séance, cinq séances par semaine et une dose totale de 50 Gy [75,77]. Les réactions aigues les plus fréquentes sont : l'érythème de la peau et œdème du sein. La toxicité pulmonaire peut se manifester par des pneumopathies aigues et chroniques, une augmentation du risque de cancer broncho-pulmonaire surtout chez les fumeuses. La toxicité cardiaque se manifeste par une augmentation de survenue des maladies cardiovasculaires telles que l'infarctus du myocarde. Les séquelles les plus fréquentes sont : la douleur et la fibrose du tissu sous-cutané [27,75,82].

Complications de la radiothérapie des aires ganglionnaires

La radiothérapie de la chaîne mammaire interne gauche peut être responsable de toxicité cardiaque [65,75,90]. L'irradiation des aires ganglionnaires sus claviculaires peut occasionner une fibrose pulmonaire apicale et une hypothyroïdie biologique [65,75].

V-2-4. Hormonothérapie

La connaissance de la sensibilité du cancer du sein aux œstrogènes est à l'origine de l'hormonothérapie. La sensibilité aux œstrogènes des cellules tumorales se fait par l'intermédiaire des récepteurs d'œstradiol (RE) et de progestérone (RP). La présence dans le tissu tumoral de l'un au moins des deux récepteurs est nécessaire pour définir l'hormono-sensibilité de la tumeur.

L'hormonothérapie du cancer du sein cherche à supprimer l'action stimulante des estrogènes sur les cellules tumorales. Elle est basée, soit sur la privation en œstrogènes des cellules tumorales, soit sur le blocage des RE [119].

La privation en œstradiol des cellules tumorales peut être réalisée :

- Par suppression ovarienne, quelles qu'en soient les modalités, chez la femme jeune [114],
- Par inhibiteurs de l'aromatase (IA) chez la femme ménopausée [70].

Le blocage des RE est réalisé par les anti-œstrogènes (TAM,

fulvestrant) [22,76].

V-2-5. Thérapie ciblée

Les avancées scientifiques en termes de biologie moléculaire et de compréhension de l'oncogenèse ont permis l'avènement des thérapies ciblées anticancéreuses. Ces nouveaux agents englobent des anticorps qui se complexent aux antigènes de la surface cellulaire cancéreuse, ainsi que de petites molécules capables de bloquer des réactions enzymatiques essentielles [103].

Le développement de ces molécules a amélioré les réponses thérapeutiques et la SG dans de nombreux cas. La recherche est également orientée vers la pertinence de l'utilisation des thérapies ciblées dans les stratégies adjuvantes et néo-adjuvantes [110].

V-3/Indications thérapeutiques

Il existe plusieurs stratégies thérapeutiques dans la prise en charge du cancer du sein. Le choix du traitement nécessite une concertation pluridisciplinaire.

V-3-1/Carcinome canalaire in situ

Le traitement de première intention est un traitement conservateur reposant sur la chirurgie conservatrice du sein associée à une radiothérapie. La chirurgie

consiste à une tumorectomie sans curage axillaire. Si la marge de tissu sain est supérieure ou égale à 2 mm, on fait une radiothérapie du sein, dose minimale de 50Gy en 25 fractions. Une surimpression peut être discutée. Si la marge de tissu sain n'est pas supérieure ou égale à 2 mm, on propose une reprise chirurgicale pour l'obtention de marges supérieures ou égales à 2mm suivie de radiothérapie du sein [34,85,93].

V-3-2/Carcinome lobulaire in situ

La prise en charge thérapeutique est orientée par la classification LIN (lobular intraépithélial néoplasia) divisée en trois catégories 1 à 3 (OMS 2003).

- LIN 1 : surveillance
- LIN 2 : tumorectomie, surveillance
- LIN 3 : tumorectomie, radiothérapie à discutée, surveillance [85,92].

V-3-3/Cancer du sein inflammatoire

Une polychimiothérapie néoadjuvante à base d'anthracyclines parfois associée aux taxanes est réalisée. Elle est suivie d'une mastectomie associée au curage axillaire après évaluation de la réponse clinique. Le traitement adjuvant consiste à une radiothérapie de la paroi et des aires ganglionnaires sus claviculaires homolatérales et d'une hormonothérapie si les récepteurs hormonaux sont positifs.

Le trastuzumab est prescrit pendant 12 mois si le récepteur HER2 est positif [57,97].

V-3-4/ Stades opérables d'emblées : stade I et II

Le traitement standard indiqué est une tumorectomie associée à un curage axillaire, suivie d'une radiothérapie large du sein et des aires ganglionnaire si les ganglions du curage axillaire sont atteints à l'exception du creux axillaire. Une

radiothérapie de surdosage de la zone de tumorectomie 10 à 16 Gy est indiquée en présence de facteur de risques de récidive locale [4,6, 85].

Si les marges de résections sont envahies, il est pratiqué une reprise chirurgicale conservatrice et un surdosage du lit tumoral, s'il est possible d'avoir des marges saines et un résultat esthétique satisfaisant, le cas contraire une mastectomie radicale est pratiquée suivie d'une reconstruction mammaire si possible [4,6,85].

En cas de présence de facteurs de risques métastatiques et de contre indication à la chimiothérapie un traitement médical adjuvant est indiqué comportant une chimiothérapie et une hormonothérapie en fonction des récepteurs hormonaux [85,92].

V-3-5 Stades non opérables d'emblée : stade III

Les cancers mammaires étendus (supérieurs à 3cm) peuvent être inopérables d'emblée pour plusieurs raisons [85,92,127] :

- L'envahissement cutané et/ou ganglionnaire important ne permet pas d'assurer une exérèse carcinologique satisfaisante.
- La croissance tumorale rapide accompagnée de signes inflammatoires cliniques nécessite un traitement médical préalable.

Il est admis dans ces cas de débuter par une chimiothérapie néo-adjuvante, parfois une hormonothérapie s'il existe une contre indication à la chimiothérapie. Après 4 à 6 cures de chimiothérapie néoadjuvante, un traitement chirurgical conservateur ou radical est indiqué en fonction de la réduction tumorale associé à un curage axillaire, suivie d'une radiothérapie large, une chimiothérapie adjuvante et une hormonothérapie en fonction des récepteurs hormonaux [85,127].

V-3-6/ Cancer du sein métastatique : stade IV

Le cancer du sein métastatique est reconnu comme étant une maladie incurable dont la prise en charge est palliative [39,73,74]. Les deux objectifs du traitement

d'un cancer du sein métastatique sont d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la survie [39,73,74].

Il existe différentes stratégies thérapeutiques qui dépendent de très nombreux facteurs.

Le traitement du cancer du sein métastatique repose d'abord sur la chimiothérapie et l'hormonothérapie [39,97]. Un traitement chirurgical ou par radiothérapie des sites métastatiques peut être envisagé, sur les sites accessibles par exemple chirurgie d'une métastase vertébrale unique ou irradiation d'une métastase osseuse douloureuse.

VII/ LA SURVEILLANCE APRES TRAITEMENT

L'intérêt de la surveillance après traitement est le dépistage d'une récidive locale ou d'une métastase le plus tôt possible afin d'assurer une thérapeutique adaptée.

Cette surveillance nécessite :

- Des examens cliniques :

Tous les 3 mois pendant 1 an, puis tous les mois la seconde année, puis tous les 6 mois de la troisième à la cinquième année. Puis tous les ans durant toute la vie [12,91].

- Des examens paracliniques :

Radiographie des poumons, échographie abdominale, CA15-3 tous les ans pendant 10 ans. Après les 10 ans le bilan est orienté selon la symptomatologie.

La mammographie est réalisée toutes les années durant toute la vie [12,91].

VII/ RESULTATS

Le traitement conservateur des cancers infiltrants associé à une radiothérapie donne un taux de récidive locale en moyenne de 1% par an [43,85]. Les taux de survie à cinq et dix ans sont de l'ordre de 85% et 75% et la

survie globale est de 65% identique à ceux observés après une mastectomie associée à un curage axillaire [6,106]. Il n'y a pas de différence en termes de survie entre un traitement conservateur associé à un curage axillaire suivi de radiothérapie estimé à 59,4% par rapport à une mastectomie associée à un curage axillaire estimé à 60,1% [6,85]. La chirurgie radicale n'a pas d'intérêt pour les tumeurs de moins de 2 cm [3,6,43,85,106].

La chimiothérapie néoadjuvante augmente le nombre de traitements chirurgicaux conservateurs à 62%, diminue l'importance de l'atteinte ganglionnaire axillaire mais elle n'augmente pas la survie [3,85]. La chimiothérapie adjuvante réduit la mortalité à 10 ans de 56% avec un pourcentage de réduction annuelle de récidive de 22% [3,85].

DEUXIEME PARTIE

NOTRE ETUDE

I/ MATERIEL ET METHODES

I-1-/cadre d'étude

Notre étude est réalisée à l’Institut du Cancer de l’Hôpital Aristide Le Dantec. Il est intégré au Centre Hospitalier Universitaire de l’Hôpital Aristide Le Dantec et fonctionne comme les services hospitaliers avec des activités de soins, d’enseignements et de recherches.

La structure compte 25 lits d’hospitalisation avec trois unités :

- une unité chirurgicale à vocation essentiellement gynéco-mammaire, digestive et les pathologies des parties molles.
- une unité de chimiothérapie avec 7 lits où sont réalisées en moyenne 25 cures par jour en hospitalisation du jour ou en continue.
- une unité de radiothérapie avec une source de cobalt.

Le personnel est composé de :

- 2 Maîtres de conférences agrégés,
- 2 Maîtres-assistants,
- 3 Chefs de cliniques-assistants
- 2 praticiens hospitaliers,
- 2 Physiciens,
- 1 interne des hôpitaux
- 14 médecins en cours de spécialisation,
- 3 techniciens supérieurs de radiothérapie,
- 3 infirmières d’Etat,
- 8 infirmières brevetées,
- 5 Garçons de salle,
- 3 agents sanitaires,
- 2 secrétaires.

I-2-/ Objectifs de l'étude

Ce travail est une étude rétrospective descriptive portant sur 96 patientes atteintes de métastases de cancer du sein, sélectionnées sur une période de 5 ans de janvier 2008 à décembre 2012.

Ses objectifs étaient de décrire le profil épidémiologique, les aspects diagnostics ; thérapeutiques et évolutifs des patientes atteintes de métastases de cancer du sein.

I-3-/ Population cible

I-3-1/ Critères d'inclusion

Les patientes sont retenues dans notre étude selon les critères suivants :

- cancer mammaire confirmé par un examen histologique ou une cytologie fortement suspecte de malignité,
- Présence de métastases synchrones et métachrones.

I-3-2/ Critères de non inclusion

Nous avons exclus de l'étude toutes les patientes présentant :

- un cancer suspect à l'examen clinique sans confirmation histologique ou cytologique.
- un cancer du sein sans évolution métastatique
- un cancer du sein sans bilan d'extension.

I-3-3/ Population de l'étude

La population de l'étude est constituée de patientes atteintes de cancer du sein.

I-4-/ Paramètres étudiés

Nous avons étudié les paramètres épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques, évolutifs des différentes patientes atteintes de carcinome mammaire métastasé (voir annexes).

I-5/ Recueil et analyses des données

I-5-1/ méthodes de recueil

Les données analysées sont recueillies sur la fiche d'exploitation (voir annexes) après une étude des dossiers d'observation clinique.

Nous avons considéré une puberté précoce toutes les femmes ayant leur première règle avant l'âge de 12 ans et une ménopause tardive toutes les femmes ménopausées après l'âge de 55 ans.

Pour la parité les patientes sont réparties en fonction du nombre de grossesse en:

- nullipare, les patientes n'ayant pas eu de grossesse ;
- paucipare, les patientes ayant eu 1 à 2 grossesses;
- multipare, les patientes ayant eu 3 à 4 grossesses,
- grande multipare, les patientes ayant eu 5 ou plus. [85]

Nous avons utilisé la classification TNM de l'UICC 2002 [92] pour la classification par stade de la taille tumorale, des adénopathies axillaires et des métastases.

Les réponses à la chimiothérapie ont été évaluées sur l'importance de la régression tumorale. On parle de réponse complète dans des situations où il y'a une disparition de toutes les lésions cibles. La réponse partielle correspond au cas de diminution d'au moins 30% de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible. La progression tumorale est l'augmentation d'au moins 20% de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible. La stabilité tumorale est la diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle et une augmentation tumorale inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale [57].

L'état des marges d'exérèse chirurgicale a été évalué sur la distance entre la périphérie de la pièce opératoire et la limite des cellules cancéreuses. On a considéré les marges d'exérèse chirurgicale atteintes si cette distance est

inférieure à 3 mm et les marges saines si cette distance est supérieure à 3 mm car dans notre pratique l'ancrage des berge de la tumeur n'est pas faite.

On a considéré une récidive locale toutes les nouvelles tumeurs présentant la même histologie et survenant plus de 6 mois après le traitement chirurgical .

On a considéré une métastase synchrone toute métastase découverte en même temps que le cancer primitif ; et métastase métachrone toute métastase diagnostiquée après traitement du cancer primitif.

La réponse à la chimiothérapie et à la radiothérapie des récidives et des métastases a été évaluée en réponse complète, réponse partielle, progression tumorale et stabilité tumorale.

Le délai moyen de suivi était calculé à partir du diagnostic de la métastase.

La survie globale représentait la survie en prenant en compte toutes les causes de décès, et la moyenne de survie, en fonction des localisations métastatiques, était calculée en fonction de la date du diagnostic des métastases.

I-5-2/ méthodes d'analyse

La saisie et l'analyse des données étaient réalisées avec le logiciel SPSS édition 13.0 sous Windows 7.

Toutes les variables quantitatives ont été analysées en déterminant le maximum, la moyenne, le minimum et l'écart type. Toutes les variables qualitatives ont été analysées en déterminant la fréquence et le pourcentage.

Les histogrammes et les figures étaient réalisés avec Microsoft office Excel.

La survie globale a été calculée selon la méthode de Kaplan-Meier.

I-6/ les limites méthodologiques

Les limites méthodologiques sont :

- l'existence d'un nombre élevé d'examinateur qui accentue les erreurs de recueil des données ;
- l'absence de certaines données sur certains dossiers,
- les patientes constituent un échantillon parmi l'ensemble des malades ayant un cancer du sein, donc les données épidémiologiques ne peuvent pas être extrapolées à toute la population.

II/ RESULTATS

II-1/ Epidémiologie

II-1-1/Fréquence

Durant la période de notre étude allant de janvier 2008 à décembre 2012 nous avons recensé 880 patients traités pour cancer du sein confirmé à l'histologie. Nous avons retenu 96 patientes qui ont eu des métastases représentant 10,9% des patientes traitées pour un cancer du sein.

II-1-2 Age

L'âge moyen de nos patientes était de 45,76 ans avec des extrêmes de 19 ans et 84 ans. La tranche d'âge la plus représentée était de 40-49 ans comprenant 32 patientes soit 33,3 %, suivie des tranches d'âges de 30-39 ans comprenant 25 patientes soit 26,04 %, de 50-59 ans comprenant 22 patientes soit 22,9 % et de 60-69 ans comprenant 9 patientes soit 9,3 %.

La figure 10 montre la répartition des malades par tranche d'âge de 10 ans.

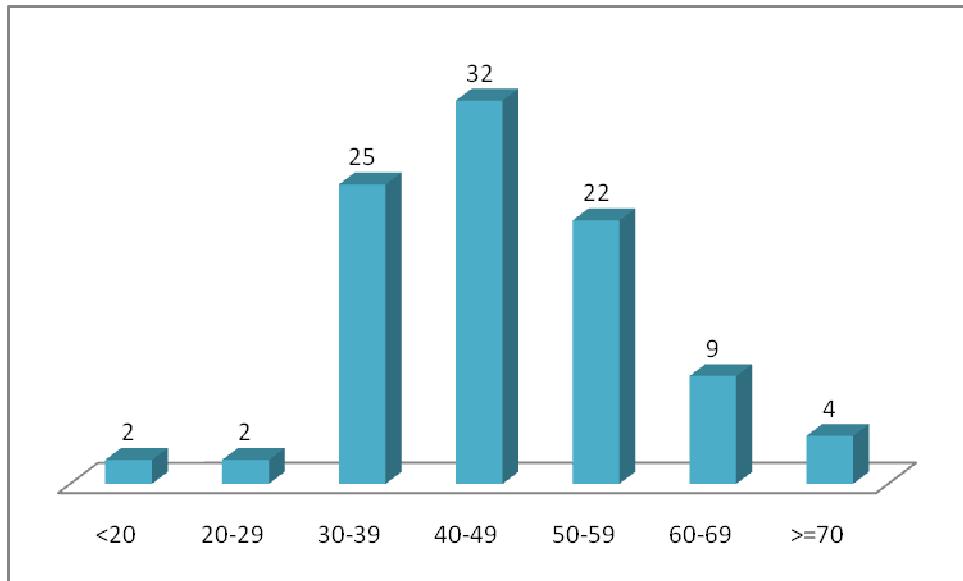


Figure 10 : Répartition des malades par tranche d'âge de 10 ans.

II-2/ Antécédents gynécologiques

II-2-1/ L'âge des premières règles

L'âge moyen des premières règles était de 13,36 ans avec des extrêmes de 11 ans et 18 ans. Le début des règles inférieur ou égal à l'âge de 12 ans était retrouvé chez 30 patientes soit 31,5 % et 46 patientes soit 47,9 % des cas après l'âge de 12 ans. L'âge des premières règles n'était pas précisé chez 20 patientes soit 20,8 % des cas.

II-2-2/ La parité

La parité moyenne était de 4,30 enfants avec des extrêmes de 0 et 13 enfants. La répartition des patientes selon la parité est représentée dans le tableau VII.

L'âge moyen de la première grossesse était de 20,7 ans avec des extrêmes de 12 et 34 ans. Nous avons retrouvé 58 patientes soit 60,4 % des cas qui avaient leur première grossesse avant l'âge de 30 ans et seules 2 patientes soit 2,1 % des cas avaient leur première grossesse après 30 ans. L'âge de la première grossesse n'était pas précisé chez 36 patientes soit 37,5 % des cas.

Tableau VII : Répartition des malades selon la parité

Répartition des malades selon la parité	Nombre	Pourcentage (%)
Nullipare	5	5.2
Paucipare	22	22,9
Multipare	28	29.2
Grande multipare	41	42,70
Total	96	100

II-2-3/ La contraception hormonale

La durée moyenne d'utilisation de contraception était de 8,73 ans avec des extrêmes de 1 et 25 ans.

La contraception était pratiquée chez 13 patientes soit 13,5% des cas et parmi elles seules 4 ont utilisé une contraception pendant plus de 10 ans.

II-2-4/ La ménopause

L'âge moyen de la ménopause était de 47,43 ans avec des extrêmes de 39 et 56 ans. Nous avons retrouvé 37 femmes ménopausées soit 38,7% et 59 femmes non ménopausées soit 61,3% des cas. Parmi les patientes ménopausées, 33 avaient un âge inférieur ou égal à 55 ans et seules 4 avaient un âge supérieur à 55 ans.

La figure 11 montre la répartition des malades selon la période d'activité génitale.

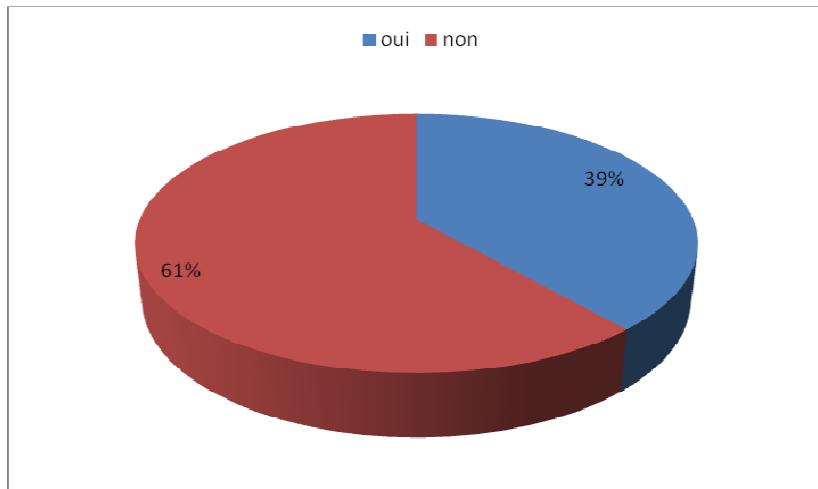


Figure 11 : Répartition des malades selon la période d'activité génitale.

II-3/ Diagnostic

II-3-1/ Données cliniques

II-3-1-1 Siège de la tumeur

Les tumeurs siégeaient dans le sein droit chez 50 patientes soit 52,1 % et dans le sein gauche chez 46 patientes soit 47,9 %

II-3-1-2 Taille de la tumeur

Les tumeurs de taille classée T1 représentaient 4 cas soit 4,2% des cas, les T2 représentaient 10 cas soit 10 ,4%. Nous avons retrouvé 15 cas de T3 soit 15,6% et 67 cas de T4 soit 69,8%.

La taille tumorale moyenne était de 7,75 cm avec des extrêmes de 2 et 20 cm.

La figure 12 représente la répartition de la taille clinique des tumeurs.

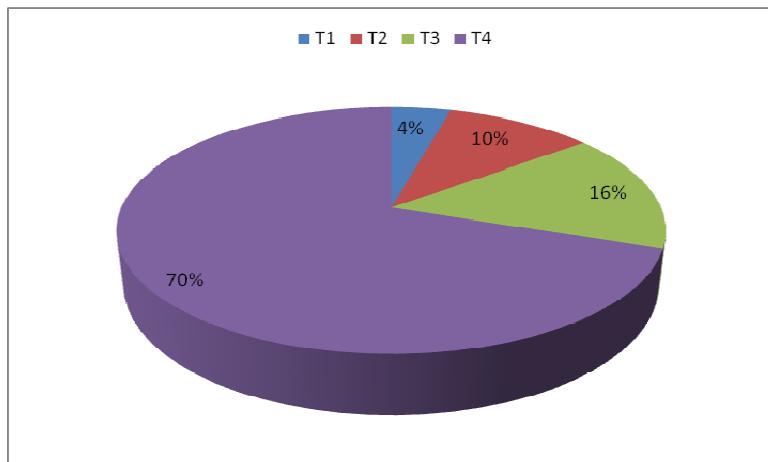


Figure 12 : Répartition de la taille clinique des tumeurs

II-3-1-3 Adénopathies

L'absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional était retrouvée chez 10 patientes soit 10,4% des cas. Des ganglions axillaires homolatéraux étaient retrouvés chez 64 patientes soit 66,7% et 11 patientes soit 11,4 % des cas avaient des ganglions sus-claviculaires homolatéraux .Onze patientes soit 11,5% avaient des ganglions axillaires et sus claviculaires.

II-3-2/ Données paracliniques

II-3-2-1/ La mammographie

La mammographie de diagnostic était réalisée chez 29 patientes soit 30,2 % et non réalisée chez 67 patientes soit 69,8 %.

Pour les patientes qui ont réalisé la mammographie les résultats étaient les suivantes :

Tableau VIII : Classification ACR

Classification ACR	Nombre	Pourcentage
ACR 2	2	2.1
ACR 3	5	5.2
ACR 4	14	14.6
ACR 5	8	8.3

II-3-2-2 L'examen anatomo-pathologique

Parmi les méthodes de diagnostic anatomo-pathologique, la cytologie était réalisée chez 16 patientes soit 16,7% des cas. L'examen histologique était réalisé chez 80 patientes soit 83,3 % des cas

Tableau IX : Type histologique pré-opératoire

Type histologique	Nombre	Pourcentage %
CCI	70	72.9
CLI	4	4.2
CIL	1	1
Carcinome mammaire	21	21.9
Total	96	100

-Grade SBR modifié par Elston et Ellis

Le grade SBR I était retrouvé chez 5 patientes soit 5,2% des cas, le grade SBR II chez 24 patientes soit 25% et le grade SBR III chez 12 patientes soit 12,5 % des cas. Le grade SBR n'était pas précisé au moment du diagnostic chez 55 patientes soit 57,3%.

II-3-2-3/ Le bilan d'extension

✓ la radiographie pulmonaire

La radiographie pulmonaire était réalisée chez 57 patientes soit 59,4 %, et n'avait montré de localisations secondaires que dans 14 cas soit 14,6 %.

✓ Le scanner thoracique

Le scanner thoracique était réalisé chez 43 patientes soit 44,8 %, et avait montré des localisations secondaires dans 21 cas soit 21,9 %.

✓ L'échographie abdominale

L'échographie abdominale était réalisée chez 70 patientes soit 72,9 %, et avait montré des localisations secondaires dans 14 cas soit 14,6 %.

II-4/ Classification par stade

Le stade IIB était retrouvé chez 4 patientes soit 4,2 %, le stade IIIA chez 8 patientes soit 8,3 %, le stade IIIB chez 25 patientes soit 26 %, le stade IIIC chez 1 patiente soit 1% et le stade IV chez 32 patientes soit 33 % des cas, et 26 patientes soit 27,1 % classé Mx.

La figure 13 montre la répartition des malades en fonction des stades.

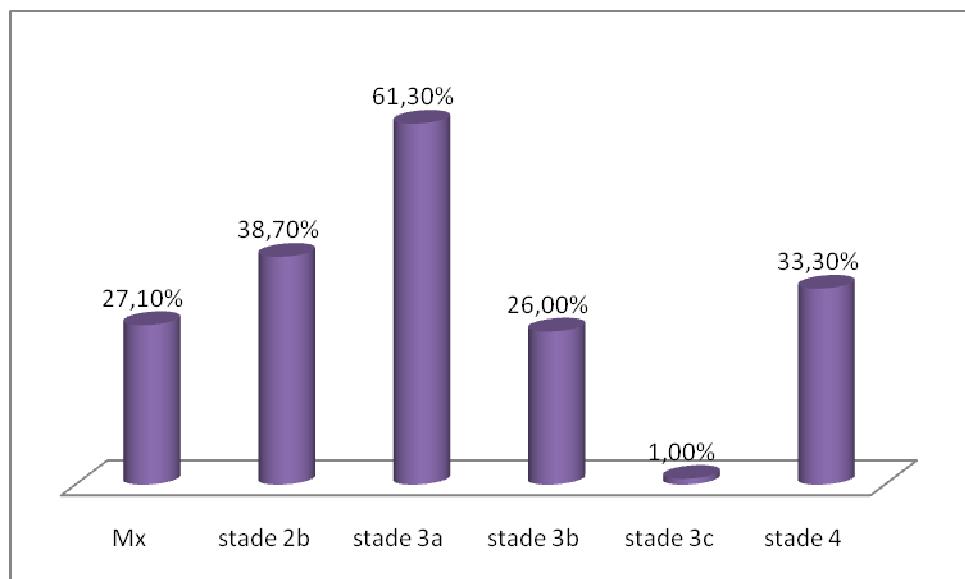


Figure 13 : Répartition des malades en fonction des stades

II-5/ Traitement

II-5-1/ La chirurgie

✓ Type de chirurgie

La mastectomie avec curage axillaire était réalisée chez 60 patientes soit 62,5 %.

La mastectomie sans curage axillaire était réalisée chez une patiente.

Chez 35 patientes soit 36 % des cas la chirurgie n'a pas été réalisée.

✓ **Délais par rapport à la chimiothérapie**

Le délai moyen de l'intervention chirurgicale par rapport à la chimiothérapie néoadjuvante était de 4,54 mois avec des extrêmes de 1 et 18 mois.

II-5-1-1 L'examen anatomopathologique post-opératoire

-Taille anatomopathologique

La taille moyenne anatomo-pathologique était de 13,98 cm avec des extrêmes de 1 et 34 cm.

-Type histologique postopératoire

L'examen histologique des pièces opératoires avait découvert une prédominance du carcinome canalaire infiltrant retrouvé dans 39 cas soit 63,95%. Le tableau X montre la répartition des types histologiques post-opératoires en fonction des patientes.

Tableau X : Type histologique postopératoire

Type histologique	Nombre	Pourcentage %
CCI	39	63,95
CLI	3	4,95
Carcinome mammaire	2	3,25
Résultat non parvenue	17	27,85
TOTAL	61	100

-Le statut de la marge d'exérèse chirurgicale

Les marges d'exérèse étaient atteintes chez 7 patientes soit 11,4 % et saines chez 25 patientes soit 40,9 % des cas.

Par contre les marges d'exérèse chirurgicale n'ont pas été précisées chez 29 patientes soit 47,5% des cas.

La figure 14 montre la répartition de l'état des marges d'exérèse chirurgicale.

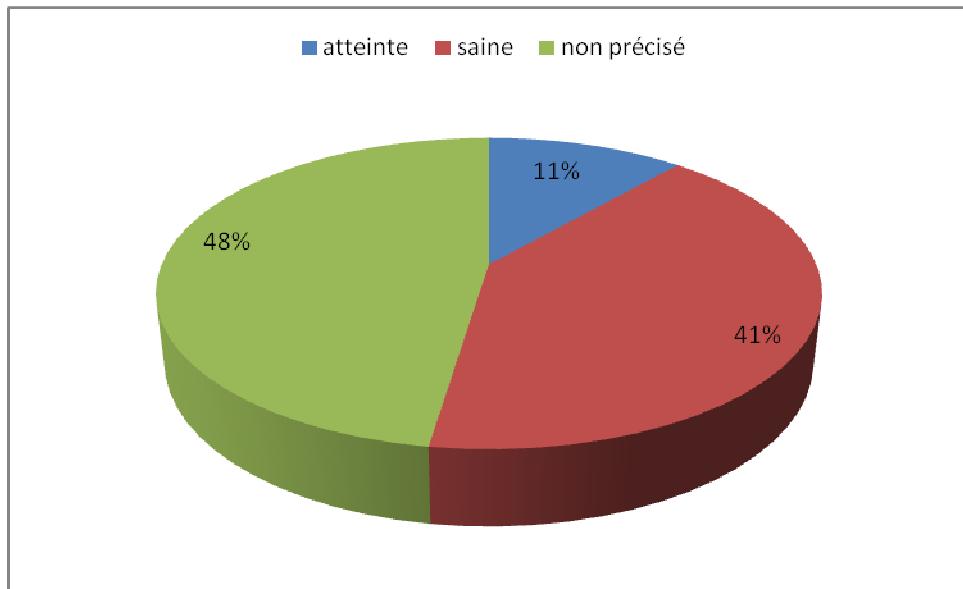


Figure 14 : répartition de l'état des marges d'exérèse chirurgicale

-Les emboles tumoraux

Les emboles vasculaires et lymphatiques étaient absents chez 10 patientes soit 16,3%, et présents chez 14 patientes soit 22,9%. Dans 37 cas soit 60,6 % les emboles n'étaient pas précisés.

-Le curage axillaire

Le nombre moyen de ganglions prélevés était de 9,65 ganglions avec des extrêmes de 3 et 32 ganglions. Nous avons trouvé 34 patientes soit 55,7 % qui avaient des ganglions envahis, 6 patientes soit 9,8 % des cas sans envahissement ganglionnaire et 20 patientes soit 32,7 % des cas dont le statut ganglionnaire était non précisé. Parmi les patientes qui avaient un envahissement ganglionnaire, 16 soit 47,05 % avaient entre 1 et 3 ganglions envahis et 18 soit 52,9 % avaient quatre ganglions envahis ou plus.

La figure 15 montre la répartition des patientes en fonction de l'envahissement ganglionnaire.

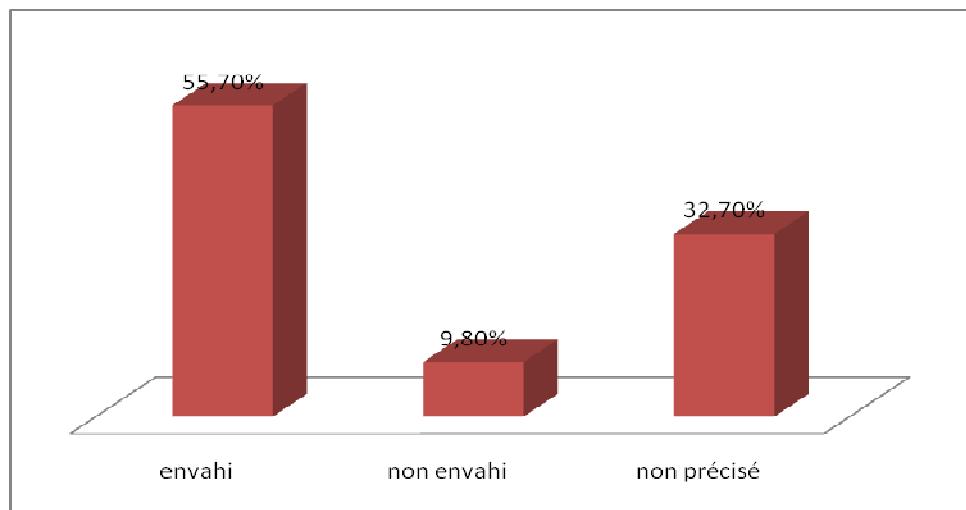


Figure 15 : répartition des patientes en fonction de l'envahissement ganglionnaire.

-Grade de SBR modifié par Eston et Ellis postopératoire

Le grade SBR I était retrouvé dans 3 cas soit 4,9 %, le grade SBR II dans 13 cas soit 21,3 % et le grade SBR III dans 16 cas soit 26,2 % ; et non précisé dans 29 cas soit 47,5 %.

La figure 16 montre la répartition des malades selon le grade SBR.

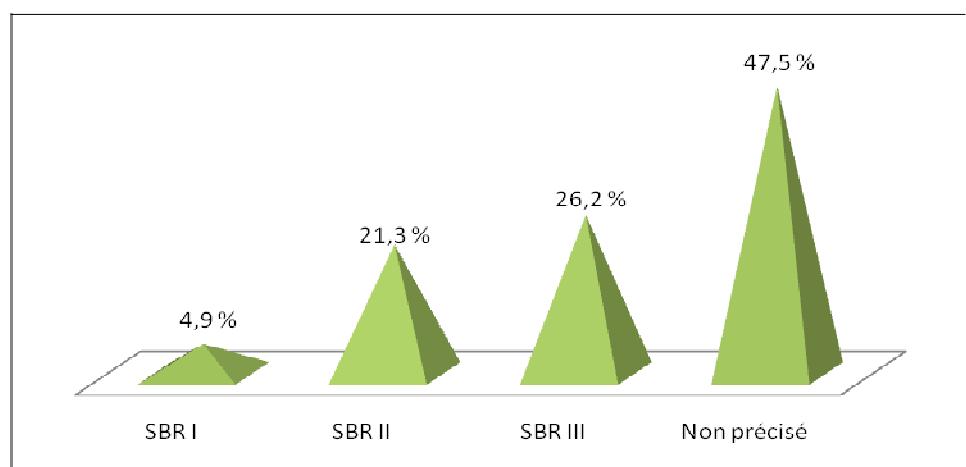


Figure 16 : Répartition des malades selon le grade SBR

-Récepteurs hormonaux

Les récepteurs hormonaux étaient positifs chez 10 patientes soit 16,3 % et négatifs chez 13 patientes soit 21,3 %. Les récepteurs hormonaux n'étaient pas dosés chez 38 patientes soit 62,2%.

-L'oncogène C-erbB-2 Neu ou Her2-Neu

Le gène C-erbB-2 Neu a été positif chez 2 patientes soit 3,27 % ; négatif chez 18 cas soit 29,5 % et non dosé chez 41 patientes soit 67,2 %.

II-5-2/ La radiothérapie postopératoire

Elle était réalisée chez 22 patientes soit 22,9% des cas et 74 patientes soit 77,1% n'avaient pas fait de radiothérapie.

Le délai moyen de la radiothérapie par rapport à la chirurgie était de 2,8 mois avec des extrêmes de 1 et 11 mois.

Le type de rayonnement utilisé chez toutes les patientes était du cobalt 60 d'énergie 1,25 MeV. La radiothérapie exclusive était réalisée chez 1 patiente soit 1 % et la radiothérapie post-opératoire chez 21 soit 21,9 %.

La moyenne de dose en sus-claviculaire était 45,60 avec des extrémités de 39 et 50 gray.

La moyenne de dose sur la paroi thoracique était 49,56 avec des extrémités de 45 et 52 gray.

La figure 27 montre la répartition des patientes selon la réalisation d'une radiothérapie.

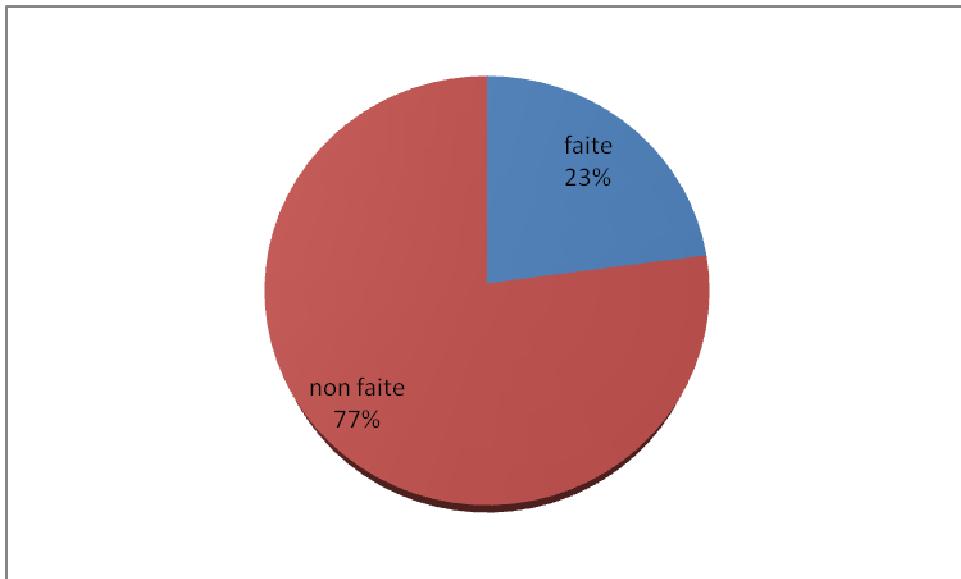


Figure 17 : Répartition des malades en fonction de la réalisation d'une radiothérapie

L'étalement

L'étalement moyen était de 39,47 jours avec des extrêmes de 18 et 68 jours.

II-5-3/ La chimiothérapie

✓ Type de chimiothérapie

Dans notre série 88 patientes soit 91,7 % avaient eu une chimiothérapie, elle était néoadjuvante chez 76 patientes soit 79,2 % des cas, adjuvante chez 8 patientes soit 8,3 % .

La chimiothérapie néoadjuvante puis adjuvante était retrouvée dans 4 cas soit 4,2 %.

✓ Protocoles

Plusieurs protocoles étaient adoptés lors de la chimiothérapie des malades dans notre série.

Le tableau XI montre la répartition des malades selon le protocole de chimiothérapie.

Tableau XI : Répartition des différents types de protocoles de la chimiothérapie

Répartition des	Nombre	Pourcentage(%)
différents types de		
protocoles de la		
chimiothérapie		
Pas de chimiothérapie	8	8.3
AC	14	14.6
AC+TAXOTERE	5	5,2
CMF	39	40.5
EC+TAXOTERE	3	3.1
FAC	6	6.3
FEC	5	5.2
CMF+AC	12	12,4
EC	2	2,1
TAXOTERE	2	2,2
Total	96	100

✓ Réponse à la chimiothérapie :

Parmi les 88 patientes qui avaient eu une chimiothérapie, 23 soit 23,9 % avaient une réponse clinique complète ; 25 soit 26 % avaient une réponse clinique partielle, 4 patientes soit 4,2 % avaient une réponse progressive , 9 patientes soit 9,4% avaient une réponse nulle et 35 patientes soit 36,5 % non précisée.

II-5-4/ l'hormonothérapie

Nous avons retrouvé 14 patientes soit 14,6% des cas qui avaient une hormonothérapie et 82 patientes soit 85,4 % des cas sans hormonothérapie.

II-6/ Les récidives

Nous avons trouvé dans notre série 26 patientes soit 27% qui avaient une récidive locorégionale et 70 patientes soit 72,9% sans récidive.

La figure 18 montre la répartition des malades en fonction de la survenue d'une récidive.

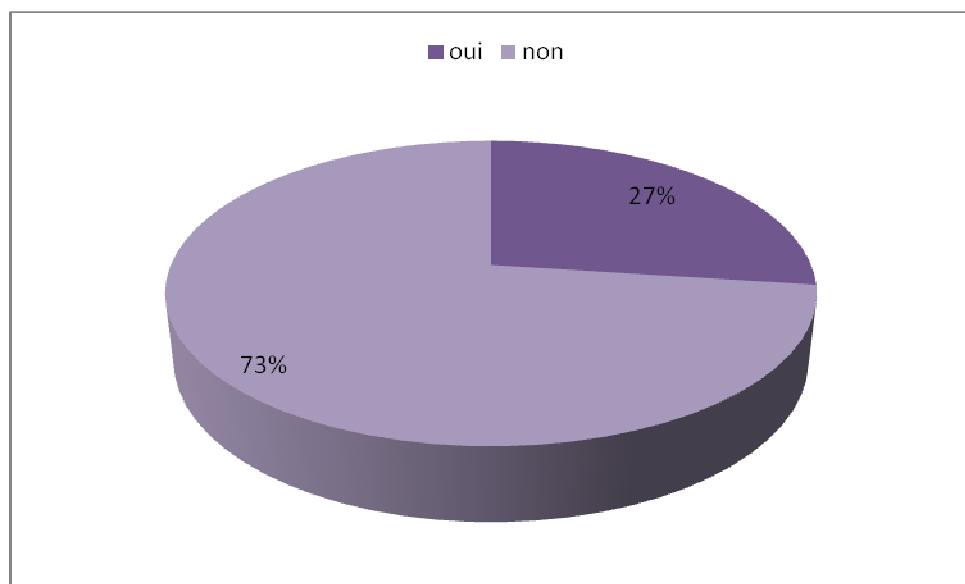


Figure 18 : Répartition des malades en fonction de la survenue d'une récidive.

Parmi les 26 malades qui avaient une récidive, 9 soit 9,4 % avaient une récidive mammaire et 2 soit 2,1 % avaient une récidive ganglionnaire au niveau de la

chaine mammaire interne, et 15 soit 15,6 % avaient une récidive mammaire et ganglionnaire.

Le délai moyen de survenue des récidives était de 28,58 mois avec des extrêmes de 6 et 96 mois.

Les récidives étaient traitées par une chirurgie radicale suivie d'une chimiothérapie et d'une radiothérapie chez une patiente.

Nous avons retrouvé 6 patientes qui étaient traitées par chirurgie radicale suivie d'une chimiothérapie et 14 patientes par chimiothérapie seule. Trois patientes étaient traitées par une chimiothérapie et une radiothérapie. Une patiente était traitée par chirurgie suivie d'une radiothérapie palliative et une patiente traitée par radiothérapie exclusive.

Les réponses à la chimiothérapie des récidives étaient complètes chez 5 patientes, partielles chez 3 patientes et nulles chez 2 patientes et non précisées chez 6 patientes.

II-7/ Localisations et Traitement des métastases

Le délai moyen de survenue des métastases était de 16,98 mois avec des extrêmes de 1 et 96 mois.

Les localisations étaient pulmonaires dans 33 cas soit 33,9%, hépatiques dans 22 cas soit 22,8%, osseuses dans 14 cas soit 14,2%, cérébrales dans 10 cas soit 10,1% , pleurales dans 9 cas soit 9,2% , cutané dans 2 cas soit 2,1% et ganglionnaire a distance dans 6 cas soit 6,2%.

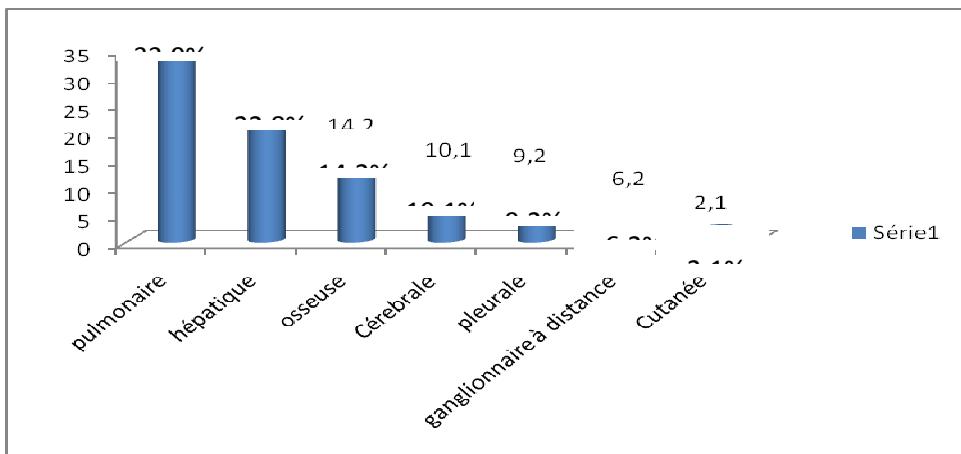


Figure 19 : Différentes localisations métastatiques

Les métastases étaient traitées selon différentes stratégies thérapeutiques.

Le tableau XII montre la répartition des différentes stratégies thérapeutiques des métastases dans notre étude.

Tableau XII : Répartition des différentes stratégies thérapeutiques des métastases

Répartition des différentes stratégies thérapeutiques des métastases	Nombre	Pourcentage (%)
Abstention	11	11.4
Chimiothérapie palliative	67	69.8
Chimiothérapie palliative+Radiothérapie palliative	9	9.4
Radiothérapie palliative	5	5.2
Total	92	100

La réponse à la chimiothérapie était complète dans 8 cas soit 8,3 % , partielle dans 27 cas soit 28,1%, progression dans 4 cas soit 4,2 % ; nulle dans 10 cas soit 10,4 % et non précise dans 6 cas soit 6,3 %

II-8/ Le devenir

La durée moyenne de suivie était de 7,7 mois avec des extrêmes de 1 et 62 mois.

Nous avons retrouvé 4 malades soit 4,2 % vivantes sans une maladie évolutive, 11 patientes soit 11,5 % décédées avec une maladie évolutive et 20 malades soit 20,8 % vivantes avec une maladie évolutive, 61 malades étaient perdues de vue dont 60 avec une maladie évolutive et 1 sans une maladie évolutive.

La figure 20 montre le devenir des patientes.

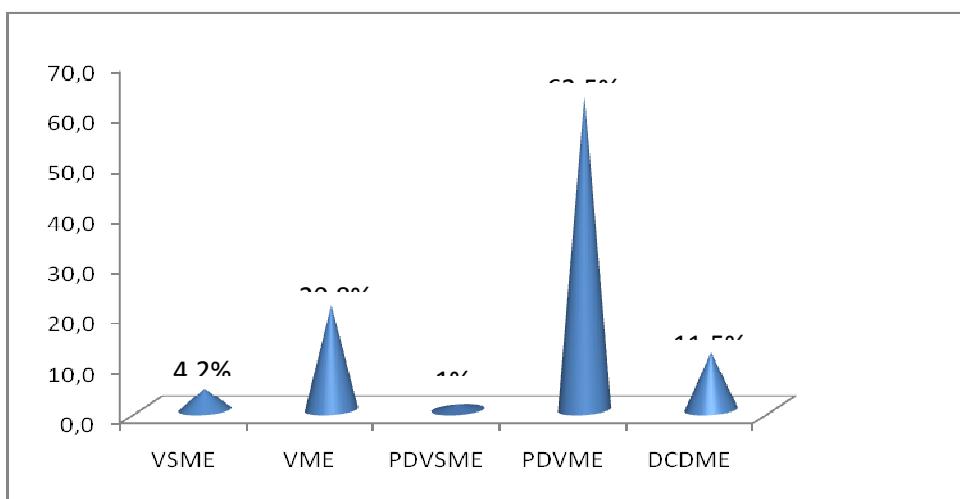


Figure 20 : Devenir des patientes

II-9-La survie

II-9-1-La survie globale

La figure 21 montre la survie globale de nos patientes à 5 ans.

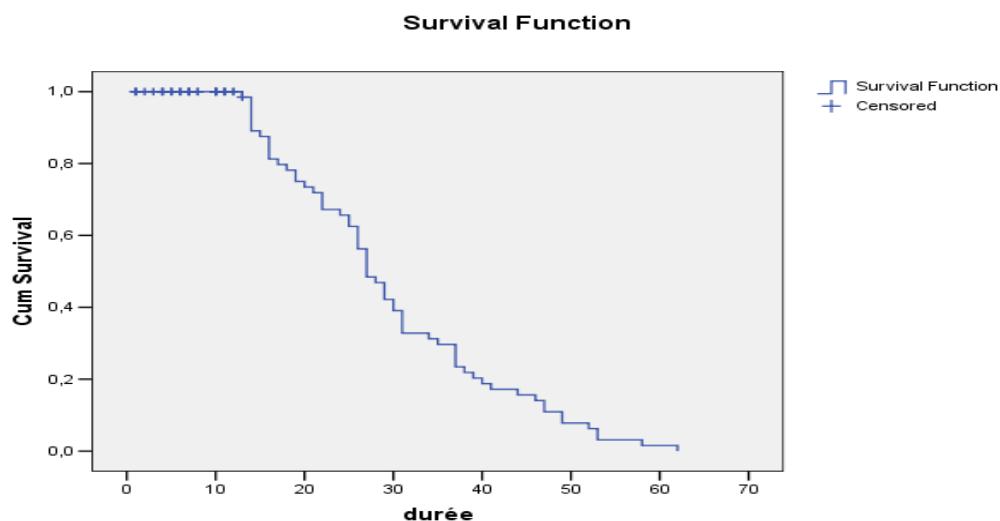


Figure 21 : Courbe de survie globale

Le taux de survie globale estimé à 2 ans était de 60%.

Le taux de survie globale estimé à 5 ans était de 0.0001 %.

Dans notre série la médiane de survie était de 27 mois.

II-9-2- La moyenne de survie en fonction des localisations métastatiques :

La moyenne de survie en fonction des localisations métastatiques dans notre série est représentée par la figure 22.

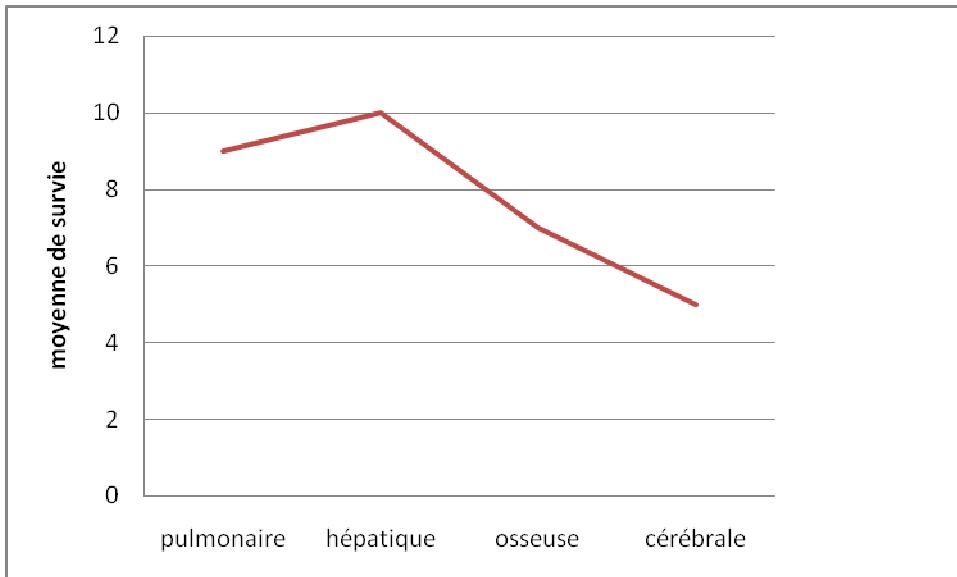


Figure 22 : courbe de moyenne de survie en fonction des localisations métastatiques

Dans notre série, la moyenne de survie était estimée à 9 mois pour les métastases pleuro-pulmonaires ; 10 mois pour les métastases hépatiques ; 7 mois pour les métastases osseuses et 5 mois pour les métastases cérébrales.

DISCUSSION

III/DISCUSSION

III-1/ Epidémiologie

III-1-1 / La Fréquence

Les métastases des cancers du sein étaient retrouvées dans 10,9 % des cas entre janvier 2008 et décembre 2012 à l'institut de cancer de Dakar.

E.Pez et al rapportaient dans leur article sur la recherche des métastases cérébrales dans les cancers du sein métastatiques, une enquête de la fédération nationale des centres de lutte contre le cancer en France.

Elle portait sur 5000 cas de cancer du sein et avait montré la présence de métastases dans 9% des cas [44].

Les métastases sont analysées le plus souvent dans la littérature selon leurs localisations et leurs prévalences par rapport à l'ensemble des métastases.

Ainsi la fréquence des métastases osseuses était estimée à 43,9% , 35% pour les métastases pleuropulmonaires, 10,9% pour les métastases hépatiques et 10 % pour les métastases cérébrales [44,46,69,90].

III-1-2 / L'âge au diagnostic

Dans notre étude,l'âge moyen du diagnostic est de 45,76 ans et 63,6% de nos patientes étaient âgées de moins de 50 ans et 36,4 % avaient plus de 50 ans.

Les chiffres que nous avons obtenus sont identiques à ceux décrits dans la littérature française par M.Pocard et al qui avaient trouvé un âge moyen de 47,1 ans sur une étude portant sur 69 patientes qui présentaient des métastases hépatiques du cancer du sein [90].

Par contre l'étude de Chami et al sur les métastases cérébrales rapportaient un âge moyen de 58,6 ans [25].

Feuvret et al, dans leur étude sur l'intérêt de la radiochirurgie des métastases cérébrales, avaient retrouvé chez ses 42 patientes, un âge moyen de 56 ans [49].

Dans notre série, l'incidence augmente avec l'âge jusqu'à un pic de fréquence situé entre 40 et 49 ans.

Par contre à l'étude de I.yao au CHU de Treichville, l'incidence diminue avec l'âge ; les patientes développent des métastases à un âge plus jeune que les patientes dans notre série avec un pic de fréquence situé entre 30 et 39 ans [69].

III-2 / Antécédents gynécologiques

III-2-1/ L'âge des premières règles et de la ménopause

Une longue vie génitale accroît le risque de survenue de cancer du sein [5,113].

Dans notre étude l'âge moyen des premières règles était de 13,36 ans et 30 patientes soit 31,5% avaient des ménarches avant l'âge de 12 ans.

Ces résultats confirment les travaux d'Agate et Echimane [40] en Côte d'Ivoire qui retrouvaient 77 % des patientes qui avaient leurs premières règles après l'âge de 12 ans.

Nous avons retrouvé l'absence des premières règles précoces chez la majorité de nos patientes conformément aux résultats des autres études Africaines. L'âge moyen de la ménopause de nos patientes était de 47,43 ans et seules 37 malades soit 38,7 % étaient ménopausées. La survenue tardive de la ménopause à 55 ans était peu représentée dans notre série avec seulement 4 cas. Ces résultats sont très différents de ceux des études menées en Europe et aux Etats Unis où près de 70 % des cancers du sein surviennent chez des femmes ménopausées [5, 21, 26, 43].

On constate alors que les patientes dans notre série étaient exposées au risque de cancer du sein pendant une durée moyenne de 34 ans.

III-2-2 / La parité

Dans notre étude, la parité moyenne était de 4,30 enfants et 22 patientes soit 22,9% étaient paucipares .Les grandes multipares et les multipares

représentaient 71,9 % de nos patientes alors que la parité semble être un élément protecteur [5,113]. L'âge moyen à la première grossesse était de 20,7 ans et seules 2,1 % avaient leur première grossesse après 30ans.

Les chiffres obtenus par Essomba [45], Echiman et al [40] sont proches de ceux de notre série. Ils avaient retrouvé une parité moyenne de 4 enfants et la majorité des patientes étaient des grandes multipares.

A l'opposé, en Europe et aux Etas Unis, la parité moyenne des malades atteintes de cancer mammaire est de 2 enfants et plus de 50 % sont des nullipares [5,113].

La multiparité et l'âge de la première grossesse avant 30 ans sont fréquemment rencontrés dans les cancers du sein en Afrique [45,40].

III-2-3/ La contraception hormonale

Une utilisation à long terme des contraceptifs oraux et le début de la prise à un âge inférieur à 20 ans peuvent être responsables d'une augmentation du risque de cancer du sein dans la population générale [5,34].

Dans notre étude ,la durée moyenne était 8,73 ans ; il n'y a eu que 13 patientes soit 13,5 % qui avaient utilisé une contraception orale. Et seules 4 patientes l'ont utilisée pendant plus de 10 ans.

L'utilisation d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause n'était pas retrouvée chez les patientes de notre étude.

III-3/ Les aspects cliniques et anatomopathologiques

III-3-1/ La taille tumorale

Dans notre série , la taille clinique moyenne était de 7,75 cm avec des extrêmes de 2 et 20 cm.

Nous avons retrouvé une prédominance des tumeurs de tailles classées T4 dans 67 cas soit 69,8 %, suivie des T3 dans 15 cas soit 15,6 % , des T2 dans 10 cas

soit 10,4 % et T1 dans 4 cas soit 4,2 %, avec une nette prédominance des stades IV et IIIB dans 57 cas soit 59 %.

Dans la littérature française, l'étude de M.Pocard [90] et all à propos de 69 cas de métastases hépatiques de cancer du sein sur 10 ans.

La taille moyenne de la tumeur initiale était 4,8 cm se répartissant en 28 % de T1 ; 51 % de T2 et 17 % de T3 et 3% de T4.

Les résultats obtenus dans notre étude montrent que le taux des tumeurs initialement classés T4 dans notre série est nettement supérieur à celui retrouvé dans l'étude de M.Pocard .

III-3-2/ L'envahissement ganglionnaire

L'évaluation de l'envahissement ganglionnaire axillaire est l'un des facteurs pronostiques le plus significatif pour la survenue de récidive et la survie [6, 15,26].

Il participe dans la décision sur le besoin d'une chimiothérapie adjuvante et parfois sur le type de combinaison cytotoxique qui devrait être utilisé.

Dans notre série , l'atteinte ganglionnaire clinique était trouvée dans 89,6 % des cas. L'envahissement ganglionnaire lors du curage axillaire était trouvé dans 34 cas soit 55,7 %. Parmi les patientes qui avaient un envahissement ganglionnaire, 16 soit 47,05 % avaient entre 1 et 3 ganglions envahis et 18 soit 52,9 % avaient plus de 3 ganglions envahis.

À l'étude de Chauleur et al [26] à propos d'une étude rétrospective sur 254 patientes ayant un cancer du sein tout stade, 23,5 % avaient un curage avec des ganglions envahis, dont 70,6 % entre 1 et 3 ganglions envahis et 29,4 % plus de 3 ganglions envahis.

Les résultats que nous avons obtenus montrent alors que les patientes à potentiel métastatique présentent plus de métastases ganglionnaires axillaires que les patientes ayant un cancer du sein sans métastases.

Ces résultats sont identiques à la littérature française où plusieurs études ont rapporté que le risque d'envahissement ganglionnaire est élevé dans les cancers du sein à potentiel métastatique [31,55].

III-3-3/ Les types histologiques :

Dans notre série, le carcinome canalaire infiltrant était le type histologique le plus fréquemment retrouvé dans 72,9% des cas contre 4,2% de carcinome lobulaire infiltrant.

Nos résultats sont comparables avec ceux obtenus dans la littérature sur le type histologique des cancers du sein sans métastases. Cutuli [33] avait retrouvé 83,3% de carcinome canalaire infiltrant (CCI), 22,7% de carcinome lobulaire infiltrant (CLI). Ghorbel et al [59] avaient eu 91 % de CCI. Geffroy [63] avait retrouvé 81,4 % de CCI, 10,4% CIC et Chauleur et al [26] avaient retrouvé 95 % de CCI et 5 % CLI.

On constate que le carcinome canalaire infiltrant est le type histologique prédominant dans le cancer du sein avec ou sans métastases.

III-3-4 / Le grade SBR

Dans notre série, les patientes présentant des tumeurs de haut grade histopronostique SBR III étaient les plus représentées. Elles étaient retrouvées dans 16 cas soit 26,2 %, SBR II dans 13 cas soit 21,3 % et 3 cas soit 4,9 % SBR I.

Ce résultat est supérieur à l'étude de M.Pocard [90] à propos de 69 cas de métastases hépatiques du cancer du sein à l'institut Curie en France qui avait trouvé 20% de SBR III.

Dans d'autres études sur le cancer du sein sans métastases, les grades histopronostiques SBR I représentait 47,2 % , SBR II 39,3% et SBR III 36,4% [33,104,105].

Les résultats que nous avons obtenus dans notre étude montrent que les cancers du sein de haut grade histo-pronostique SBR III ont plus de risque de développer des métastases.

III-3-5 / Le statut des marges d'exérèse chirurgicale

L'atteinte des marges d'exérèse est un facteur important influençant le taux de récidive locale mais également le taux de survie des patientes [64, 72, 89, 105,116]. Dans notre étude, 60 patientes ont été traitées par chirurgie radicale et nous avons trouvé une prédominance des marges saines dans 40,9 %.

Par contre les marges d'exérèse positives étaient retrouvées dans 7 cas soit 11,4 %.

Ce résultat est supérieur à l'étude de Houvenaeghel [67] sur les cancers du sein tous stades avec 7,3% de marges d'exérèse positives.

L'analyse doit être complétée par l'étude des cancers sans métastases avec des marges positives ou non.

III-4 / Les aspects thérapeutiques

III-4-1/ Le traitement chirurgical

La mastectomie radicale modifiée ou opération de Patey qui consiste en l'ablation de la totalité de la glande, l'aréole, le mamelon et une partie de la peau du sein, avec conservation des deux muscles pectoraux, représente la méthode chirurgicale la plus couramment utilisée [33, 97, 125].

Dans notre étude,nous avons retrouvé une prédominance de la mastectomie associée au curage axillaire. Elles étaient retrouvées dans 60 cas soit 62.5 % et seule 1 patiente soit 1 % des cas a eu une mastectomie sans curage axillaire.

On constate alors que plus de 50 % de nos patientes ayant des métastases du cancer du sein ont été traitées initialement par chirurgie radicale.

III-4-2 / La radiothérapie postopératoire :

L'irradiation du sein est principalement indiquée après mastectomie ou encore à titre de traitement exclusif en cas de cancer évolué inopérable.

Car elle permet de diminuer au maximum les risques de récidives locales [28,82, 89,117, 120].

Dans notre série, la radiothérapie était réalisée chez 22,9% des cas alors que 77,1% des patientes n'avaient pas reçu de radiothérapie dans le traitement initial du cancer du sein. Parmi les 22 patientes qui ont reçu la radiothérapie moins de 5 patientes ont présenté des récidives locales.

Le délai moyen de la radiothérapie par rapport à la chirurgie était de 2,8 mois avec des extrêmes de 1 et 11 mois.

Les résultats obtenus dans notre étude montrent que la radiothérapie postopératoire réduit spectaculairement le taux de récidive locale

Résultat identique aux essais randomisés de Fischer [50], Cutuli [33] qui ont démontré la réduction de récidive locale quand la radiothérapie est associée à la chirurgie.

III-4-3 / La chimiothérapie

Elle permet d'améliorer la survie sans métastase et la survie globale en traitant la maladie micro-métastatique, et agit également au niveau local [2, 12,57].

La chimiothérapie adjuvante était administrée dans 8 cas soit 8,3 % quand il existait au moins l'un des facteurs péjoratifs suivants : une atteinte métastatique ganglionnaire axillaire, une taille tumorale anatomo-pathologique supérieure ou égale à 2 cm, un grade histologique élevé (SBRII ou SBRIII), un âge du diagnostic inférieur à 35 ans. La chimiothérapie néoadjuvante était administrée dans 76 cas soit 79,2% pour obtenir une régression tumorale suffisante sur des tumeurs supérieures à 3 cm pour réaliser ensuite une chirurgie dans de bonnes conditions carcinologiques. Les réponses cliniques à la chimiothérapie

néoadjuvante étaient complètes dans 23,9 % des cas et partielles dans 26 % des cas. Ces données sont différentes de celles de la littérature car on retrouve que la chimiothérapie néoadjuvante entraîne chez 20 à 80 % des patientes une fonte tumorale clinique complète [17]. On retrouve dans l'essai de NSABP B [17, 51] 36% de réponse complète, Makris A et al [79] 52 % et Segel et al [111] avaient retrouvé 77 % de réponse complète. Les résultats obtenus dans notre étude montrent que la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante pour les patientes ayant un cancer du sein métastasé est nettement inférieure à celle des patientes ayant un cancer du sein non métastasé.

III-4-4 / L'hormonothérapie

Dans le cas du cancer du sein métastatique, l'hormonothérapie peut être utilisée avant ou après la chimiothérapie selon les symptômes et l'endroit des métastases. Par rapport à la chimiothérapie, l'hormonothérapie offre l'avantage de causer moins d'effets secondaires et d'être administrée sous forme de comprimés permettant un traitement domiciliaire [76].

L'hormonothérapie était administrée chez 14.6 % des patientes dans notre série.

Ce résultat est proche de l'étude de I.yao au CHU de Treichville portant sur 105 patientes avec 10 % des patientes traitées par hormonothérapie.

III-5 / Récidives

Dans notre série le taux de récidive locorégionale représente 27% .

Ce résultat est différent des autres études portant sur les cancers du sein tous stades.

Chauleur [26] avait retrouvé 21,6 % de récidive locale, Vandongen [118] avait 20 % de récidive locale, Poggi [102] avait 22 %, Veronessi [119] avait retrouvé 18,6 % de récidive locorégionale.

Le délai moyen d'apparition des récidives dans notre série était de 28,58 mois.

Ainsi on retrouve dans la méta-analyse de Vandongen [118] un délai moyen d'apparition des récidives de 99 mois et dans plusieurs études comme celles de Greffroy [63] 84,2 mois, Ghorbel [59] 50 mois et Chauleur [26] 40 mois.

Les résultats obtenus dans notre étude montrent que le taux de récidive est plus élevé dans les cancers du sein métastasés.

III-6- localisations métastatiques

Dans notre étude, le délai moyen de survenue des métastases était de 16,98 mois avec des extrêmes de 1 et 96 mois.

Ce résultat est différent de la littérature où le délai moyen était estimé à 24 mois dans l'étude de I.Yao au CHU de Treichville à propos de 105 cas de cancer du sein métastatique [69].

Dans notre étude les localisations secondaires initiales, encore appelées métastases synchrones, représentent 24% de l'ensemble des cas des métastases de cancer du sein.

Ce résultat est différent de l'étude de E.Sinon et all portant sur 517 patientes avec un taux de métastases synchrones inférieur à 2 % sur 3 ans [46].

Les résultats obtenus dans notre étude montrent que le taux des métastases synchrones dans notre série est nettement supérieur à celui décrit par la littérature française. Ceci nous laisse se poser la question sur la qualité de la prise en charge du cancer initial.

✓ Les localisations pleuro-pulmonaires

Les localisations secondaires pleuro-pulmonaires dans notre étude représentaient 43,1 % avec 33,9 % des localisations pulmonaires isolées.

Le délai moyen d'apparition des métastases pleuro-pulmonaires dans notre étude était de 17 mois.

L'étude de E. Lemarié a retrouvé 35 % des cas de métastases pulmonaires [42].

La même étude a retrouvé 37 % de localisations pleurales contre 9,2 % dans notre étude.

L'étude de I. Yao au CHU Treichville a retrouvé 35,36 % de localisations secondaires pleuro-pulmonaires [69].

Les résultats obtenus dans notre étude montrent que le taux des métastases pulmonaires dans notre série est nettement supérieur à celui retrouvé dans la littérature française.

✓ **Les Localisations hépatiques**

Les localisations hépatiques dans notre étude étaient de 22,8 %.

Le délai moyen d'apparition des métastases hépatiques était de 15,8 mois.

Ce résultat est supérieur à celui retrouvé dans la littérature avec 5 % des cas de métastases hépatiques isolées dans une étude à l'hôpital de Bologhine en Algérie [90] et 10,96 % à l'étude de I. Yao au CHU de Treichville [69].

✓ **Les localisations osseuses**

Les localisations secondaires osseuses dans notre série étaient de 14,2 % , avec un délai moyen d'apparition de 20,5 mois.

Ce résultat est plus faible que la littérature.

L'étude de Hamaoka et Coll estime que 26 à 50 % des patientes atteintes de cancer du sein développaient des localisations secondaires osseuses [126].

L'étude de I. Yao sur 5 ans au CHU Treichville avait trouvé 36 cas soit 43,9% [69].

Dans notre étude, nous n'avons pas précisé les sites de métastases osseuses.

Par contre, nous avons trouvé dans la littérature française que les métastases osseuses du cancer du sein se localisent généralement au niveau des os longs plus particulièrement l'avant bras et la main, bassin, côtes, crâne et aux fémurs, mais également des métastases rachidiennes peuvent être rencontrées , plus particulièrement au niveau du rachis lombaire, ce qui est en rapport avec le degré de vascularisation de ces diverses pièces osseuses [46,126].

La fréquence des métastases osseuses est de loin sous évaluée et que la scintigraphie est indisponible.

✓ **Les localisations cérébrales**

Les localisations cérébrales dans notre étude étaient de 2,1 %, avec un délai moyen d'apparition de 28 mois.

Résultat identique de la littérature avec 3,66 % de métastases cérébrales à l'étude de I.yao au CHU de Treichville [69].

Contrairement à l'étude de E.Pez et al sur les localisations secondaires du cancer du sein avec 10% des cas de localisations secondaires cérébrales [23,44].

✓ **Localisations cutanés**

Les localisations secondaires cutanées dans notre étude étaient à 2,1 % avec un délai moyen d'apparition de 13 mois.

Ce résultat est identique à l'étude de L.Atrie et all [95] en Tunisie avec 2 cas soit 2% métastases cutanées et 2,4 % à l'étude de I.Yao au CHU Treichville [69].

✓ **Localisations ganglionnaires à distance**

Les localisations secondaires ganglionnaires à distance étaient à 6,2 % dans notre étude avec un délai moyen d'apparition de 18,3 mois, résultat identique à l'étude de I.Yao avec 5 cas soit 6,98% [69].

Les résultats obtenus dans notre étude montrent que dans notre série les métastases pleuro-pulmonaires sont beaucoup plus fréquentes que les métastases

osseuses contrairement aux études menées à l'occident où les métastases osseuses sont plus fréquentes.

III-7- Traitement des métastases

Dans notre série 67 patientes soit 69,8% ont été traitées par chimiothérapie palliative seule.

Neuf patientes soit 9,4% traitées par chimiothérapie + radiothérapie. Cinq patientes soit 5,2 % traitées par radiothérapie exclusive et abstention pour 11 cas soit 11,4 %.

Ces résultats sont différents de l'étude de I.Yao à propos de 105 cas au CHU de Treichville avec 33,33 % des patientes traitées par chimiothérapie palliative exclusive ; 10% traitées par hormonothérapie et 28,57 % traitées par chimiothérapie +hormonothérapie [69].

L'étude de M.Pocard portant sur 69 patientes ayant un cancer du sein métastasé avait trouvé 74% des cas traités par chimiothérapie seule et 18% des cas traités par hormonothérapie [90].

Dans notre étude, la réponse au traitement des métastases était complète pour 8 cas soit 8,3% , partielle pour 27 cas soit 28,1%, progression pour 4 cas soit 4,2% et nulle pour 10 cas soit 10,4%.

Ces résultats sont différents de la littérature française où les études avaient montré une réponse complète dans 34%, partielle dans 58 % des cas et rémission dans seulement 3 % des cas [90,69].

On constate alors que la réponse complète à la chimiothérapie dans notre série est nettement inférieure à celle rapportée par la littérature française.

III-8- SURVIE

Dans notre étude la durée moyenne de suivi était de 20,23 mois avec des extrêmes de 1 et 62 mois.

Par contre, dans la littérature française, nous avons trouvé que la durée moyenne de suivi était de 33,9 mois avec des extrêmes de 2 et 110 mois [46,73].

Dans notre étude ,le taux de la survie globale pour les cancers du sein métastasés était à 60 % à 2 ans et nul à 5 ans.

Résultat plus bas que l'étude de M.Pocard [90] portant sur 69 patientes ayant un cancer du sein métastasé qui avait trouvé que le taux de la survie à 2 ans était de 75% et 25% à 5 ans.

Contrairement à l'étude de I.Yao au CHU Treichville qui avait trouvé que plus de 50% des patientes ayant un cancer du sein métastasé ont été décédées dans la 1ere année [69].

Dans la littérature française, le taux de survie globale pour les cancers du sein tout stade à 5 ans était 81 % , 66,5 % à 10 ans et 59,5 % à 15 ans [46,73].

Au Sénégal, le taux de survie globale pour les cancers du sein tout stade dans l'étude de Dem et all [35] était de 66 % à 5 ans et 44 % à 10 ans.

Les résultats obtenus dans notre étude ne nous ont pas permis d'analyser l'influence des métastases sur la survie globale des patientes atteintes de cancer du sein mais également se poser la question sur la qualité de la prise en charge des patientes ayant un cancer du sein métastasé.

Dans notre étude la moyenne de survie pour les métastases pulmonaires était de 9 mois.

Résultat inférieur à celui retrouvé par E.Lemarié avec une moyenne de survie de 48 mois [42].

La moyenne de survie pour les métastases hépatiques était de 10 mois contre 41 mois retrouvée à l'étude de I.Yao au CHU de Treichville [69].

La moyenne de survie pour les métastases osseuses était à 5 mois contre 18,9 mois retrouvée à la littérature française [64,126].

La moyenne de survie pour les métastases cérébrales était à 7 mois contre 8,9 mois retrouvée à la littérature [23,44].

Ces résultats nous permettent de déduire que la moyenne de survie dans les cancers du sein avec métastases dans notre série est nettement inférieure à celle retrouvée dans la littérature française.

Ceci nous impose de se poser la question sur la prise en charge des patientes présentant des métastases du cancer du sein dans notre série.

CONCLUSION

Le pronostic du cancer du sein métastatique reste un problème majeur pour l'oncologue. Ces dernières années, les progrès thérapeutiques, du fait des nouveaux traitements mais aussi de l'évaluation de nouvelles stratégies, montrent une amélioration significative de la survie. De plus, les soins de support et la prise en charge psychologique ont modifié considérablement le contexte de cette maladie.

Notre travail concerne le bilan d'une expérience hospitalière au sein de l'Institut du Cancer de l'Hôpital Aristide Le Dantec de Dakar de 2008 à 2012 et ayant colligé 96 ayant des métastases du cancer du sein.

Il ressort de notre étude que la fréquence des métastases était de 10,9 % des cas du cancer du sein. L'âge moyen du diagnostic était de 45,7 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle comprise entre 40 et 49 ans. Elle était retrouvée dans 32 cas soit 33,3 %.

L'âge moyen des premières règles était de 13,36 ans et 46 patientes soit 47,9 % avaient leurs premières règles après l'âge de 12 ans. L'âge moyen de la ménopause était de 47,43 ans et 33 patientes avaient leur ménopause avant l'âge de 55 ans. La parité moyenne était de 4,30 enfants et plus de 50 % des patientes étaient représentées par les multipares et les grandes multipares. La durée moyenne de la contraception hormonale était de 8,73 ans et seules 4 patientes avaient eu à pratiquer une contraception hormonale pendant plus de 10 ans. L'étude des aspects cliniques avait montré que la majorité des tumeurs siégeait au niveau du sein droit. Elles étaient retrouvées dans 50 cas soit 52,1 %. La taille clinique moyenne était de 7,75 cm avec une prédominance des tailles cliniques classées T4 retrouvées dans 67 cas soit 69,8 %. Les tumeurs de taille clinique classée T3 étaient retrouvées dans 15 cas soit 15,6%. Les tumeurs de taille clinique classée T2 étaient retrouvées dans 10 cas soit 10,4% et les tumeurs de taille clinique classée T1 étaient retrouvées dans 4 cas soit 4,2%. L'envahissement ganglionnaire clinique étant prédominant et était retrouvé dans

86 cas soit 89,6 %. La mammographie était réalisée chez 29 patientes soit 30,2%.

La confirmation du diagnostic était apportée par l'examen histologique dans 80 cas soit 83,4 %. Le type histologique le plus fréquent était le carcinome canalaire infiltrant retrouvé dans 70 cas soit 72,9 %. Les tumeurs de grade SBRIII étaient observées dans 12 cas soit 12,5 %.

La radiographie pulmonaire était réalisée chez 57 patientes soit 59,4 %, et n'avait montré de localisations secondaires que dans 14 cas soit 14,6 %.

Le scanner thoracique était réalisé chez 43 patientes soit 44,8 %, et avait montré des localisations secondaires dans 21 cas soit 21,9 %.

L'échographie abdominale était réalisée chez 70 patientes soit 72,9 %, et avait montré des localisations secondaires dans 14 cas soit 14,6 %.

La classification par stade montrait une prédominance du stade IV, retrouvé dans 32 cas soit 33,3 %. Le stade III B était observé chez 25 patientes soit 26%.

La chimiothérapie était administrée dans 88 cas soit 91,7 % et le protocole dominant était le CMF réalisé dans 39 cas soit 40,5 % des patientes de notre série.

La chimiothérapie néoadjuvante était administrée dans 76 cas et la réponse clinique n'était pas évaluée chez toutes les patientes. Cette réponse clinique était complète dans 23 cas et partielle dans 25 cas. La chimiothérapie adjuvante était administrée dans 8 cas soit 8,3 %.

Les différentes stratégies thérapeutiques du traitement conservateur ne sont pas retrouvées chez toutes nos patientes et 61 patientes soit 62,5 % ont été traitées par chirurgie radicale.

L'examen anatomopathologique des pièces opératoires avait retrouvé une prédominance des carcinomes canalaires infiltrants dans 39 cas soit 63,9 %. La taille tumorale histologique moyenne était de 13,98 cm. Les tumeurs de grade

SBR III étaient les plus fréquentes et étaient retrouvées dans 16 cas soit 26,2 %. Les marges d'exérèse chirurgicale étaient atteintes chez 7 patientes soit 11,4 %. Les emboles tumoraux étaient présents dans 14 cas soit 22,9 % , l'oncogène C-erbB-2 Neu était peu dosé et n'était positif que dans 2 cas.

Le curage axillaire était positif dans 34 cas soit 55,7 %. Parmi les patientes ayant un envahissement ganglionnaire, 16 soit 47 % avaient entre 1 et 3 ganglions envahis.

Vingt deux patientes ont eu une radiothérapie postopératoire. Le délai moyen de la radiothérapie par rapport à la chirurgie était de 2,8 mois avec des extrêmes de 1 à 11 mois.

L'hormonothérapie était administrée chez toutes les patientes ayant des récepteurs hormonaux positifs retrouvées dans 14 cas soit 14,6 %.

L'évolution était marquée par la survenue de 26 cas soit 27 % de récidive locorégionale. Le délai moyen de survenue des récidives était de 28,58 mois. Le traitement chirurgical de toutes les récidives était une mastectomie. Le délai moyen d'apparition des métastases était de 16,98 mois. Les localisations les plus fréquentes étaient pulmonaires dans 33 cas soit 33,9 % avec un délai moyen d'apparition de 17 mois, hépatiques dans 22 cas soit 22,8% avec un délai moyen d'apparition de 15 mois, osseuses dans 14 cas soit 14,2% avec un délai moyen d'apparition de 20 mois, et cérébrales dans 10 cas soit 10,1% avec un délai moyen d'apparition de 28 mois. Le traitement des métastases était palliatif, la majorité de nos patientes soit 69,8% a été traité par chimiothérapie exclusive, et seulement 5 patientes ont été traitées par radiothérapie exclusive. La réponse au traitement n'était pas précisée pour toutes les patientes, la réponse était complète dans 8 cas soit 8,3%, partielle dans 27 cas soit 28,1%, progression dans 4 cas soit 4,2% et nulle dans 10 cas soit 10,4%.

Le délai moyen de suivi à partir du diagnostic des métastases était de 7,7 mois et seules 4 patientes soit 4,2 % étaient vivantes sans maladie évolutive et 11

patientes soit 11,5 % étaient décédées avec maladie évolutive. La survie globale était de 60 % à 2 ans ; et nulle à 5 ans.

la moyenne de survie pour les métastases pulmonaires était de 9 mois, 10 mois pour les métastases hépatiques,5 mois pour les métastases osseuses et 7 mois pour les métastases cérébrales.

REFERENCES

1-Biyi A , Doudoult A , Zekri A , Caoui M , Benrais M

Le processus métastatique

Médecine du Maghreb 2001 N°90

2-Abrial C, Bouchet M , Raoelfils I et al

Place de l'anatomie pathologique dans l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante. Marqueurs pronostiques et prédictifs : exemple du cancer du sein.

Bull. cancer 2006 ; 93(7) :663-668

3-Abrial C, Penault-Llorca F, Mouret-Reynier M A et al

Quand faire de la chimiothérapie néoadjuvante ? L'utilisation de la chimiothérapie néoadjuvante chez des patientes atteintes de cancer du sein opérable (stade II et III) in le cancer du sein.

Springer.Coll.Oncol.Pratique. Paris 2007 : 125-165.

4-Alran S, Salmon R

Traitements chirurgical du cancer du sein in cancer du sein.

Springer, Coll.Oncol.Pratique. Paris 2007: 73-107

5-Althius M , Dozier J , Anderson W et al

Global trend in breast cancer incidence and mortality 1973-1997.

Internat J.Epidemiol. 2005; 34(2): 405-412

6-Amalric R, Brandoneh H, Dubau A

Résultats du traitement par chirurgie conservatrice et irradiation de 132 carcinomes canalaire in situ non palpable du sein.

Cancer Radiothérapie 1998 ; 2(1) :19-26.

7-Amejean , Lebret T

La cascade métastatique : angiogenèse et nouveaux concepts

Progrés en urologie(2008),suppl.7,S156-S166.

8-Amejean , Lebret T

Physiopathologie de la métastase :du primitif au secondaire

Progrés en urologie(2008),suppl.7,S147-S155.

9-Amsalhem P, Etessami R, Morère J

Epidémiologie, facteurs de risque, dépistage in cancer du sein.

Springer, Coll.Oncol.Pratique. Paris 2007 : 11-22.

10-Andrieu J , Barritaut D, Blanquet V, Calvo F

Biologie des cancers du sein.

Ellips, Paris 1991 : 331-335

11-Andrieu J , Colonna P

Cancers : évaluation, traitement et surveillance.

ESTEM, Paris 1997 : 1-321

12- Antoine C, Guastalla P, Bonneterre J et al

Les traitements médicaux adjutants. Recommandations pour la pratique clinique: saint Paul de Vence 2007 « cancers du sein ». Paris Lob conseil. 2007; 8(1):94-95.

13-Antoniou A , Pharoah PD, Narod S et al

Average risks of breast cancer and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutation detected.

Ame J Hum Genet 2005; 7(2): 17-30.

14-Axelsson C, Rank F, Mouridsen H et al

Impact of axillary dissection on staging and regional control in breast tumors inferior or equal 10mm in The DBCG experience.

Acta Oncol. 2000; 39(3): 283-289

15-Bayo S, Parkin D , Hall J et al

Cancer in Mali, 1987-1988.

Int.J.Cancer 1990; (1): 679-684.

16-Bellussi S, Boyer B, Broders F et coll.

Adhérence et mobilité des cellules embryonnaires et tumorales.

Path Biol 1992, 40, n° 8, 779-784

17 - Bobin J , Zinzindohoue C, Virelizier C F et al

La chirurgie conservatrice des cancers du sein T2 à 3 cm, T3N0N1M0 après chimiothérapie d'induction.

Bulletin du cancer 2001; 88(2): 175-180.

18-Boiron B.

Cancer et métastases.

M/s, 1990, 6 , 424-5.

19-Bonadona G, Hortobagyi G, Valagussa P

Text book of breast cancer, a clinical guide to therapy.

Taylor and Francis, London, 2006; 3: P: 1-12.

20-Botha L, Bray F, Sankila R et al

Breast cancer incidence and mortality trend in 16 european countries.

Eur. J. Cancer 2003; 39(12) : 1718-1729.

21-Brinton A, Schairer C, Hoover N et al

Menstrual factors and risk of breast cancer.

Cancer Invest. 1988; 6(3) : 245-254.

22-Bundred N

Preclinical and clinical experience with fulvestrant (Faslodex) in postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer.

Cancer Invest 2005; 23:173—81

23-Chargari C ,Koloshi G , Benouaich-amiel , Mahutte L et all

Métastases cérébrales

2012 Elsevier masson SAS

24-Celine G

Découverte d'un marqueur du risque de métastases pulmonaires

Communiqué de Presse 7 sept 2011

25- Chami S , Mekkit F.

Les métastases cérébrales: profil épidémiologique et résultats thérapeutiques, à propos d'une série de patients traités dans un service de radiothérapie à Alger.

Cancer/Radiother 2010; 14: 584-665

26- Chauleur C, Vulliez L, Trombert B et al

Facteur de risque de récidive des cancers du sein traités par chirurgie conservatrice : a propos de 254 cas.

J. gynécologie-obstétrique et biologie de la reproduction 2008 ; 37(1) : 170-178.

27- Chavandra J, Eschwege F

Radiothérapie oncologique.

Hermann, Paris, 1992 : 237-251.

28- Clough K , Nos C, Inguenault C

Traitements conservateurs : qui ? Quelle technique ? Quelles questions préopératoires. Journal de radiothérapie 2010 ; 90(10) : 1453.

29-Collaborative group on hormonal factor in breast cancer.

Breast cancer and hormonal contraceptive: collaborative reanalysis of individual data on 53297 women without breast cancer from 54 epidemiological studies.

Lancet 1996; 347(1):1713-1727.

30- Collaborative group on hormonal factors in breast cancer.

Breast cancer and breast feeding : 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(2) : 187-195.

31-Courtant C , Omorel A , Antoine M , Uzan Z , Barranger E

Ganglion sentinelle métastatique d'un cancer du sein : peut-on éviter le curage axillaire complémentaire ?

J.chir 2007 ; 144 ;N°6

32-Costa RB et al.

Efficacy and cardiac safety of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy regimens for HER2-positive early breast cancer.

Ann Oncol 2010

33-Cutuli B

Influence of locoregional irradiation on local control and survival in breast cancer.

Cancer Radiothérapie 1998 ; 2(5) : 446-459

34-Cutuli B

Le carcinome canalaire in situ in Le cancer du sein.

Springer Paris, 2007:131-149

35-Dem A, Dieng M M, Diop P S et al

Les cancers gynécologiques et mammaires à l'institut du cancer de Dakar.

Cahier Santé- tropicale 2008 ; 18(1): 25-27

36-Desplaces A , Poupon MF.

Le processus métastatique.

Bull Cancer 1994, 81, 751-4

37-Dieras, Véronique, Vincent-Salomon, Anne, Degeorges, Armelle, et al.

Trastuzumab (Herceptin®) et cancer du sein: mécanismes de résistance.

Bulletin du cancer, 2007, vol. 94, no 3, p. 259-266.

38-Dlerouge , Touboul E , Lefranc J ,Genestie S , Moureau L et al

Cancer du sein localement évolué non inflammatoire traité par association de chimiothérapie et de radiothérapie a dose préopératoire

Cancer/radiothérapie 8 (2004) 155-167

39-Dufresne A, Pivot X,

Traitemet du cancer du sein métastatique in Le cancer du sein.

Springer, Paris, 2007 : 209-221

40-Echimane A, Angate Y, Kébé M

Les cancers du sein en Côte d'Ivoire.

Revue médicale de Côte d'Ivoire 1978 ; 75(1) : 119-130

41 : Edward C, Vincent T

Physicians cancer : chemotherapy drug

manual 2008. Jone and Bartelett Publishers, USA, 2008: 545.

42-Elemarié E , Milleron B

Métastases pleuro pulmonaires du cancer du sein

REV ; PNEUMOL ;CLIN 1999 ;55-274

43-Ennachit M, Kamri Z, Hissane M

Traitemet conservateur et cancer du sein: les cancers gynéco-mammaires.

Espérance médicale A 2011 ; 18(177): 251-255.

44-Epez , Gauchez A, Rayan P , Mousseau M

Recherche des métastases cérébrales dans les cancers du sein métastatique traité par herceptin

Immuno-analyse et biologie spécialisé 22(2007)151-155

45- Essomba R, Mbobda P

Le cancer à l'hôpital central de Yaoundé.

Cancérologie tropicale 1968; 4(1) :73-8

46-Essnon , Harret M , Barillot I , Bougnoux I , Hajjaji N , Body G

Faut-il réaliser une scintigraphie osseuse dans le bilan d'extension des cancers du sein de petite taille ?

Gynécologie obstétrique et fertilité 37(2009)91-94

47-Ewertz M, Duffy SW, Adami HO

Age at first birth, parity and risk of breast cancer. A meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries.

Int. J. Cancer 1990; 46(4): 597-603.

48-Flarencon C, Ecormier , Dimaria F , Sourour N , Szatmary Z et al

Chimio-embolisation des métastases osseuses symptomatiques : aspects techniques et intérêt thérapeutique

Journal de radiologie(2011) 92 ; 814-820

49- Feuvret L, Germain I , Cornu P , et al.

Intérêt de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques (radiochirurgie) des métastases cérébrales : expérience et résultats du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière. *Cancer/ Radiother* 1998; 2: 272-281

50- Fisher B, Anderson S, Bryant J et al

Twenty year follow up of a randomized study comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N. Engl. J. Med. 2002;347(16) : 1233-1241.

51- Fischer B, Brown A, Manounas E et al

Effect of preoperative therapy for primary breast cancer on local regional disease, disease free survival and survival : results from NSABP 18. J. Clin Oncol. 1997 ; 15(7) : 2483-2493. 1.

52-Fitoussi A, Couturaud B, Salmon R

Rappel Anatomique, Chirurgie oncoplastique et reconstruction dans le cancer. Springer, Paris, 2008: 3-8.

53-Fitzgibbons PL, Page DL, weavers D, et al

Prognostic factor in breast cancer.college of American pathologists consensus statement 1999.

Arch. patho. Lab. Med. 2000; 124(7): 966-978

54 - Fourquet A, Campana F, School S et al

Primary chemotherapy with primary radiotherapy : a possibility to preserve the breast in large tumor. In proceeding of international congress of radiation oncology (ICRO). Ann. N.Y.Acad.Sci. 1993; 30(698) : 193-203.

55-Fenault P , Mischellany F

Maladie micro métastatique et maladie résiduelle axillaire

Cancer /radiothérapie 10(2006)338-342

56-Frank H , Netter E

Atlas d'anatomie humaine.

Masson,Paris, 2007 : 400-450

57-Frénal J S, Campone M

Chimiothérapie des cancers du sein non métastatiques : états des lieux en 2010.

Journal de Gynécologie Obstétrique et biologie de la reproduction 2010 ; 39(1):79-84.

58-Gandini S, Merzenich H, Robertson C et al

Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet. The role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients.

Eur. J. cancer 2000 ; 36(5) : 636-646

59 - Ghorbel L, Siala W, Sallemi T et al

Traitements conservateurs du sein : étude rétrospective à propos de 120 cas. Cancer Radiothérapie 2007; 11(20) : 382-430.

60-Ghossein N A, Alpert S, Barba J et al

Importance of adequate surgical excision prior to radiotherapy in the local control of breast cancer in patients treated conservatively.

Arch. Surg. 1994 ;127(4) : 411-415.

61-Ghysdael J

Les régulateurs transcriptionnels de la famille et leur implication dans les processus physiologiques normaux et la cancérogenèse.

Path Biol 1995, 43, n°3 , 202-207.

62-Ginot A, Ehore F, Courdi A

Seuils des marges d'exérèse dans la prise en charge des cancers du sein invasifs et in situ. IX^e biennale monégasque de cancérologie.

Oncologie 2010 ; 12(1) :7-13

63- Greffroy M

Traitemen chirurgical des récidives mammaires après traitement conservateur initial du cancer du sein. Y a-t-il une place pour un second traitement conservateur.

Thése. Med. Nancy 2010; n°100.

64-Heimann R, Ferguson L, Powers C et al

Angiogenesis as a predictor of long-term survival for patients with node-negative breast cancer.

J. Natl. Cancer Inst. 1996 ;88(23): 1764-1769

65 - Hennequin C, Romestaing P, Maylin C

Irradiation des aires ganglionnaires dans le cancer du sein.

Cancer Radiothérapie 2008 ; 12(6-7) : 559-564.

66-Hensch NM, Pike MC, Mc Kean et al

Ethnic differences in post menopausal plasma oestrogen levels high oestrogen levels in Japanese-American women despite low weight.

Cancer BJ. 2000 ; 82(11) : 1867-1870

67-Houvenaeghel G, Lambaudie, E , Buttarelli M , et al.

Marge d'exérèse dans les cancers infiltrants du sein.

Bulletin du Cancer, 2008, vol. 95, no 12,p. 1161-1170

68-Iaparicio,Martinez A, Hernandez G, Hardisson D, Santiago J

Squamous cell carcinoma of the breast.

European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology. 137(2008)222-226.

69-Iyao , Dia J , Guié P , Bohoussou S , Coulibaly C et all

Métastases du cancer du sein : traité au CHU de Treichville : caractéristiques épidémiologiques et traitement.

Service de gynécologie et obstétrique du CHU de Treichville

70-Jannuzzo MG, Di S, Spinelli R, Pirotta N, Buchan P, Bello A

Estrogen suppression in premenopausal women following 8 weeks of treatment with exemestane and triptorelin versus triptorelin alone.

Breast Cancer Res Treat 2009;113:491—9.

71-Jean O, Verhaeghe L, Butarellib M, Marchala F, Houvenaeghel G

Anatomie fonctionnelle du drainage lymphatique du sein : apport de la technique du lymphonoeud sentinelle.

Annales de chirurgie 131 (2006) 608–615

72-Jean-Claude H, Conny V, Pierre-Alain B

Chirurgie de reconstruction et radiothérapie du cancer du sein.

Imagerie de la Femme (2010) 20, 18—26

73- Johnston S, Swanton C

Hand Book of Metastatic Breast Cancer.

Informa UK LTD, London, 2006 : 22-30.

74- Jaglier S

Le cancer du sein non métastatique. Mise au point.

J Chir 2005,142, N°6 •

75- Kirova Y, Campana F, Fournier N et al

Radiothérapie pour qui et comment in Le cancer du sein coll. Springer Oncol. Pratique, Paris, 2007 :111-131.

76-Klijn J, Blamey R, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau et al

Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials.

J Clin Oncol 2001;19:343—53

77-Labat J

Les intégrines.

Path Biol 1992, 40, n° 9, 883-8

78-Lacombe ML

Nucléotide diphosphate kinase/nm 23 et potentiel métastatique.

Bull Cancer 1993, 80, 717-722.

79-Lagares-garcia J , Garguilo G, Kurek S et al

Axillary lymph node dissection in breast cancer : an evolving question ?

Am. Surg. 2000;66(1) : 66-72.

80-Lansac J , Lecomte P, Marret H.

Gynécologie pour le praticien.

Masson, hème édition Paris, 2002

81-Larsen CJ.

Actualité sur les mécanismes moléculaires de la carcinogenèse

Bull Cancer 1998, 85 (1) 9-19.

82-Layde P M, Webster L A, Baughman A L et al

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

J. Clin. Epidemiol. 1989; 42(10) : 963-973.

83-Liu Q, Wan J, Lambe M et al

Transiet increase in breast cancer risk after giving birth : post partum period with the highest risq (sweden).

Cancer causes control 2002; 13(4) : 299-305

84-Maublanc A

Les données récentes de la cytoponction mammaire.

Ann. Pathologie 1991 ;11(5-6) : 299-308.

85-Mauriac L, Luporsi E, Cutuli B, Fourquet A et al

Standards, options et recommandations cancer du sein infiltrants non métastatiques.

FNCLCC ; Paris, 2001 : 5-342.

86-Maurois B, Kamina P

Anatomie chirurgicale du sein.

Masson Elsevier, Paris, 2007 : 3-10

87- Makris A, Powles J, Ashlel et al

A reduction in the requirement for mastectomy in randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer.

An. Oncol. 1998; 9(11): 1179-1184.

88-Merviel P, Antoine M, Seror Y, Richand S, Uzan S

Stratégie diagnostique et thérapeutique à l'égard des microcalcifications mammaires.

Encycl. Med. Chir. Gynécologie 1995 ; 24(1) :33-40.

89-Morère J, Penault-Llorca F, Aapro M, Salmon R

Le cancer du sein. Collection oncologique pratique.

Springer. Coll.Oncol. Pratique Paris, 2007 : 309

90-Mocard P ,Pouillart B , Asselain B , Falcou M , Salmon R

Résections hépatiques pour métastases du cancer du sein : résultats et facteurs pronostiques

Ann chir 2001 ;126 :413-20

91-Namer M, Gligorov J,

La surveillance des cancers du sein après traitements : pourquoi je fais des examens complémentaires. XXVII èmes journée de la SFSPM- Deauville, novembre 2005.

Cancer 2005, 56(10) : 510-519.

92-Namer M, Serin D, Gligorow J, Luposi E

Recommandations pour la pratique Clinique: Saint Paul de Vence 2007 « Cancer du sein ».

Oncologie A 2009 ; 11(11) : 589-610

93- Ndiaye A

Apport de la radiothérapie adjuvante dans le traitement des cancers du sein. Th. Med. Dakar 1997 ; n°34.

94-Newman LA

Current issues in the surgical management of breast cancer: a review of abstracts from the 2002 San Antonio Breast Cancer Symposium, Society of Surgical Oncology annual meeting, and the American Society of Clinical Oncology meeting.

Breast J 2004; 10 Suppl 1:S22-S25

95-Nlitaiem , Jones M , Elfkih N , khaled A , Rammeh S , Zermani S et all

Métastases cutanés du cancer du sein

J.annder-2013 ; P224

96-Nos C , Fitoussi A , Bourgeois D, Clough B.

La chirurgie du creux axillaire en 1998.

Cancer/Radiothérapie, 1998, 2 (5) : 475-481.

97- Oliveiara F, Custodio A

Histoire du traitement conservateur du cancer du sein. Place de la chirurgie.

Acta. Med. Port. 2009 ; 22(1) : 41-50.

98- Paget S

The distribution of secondary growths in cancer of breast.

Lancet 1889; 1: 571-573 (graine et sol).

99-Parkin D

The global burden of cancer : semin.

cancer boil. 1998; 8(2) : 219-235.

100-Paul P

Modification de l'expression des molécules de classe I du complexe majeur d'histo-compatibilité.

M/s 1990, 6, 449-55.

101-Penault-Llorca F

Prise en charge du cancer du sein, place du pathologiste in Le cancer du sein.

Springer, Paris , 2007 : 55-71.

102-Peyrieras N

Les mécanismes moléculaires d'adhérence cellulaire.

M/s n°6, vol 8, 1992, 591-6

103-Piccart a, Martine B, Dochy E, Emmanuelle F, et Cardoso S, Fatima A

Actualités thérapeutiques dans le traitement médical du cancer du sein.

Bulletin du cancer, 2003, vol. 90, no 1, p. 46-52.

104-Pinder E, Murray S, Ellis I, Triahial H et al

The importance of the histologic grade of invasive breast carcinoma and response to chemotherapy.

Cancer 1998 ;83(8): 1529-1539

105-Plantade R, Watine-Dethoor C

Quoi de neuf en imagerie mammaire.

Lettre du gynécologue 2011 ; (361) : 28-36

106-Poortmans M, Collette L, Bartelink H

The addition of the boost dose on the primary tumour bed after lumpectomy in breast conserving treatment for breast cancer.

Cancer Radiothérapie 2008; 12(6-7) : 565-570.

107-Reynolds P, Hurley S, Goldberg D et al

Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: evidence from the California teachers study.

J.Natl cancer Inst. 2004; 96(1): 29-37.

108-Richards M, Westcombe A, Ramirez J, et al

Influence of delay on survival in patient with breast cancer: a systemic review.
Lancet 1999; 353 (9159): 1119-1126

109-Rochefort H , Capony F.

Protéases lysosomiales et invasion tumorale.

M/s 1991, 7, 30-6.

110-Romond E et al.

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

N Engl J Med 2005; 353:1673—84.

111-Rosero-Bixby L, Oberle W, Lee NC

Reproductive history and breast cancer. A population of high fertility Costa Rica 1984-1985.

Int. J. Cancer 1987 ; 40 (6) :747-754

112-Rouesse J, Martin M, Contesso G

Le praticien face au cancer du sein.

Arnette, Paris, 1997 ; 20(10) : 20-30

113-Rousse J, Contesso G

Le cancer du sein à l'usage du praticien

Hermann, Paris, 1985.

114-Sainsbury R

Ovarian ablation as a treatment for breast cancer.

Surg Oncol 2003; 12:241—50.

115-Sapey C

Anatomie, physiologie, pathologie des vaisseaux lymphatiques.

Adrien Delahaye Librairie, Paris 1984 : 500-625

116-Sellers A, Mink J, Cerphan R et al

The role of hormone replacement therapy in the risk of breast cancer and total mortality in women with a family history of breast cancer.

Ann. Inter. Med. 1997; 127 (11) : 973-980.

117-Setiawan W, Feigelson S, Henderson E

Epidemiology and risk factor: an update in Text book of breast cancer 3ème edition.

Taylor and Francis, London, 2006 : 1-14.

118-Tanis J, Nieweg E, Valdes O, Kroom B

Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy.

J. an Coll. Surg. 2001 ; 192 (3) : 399-409

119-Telozier D .

Hormonothérapie du cancer du sein.

Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (2010)

120-Tobalem G.

L'angiogenèse tumorale.

M/s 1990, 6, 426-32.

121-Treilleux I, Brémond A

Pronostic des cancers du sein in Encyclopédie Médico-Chirurgicale 865-F-20.
Elsevier, Paris, 2002 : 500-560

122-Trétarre B, Guizard A, Fontaine D, et al

Cancer du sein chez la femme : incidence et mortalité, France 2000.
Cancer 2004; 100(4) : 715-722.

123-Tuplin L, Clement D

Traitements conservateurs du cancer du sein : intérêts et limites.

Réalités en Gynécologie-Obstétrique 2008 ; (133) : 1-6.

124-Vantes C

Histoire naturelle de la métastase

MIB oncologie : Item 138-Anatomie pathologique des tumeur

125-Vonderband B, Wertnet N, Stehlein D.

L'oncogène Ets-1 participe-t-il à la régulation de l'angiogenèse tumorale ?

Bull Cancer 1993, 80, 38-49

126-Yenu M

Imagerie des métastases osseuses chez les patientes atteintes du cancer du sein

Feuilles de radiologie ;2004 ;44 ;n°5 /6 ;393-396

127-Zelek L, Maissiat E, Destable D, Morère F

Diagnostic, bilan et prise en charge des cancers du sein : principes généraux. In
Le cancer du sein.

Springer, Paris, 2007 : 36-54.

128-Zinsou C , Fouru L, Zohoun T

Aspects épidémiologiques des cancers au centre national hospitalier et universitaire de Cotonou.

Med. d'Afrique Noir 1990 ; 37 (5) : 230-235.

ANNEXES

I-ETAT CIVIL

N°Dossier

1-Prénom :

2-Nom :

3-Age du patient : ans

4-Sexe : F M

5-Age au diagnostic : ans connaît pas :

6- Date de sa 1ere consultation :

7-Adresse :

II-ANTECEDENTS

II.1-Antécédents familiaux de cancer du sein

1. Oui / 2. Non

Si oui préciser : 1er degré de parenté

2eme degré de parenté

II.2-Gestité

II.3-Parité

II.4-Age 1ere grossesse

II.5-allaitement oui/non

Si oui Durée de l'allaitement

II.6-Ménopause oui/non si oui âge ménopause

II.7-Traitement hormonal de la ménopause oui/non

Si oui durée du traitementans

II.8-Contraception hormonale 1- oui / 2 non

Si oui durée contraception

II.9-Age 1ere règle

III-CLINIQUE

III.1-CDD :

- 1-nodule
- 2-mastodynies
- 3-écoulement mamelonnaire
- 4-modifications cutanées
- 5-autopalpation d'adénopathies
- 6-mammographie de dépistage
- 7- métastases

III.2-Siège Sein droit

- 1-Quadrant.....
- 2-Région rétro aréolaire oui/non

Sein gauche

- 1-Quadrant.....
- 2-région rétro aréolaire oui / non

III.3-Taille cm

III.4-Extension à la paroi thoracique

III.5-Extension à la peau

III.6-Inflammation locale

III.7-Adénopathie

- 1-axillaire
- 2-mammaire interne clinique
- 3-infra claviculaire
- 4-sus-claviculaire

IV-PARACLINIQUE

IV.1 Biologie

IV1.1-Ca15-3

IV.1.2-Taux Hb

IV.1.3-Créatinémie

IV.2 Radiologie

IV.2.1 Mammographie 1 oui/2 Non si oui ACR

IV.2.2 Poumon 1-Normale oui / non

2-Localisation secondaire oui / non

IV.2.3 Echographie abdomino-pelvienne 1Normale oui/non

2-Localisation secondaire oui/non

IV.2.4 Scanner thoracique 1 Normal

2 localisation secondaire

IV.2.5 Scintigraphie 1 oui/2-non

Si oui preciser : normale

Localisation secondaire

IV.2.5 IRM mammaire 1 Normal

2 Anormal

IV.3 Anatomie Pathologie

IV.3.1 Méthodes diagnostiques :1 Biopsie

2 Cytologie

3Pièce opératoire : tumorectomie

Quadrantectomie

mastectomie

IV.3.2 Type Histologique

- Carcinome canalaire infiltrant oui / non
- Carcinome intra canalaire oui / non
- Carcinome lobulaire infiltrant oui / non
- Carcinome intra lobulaire oui / non

IV.3.3 Grade SBR

- 1. SBR I
- 2. SBR II
- 3. SBR III

V-CLASSIFICATION

Q5-classification TNM

VI-TRAITEMENT

Q6.1 Chimiothérapie

Q6.1.1-Types

En néo adjuvant

En adjuvant

Q6.1.2-Séquences

- 1. Hebdomadaire
- 2. Tous les 15 jours
- 3. Toutes les 3 semaines
- 4. Autres

Q6.1.3- Nombres de cures

Q6.1.4 Protocoles

- 1. CMF
- 2. FEC
- 3. FAC
- 4. AC
- 5. EC
- 6. Navelbine
- 7. Taxotére
- 8. TAC
- 9. AC+Taxotére
- 10. autres

Q6.1.5 Tolérances

- 1 Asthénie générale
- 2 Nausées
- 3 Diarrhées
- 4 Vomissement
- 5 Douleurs abdominales
- 6 Mucite
- 7 Chute des cheveux
- 8 Neutropénie

Q6.1.6 Réponses

- | | |
|-------------|---------------|
| 1 Complète | 3 Stable |
| 2 Partielle | 4 Progression |

Q6.2 Chirurgie

Q6.2.1 Types

- 1 Quadrantectomie
- .2 Tumorectomie
- .3 Curage axillaire
- 4 MCA

Q6.2.2 Délais par rapport à la chimiothérapie (mois)

Q6.2.3 Résultats anatomopathologique de la pièce opératoire oui/non

Q6.2.3.1 Type histologique

Q6.2.3.2 Taille

Q6.2.3.3 Limites 1 Atteintes

2 Saines

3 Non précisé

Q6.2.3.4 Nombre de ganglions prélevés

Q6.2.3.5 Nombre de ganglions envahis

Q6.2.3.6 Grade SBR 1 SBR 1

2 SBR 2

3 SBR 3

Q6.2.3.7 Récepteurs hormonaux	1 Positif
	2 Négatif
	3 Non dosé
Q6.2.3.8 Cerb 2	1 Positifs
	2 Négatifs
	3 Non dosé
Q6.2.3.9 Emboles vasculaires	1 Présents
	2 Absents

Q6.3 Radiothérapie 1 oui / 2 non

Si oui

Q6.3.1Delais par rapport à la chirurgie ou a la chimiothérapie

Q6.3.2RTE exclusive

Q6.3.3RTE préopératoire

Q6.3.4RTE post opératoire

Q6.3.5Doses(grays)

Q6.3.6Fractionnement (séances)

Q6.3.7Etalement (jours)

Q6.3.8Gites

- | | |
|----------------------------|-------|
| 1. Sus claviculaire | Doses |
| 2. Sein | Doses |
| 3. Paroi thoracique | Doses |
| 4. Chaine Mammaire interne | Doses |
| 5. Boost | |

Q6.4 Hormonothérapie 1 oui/2 non

Si oui Type d'hormonothérapie

Ovariectomie

RTE

Analogue LH-RH

Tamoxiféne

Antiaromatase

VII-EVOLUTION

Q7.1 Y a-t-il eu récidive Oui / Non

Si oui

Q7.2 Délais mois Année

Q7.3 Siège

Locale ganglionnaire

Q7.3 Type de traitement récidive

Chirurgie

Chimiothérapie

Radiothérapie

Q7.4 Réponse traitement récidive

Partielle

Complète

Stable

Progressive

Q7.2 Y a-t-il eu Métastase 1 Oui /2 Non

Si oui Q7.2.1 Siège : Pulmonaire Hépatique Osseuse Cérébrale
Autres

07.2.2 Délais en mois

O7.2.3 Traitement

1. Chirurgical
 2. RTE
 3. Chimiothérapie
 4. Abstention

O7.2.4 Réponse traitement métastase

Q7.2.5. Délais de suivi en mois

Q7.2.6. Date de la dernière consultation

Q7.3 DEVENIR

VSME

VME

PDVSME

PDVME

DCDSME

DCDME

SERMENT D'HIPPOCRATE

" En présence des Maîtres de cette école et de mes chers Condisciples,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque".

PERMIS D'IMPRIMER

VU :

VU :

Le Président du Jury

Le Doyen de

Vu et permis d'imprimer

Pour le Recteur, Président de l'Assemblée d'Université Cheikh Anta Diop de

Dakar et par délégation

Le Doyen