

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université 3 de Constantine



Faculté de Médecine
Département de Médecine



THÈSE de Doctorat en vue de l'Obtention du Diplôme de Docteur en Sciences Médicales

Statut Ganglionnaire Axillaire et Facteurs Pronostics du Cancer du Sein à propos de 200 cas

Dr. ZAHIA FRIMECHE
Maitre Assistante en Chirurgie Générale

Service De Chirurgie Générale De l'Hôpital Militaire Régionale Universitaire De
Constantine

Sous la direction de M. le Professeur Abdelhak LAMARA

Le Jury

Président :

-Pr. Mostefa HASSANI

Faculté de Médecine de Constantine

Membres :

-Pr. Lahcene NEZZAL

Faculté de Médecine de Constantine

-Pr. Karim CHAOU

Faculté de Médecine d'Alger

-Pr. Djamel KHELLIF

Faculté de Médecine de Bechar

-Pr. Assia BENSSALEM

Faculté de Médecine de Constantine

2017

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَمَلِكِكُمْ

وَكَانَ فَضْلُ اللَّهِ عَلَيْكَ عَظِيمًا



Dédicaces



A LA MEMOIRE DE MES PARENTS

*Avec lesquels je n'aurais pas le plaisir de partager cet évènement, mais qui
étaient et demeureront dans mon cœur et a jamais.*

A la mémoire de ma sœur Fatiha et ma belle-sœur Farida

*A la mémoire de mes malades décédées d'un cancer du sein et qui se sont
battu belle et bien contre cette maladie.*

Que vos âmes reposent en paix,

*Que dieu vous accorde tous sa sainte miséricorde et vous accueille dans son
Eternel Paradis.*

Amen

A Mon mari : MERDADI AHMED

Pour l'aide que vous m'avez apporté

A mes enfants : Que j'ai toujours nommés, les trois bonheurs.

*Maram zeineb : A toi qui porte aussi le prénom de ma mère, mon amour et
bras droit*

Amine mon chéri et ange gardien...

*Mehdi le petit qui se prend pour le grand monsieur de la maison
J'espère que ma thèse sera pour vous source de fierté et qu'elle sera un exemple à suivre.*

A ma sœur TURKIA

A mes frères :

ABDERRAHMANE, AHMED, BADR EDDINE, et leurs familles

A mes neveux et nièces

A toute la famille FRIMECHE Puisse Allah vous accorder longue vie, santé et bonheur

et illuminer votre chemin

A ma belle-famille : MERDADI grands et petits

A tous les responsables de l'hôpital
MER LE DIRECTEUR LE GENERAL
MABROUK CHEDDADI
Mer le médecin chef le Colonel
HAMADA AHMED
A tout le staff de l'hôpital

A mes amis de toujours, A mes collègues du service
A mes collègues de la réunion multidisciplinaire qui ont participé à l'élaboration de ce
travail.

Service de radiologie, service d'Anapa th, service d'oncologie médicale, et service de
médecine nucléaire

A tous les résidents et internes et tout le personnel du service de chirurgie générale

A tout le personnel médical et paramédical de l'hôpital

A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer

A tous mes enseignants tout au long de mes études

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

A tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager les gens et diminuer de leurs
souffrances.

Trouvez ici, le témoignage de toute ma reconnaissance pour votre soutien.

Je vous souhaite une vie pleine de réussite, de santé et de bonheur.

A notre Maitre et président de jury

Monsieur le Professeur

MOSTEFA HASSANI

Professeur en chirurgie générale

Chef du Service des Urgences Chirurgicales

Centre Hospitalier Universitaire de Constantine

*Permettez-moi, cher maitre, de vous exprimer mes sincères
remerciements.*

*C'est un grand honneur que vous nous faite en acceptant de présider
le jury de notre thèse. Nous vous remercions pour l'aide constante et
efficace que nous avons trouvé en vous.*

*Votre bienveillance, votre sérieux, votre modestie, votre attitude
pertinente et votre compétence ont semé sur mon chemin, en
préparant ma thèse, béatitude et confiance.*

*Veillez trouver ici, l'expression de notre profonde gratitude et
respect et notre sincère estime.*

*Que ce travail soit pour vous un témoignage de notre profonde
gratitude.*

À notre Maître, directeur de thèse

Monsieur le Professeur

LAMARA ABDELHAK

Professeur en chirurgie générale

Chef de service de chirurgie générale

De l'Hôpital Militaire Régional

Universitaire de Constantine

*Vous m'avez honoré par votre confiance en me confiant cet excellent
sujet de travail riche d'intérêts*

*Les conseils fructueux que vous nous avez prodigué ont été très
précieux,*

*Nous vous prions de voir dans cette thèse, l'expression de notre
estime et de notre reconnaissance.*

À notre Maitre, et juge de thèse

Monsieur le Professeur

LAHCENE NEZZAL

Service d'épidémiologie

Centre Hospitalier Universitaire de Constantine

Nous avons eu la chance de vous avoir parmi les membres de notre jury, et nous vous remercions d'avoir bien voulu en toute simplicité, nous faire l'honneur de juger ce travail.

Qu'il nous soit permis, cher maitre, de vous exprimer notre grande estime et notre profonde reconnaissance.

À notre Maître, et juge de thèse

Monsieur le Professeur

KARIM CHAOU

Professeur en chirurgie générale

Centre hospitalo-universitaire

Mustapha Bacha

*Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande amabilité
de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Vous avez eu l'amabilité de discuter avec nous certains points clés
de notre analyse, vos remarques pertinentes contribueront sans doute
au perfectionnement du présent travail.*

*Veillez accepter ce travail maître, en gage de notre grand respect et
notre profonde reconnaissance.*

À notre Maître, et juge de thèse

Monsieur le Professeur

DJAMEL KHELLIF

Professeur en chirurgie générale

Centre hospitalo-universitaire d'Oran

Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Que ce travail soit pour vous un témoignage de notre profonde gratitude.

Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et profond respect.

À notre Maître et juge de thèse

Madame le Professeur

ASSIA BENSALÉM

Professeur en Oncologie Médicale

Chef du Service d'oncologie médicale

Etablissement Hospitalier (EH)

Didouche Mourad Constantine

Vous nous faites un grand honneur en faisant partie du jury.

*Vous êtes une femme de science et un médecin attentif au bien-être
de ses patients.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre estime et de
notre reconnaissance.*

LISTE DES ABREVIATIONS



UICC	Union international contre le cancer
HER-2	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
ADP	Adénopathie
QSE	Quadrant supéro-externe
QSI	Quadrant supéro-interne
QIE	Quadrant inféro-externe
QII	Quadrant inféro-interne
ACR	American college of radiology
CCI	Carcinome canalaire infiltrant
CLI	Carcinome lobulaire infiltrant
SBR	Scarff-Bloom et Richardson
RH	Récepteurs hormonaux
RE	Récepteurs à l'œstrogène
RP	Récepteurs à la Progestérone
FISH	fluorescence in situ hybridization
CISH	Chromogenic in situ hybridization
TDM	Tomodensitométrie
CA15-3	Cancer antigène 15-3
CMI	Chaine mammaire interne
RLR	Rechute locorégionale
FAC60	5-Fluorouracile + Adriamycine + Cyclophosphamide
FEC100	5-Fluorouracile + Epirubicine + Cyclophosphamide
AC60	Adriamycine + Cyclophosphamide
CMF	Cyclophosphamide + Méthotrexate + 5-Fluorouracile
TE	Taxotère + Epirubicine
AT	Adriamycine + Taxotère
SG	Survie globale
SSR	Survie sans rechute
cTNM	Clinical Tumor Node Metastasis
pTNM	Pathological Tumor Node Metastasis
RCRC	Registre des Cancers de la Région de Casablanca
BRCA 1	Breast cancer gene 1
BRCA 2	Breast cancer gene 2
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
IRM	imagerie par résonance magnétique
TEP	Tomographie par émission de positons
PAM	plaque aréolo-mamelonnaire
GS	ganglion sentinelle
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
CTV	Volume Cible Anatomique.
PTV	Volume Cible Prévisionnel

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES.



- Figure 1: Voie de drainage axillaire principale
Figure 2: Voies de drainage axillaire accessoires
Figure 3: Voie de drainage lymphatique interne
Figure 4: Voie de drainage sus-claviculaire rétromammaire
Figure 5 : Les étages de Berg
Figure 6 : Image opaque stellaire
Figure 7 : Microcalcifications d'aspect
Figure 8: Carcinome canalaire de type non spécifique
Figure 9: Carcinome lobulaire infiltrant
Figure 10: Métastase ganglionnaire d'un carcinome canalaire
Figure 11: Récepteurs hormonaux : marquage faible
Figure 12 : Récepteurs hormonaux : marquage nucléaire modéré
Figure 13 : Récepteurs hormonaux, marquage nucléaire intense
Figure 14 : marquage membranaire incomplet de plus de 10% Score 1
Figure 15 : marquage membranaire faible et complet de plus de 10% Score 2
Figure 16 : HER2 marquage membranaire intense et complet de plus de 30% Score 3
Figure 17: Marquage nucléaire de plus de 40%
Figure 18 : Libération de l'aponévrose clavi-pectoro-axillaire
Figure 19 : Reclinaison des muscles pectoraux, et ouverture de l'aponévrose clavi-pectoro-axillaire
Figure 20 : Curage du muscle grand dentelé, dissection du nerf grand dentelé
Figure 21: Dissection du bord inférieur de la veine axillaire
Figure 22: dissection, ligature, section de la veine mammaire externe
Figure 23: Dissection du pédicule dorsal jusqu'à sa bifurcation
- Tableau I : Indications des traitements systémiques
Tableau II : Scores de l'immunohistochimie selon l'expression de l'HER2.
Tableau III : Caractéristiques clinicopathologiques, biologiques, thérapeutiques, et évolutives des carcinomes mammaires infiltrants à propos de 200 cas.
Tableau IV : prévalence des sous types moléculaires et leurs caractéristiques.
Tableau V : Répartition des rechutes locorégionales et métastatiques des patientes en fonction des facteurs pronostiques et thérapeutiques.

- Tableau et Figure 1 : Répartition des patientes selon les tranches d'âge
Tableau et Figure 2 : Répartition selon la taille de la tumeur
Tableau et Figure 3 : Répartition des malades selon le T de la classification TNM
Tableau et Figure 4 : Représentation des malades selon la classification TNM
Tableau et Figure 5 : Répartition des malades selon le type histologique.
Tableau et Figure 6 : Répartition des malades selon le grade SBR
Tableau et Figure 7 : Répartition des malades selon le statut ganglionnaire chirurgie première
Tableau et Figure 8 : Statut ganglionnaire après chimiothérapie néoadjuvante.
Tableau et Figure 9 : Réponse à la chimiothérapie selon la classification de Sataloff.



- Tableau et Figure 10 : Nombre et pourcentage de cas RE positifs et RE négatifs
- Tableau et Figure 11 : Nombre et pourcentage des cas PR positifs et des cas PR négatifs.
- Tableau et Figure 12 : Proportion des cas : RE+/PR+, RE+/PR-, RE-/PR+ et RE-/PR-.
- Tableau et Figure 13 : Répartition des malades selon le statut Her2
- Tableau et Figure 14 : Répartition des malades selon différents types moléculaires
- Tableau et Figure 15 : Répartition des malades selon la classification moléculaire
- Tableau et Figure 16 : Répartition des malades selon le type de chirurgie.
- Tableau et Figure 17 : Répartition des malades selon le type de chimiothérapie.
- Tableau et Figure 18 : Répartition des patientes selon l'accès ou non à la radiothérapie.
- Tableau et Figure 19 : Répartition des malades selon le type de radiothérapie
- Tableau et Figure 20 : Répartition des malades selon le traitement adjuvant.
- Tableau et Figure 21 : Répartition des malades selon les récurrences et ou métastases
- Tableau et Figure 22 : Répartition des malades selon les formes de récurrences locorégionales
- Tableau et Figure 23 : Répartition des différents sites métastatiques.
- Tableau et Figure 24 : Corrélation taille tumorale / tranches d'âge
- Tableau et Figure 25 : Répartition du grade SBR selon la taille tumorale
- Tableau et Figure 26 : Corrélations statut ganglionnaire et tranches d'âge
- Tableau et Figure 27 : Statut ganglionnaire /taille tumorale : chirurgie première.
- Tableau et Figure 28 : Corrélation statut ganglionnaire et le grade SBR
- Tableau et Figure 29 : Réponse à la chimiothérapie selon les tranches d'âge
- Tableau et Figure 30 : Réponse à la chimiothérapie selon la taille tumorale
- Tableau et Figure 31 : Age moyen des différents sous types moléculaires
- Tableau et Figure 32 : Corrélations classes moléculaires selon les tranches d'âge
- Tableau et Figure 33 : Variations de la taille tumorale en fonction des sous types moléculaires
- Tableau et Figure 34 : Corrélations classes moléculaires / grades SBR
- Tableau et Figure 35 : Corrélation : embolies vasculaires selon les classes moléculaires.
- Tableau et Figure 36 : Statut ganglionnaire selon les classes S moléculaires
- Tableau et Figure 37 : Réponse lymphatique à la chimiothérapie selon les classes moléculaires
- Tableau et Figure 38 : Corrélation classification de SATTALOF selon les classes moléculaires.
- Tableau et Figure 39 : Corrélation récurrences ou métastases selon les classes moléculaires.
- Tableau et Figure 40 : Corrélation récurrence et/ou métastases selon la taille tumorale
- Tableau et Figure 41 : Répartition des récurrences et métastases selon le grade SBR
- Tableau et Figure 42 : Corrélation récurrences et/ou métastases selon les tranches d'âge
- Tableau et Figure 43 : Taux de récurrence et/ou métastases en fonction des classes TNM
- Tableau et Figure 44 : Répartition des récurrences et/ou métastases selon le statut ganglionnaire en cas de chirurgie première.
- Tableau et Figure 45 : Récurrences et ou métastases après chimiothérapie néoadjuvante.
- Tableau et Figure 46 : Corrélations des récurrences et ou métastases selon les classes moléculaires.

TABLE DES MATIERES



ETUDE THEORIQUE

I. INTRODUCTION	2
II. HISTORIQUE	5
III. EPIDEMIOLOGIE	9
1. Epidémiologie internationale.....	9
2. Epidémiologie en Algérie.....	9
IV. ANATOMIE	12
1. Morphologie du sein.....	12
2. Anatomie du creux axillaire et du drainage lymphatique mammaire.....	13
A. Limites du creux axillaire.....	13
a) Paroi antérieure.....	13
b) Paroi postérieure.....	13
c) Paroi interne.....	13
d) 1.4. Paroi externe.....	13
e) 1.5. La base.....	13
f) 1.6. L'apex.....	14
B. Éléments vasculo-nerveux du creux axillaire.....	14
a. La veine axillaire.....	14
b. L'artère axillaire.....	14
c. Pédicule vasculo-nerveux du muscle grand dorsal.....	14
d. Les nerfs concernés dans le curage axillaire.....	14
3. Drainage lymphatique du sein.....	15
4.1. Drainage lymphatique de la glande.....	15
a. Réseau lymphatique cutané.....	15
b. Réseau lymphatique glandulaire.....	16
4.2. Drainage de la région axillaire.....	16
I. La voie de drainage axillaire principale :.....	17
II. Les voies de drainage axillaire accessoires :.....	18
III. Drainage de la région mammaire interne.....	19
IV. Drainage de la région susclaviculaire.....	20
4. Ganglions lymphatiques axillaires.....	21
5. Physiologie du drainage lymphatique.....	21
6. Ganglion lymphatique et cancer.....	21
7. Classification anatomo chirurgicale de Berg.....	23
V. CLASSIFICATIONS	25
1. Classification histologique des cancers du sein selon l'OMS 2002-2003.....	25
2. Classification du stade TNM.....	26
2.1. Classification clinique.....	26
2.2. Classification histopathologique.....	28
3. Classification de par stades UICC.....	31
4. Classification de Scarff, Bloom et Richardson modifiée par Elston et Ellis.....	33
5. Score de Chevalier et Sataloff.....	34
6. Classification moléculaire du cancer du sein.....	35
VI. DIAGNOSTIC	38
1. Diagnostic clinique.....	38
a. L'interrogatoire.....	38



b. Examen clinique.....	39
c. Examen général.....	39
2. Diagnostic radiologique.....	40
2.1. La mammographie.....	40
2.2. L'échographie.....	41
2.3. L'imagerie par résonance magnétique(IRM).....	41
2.4. Dépistage organisé du cancer du sein.....	42
2.5. Bilan d'extension métastatique.....	42
3. Diagnostic histologique.....	43
3.1. Cytoponction à l'aiguille fine.....	43
3.2. Microbiopsie.....	43
3.3. Macrobiopsie.....	44
3.4. Repérage préopératoire.....	44
4. La Biologie.....	44
VII. MOYENS THERAPEUTIQUES.....	46
A. La chirurgie.....	46
1. Chirurgie conventionnelle.....	46
1.1. Chirurgie de la tumeur.....	46
b. Chirurgie conservatrice.....	46
c. Chirurgie radicale.....	48
1.2. Chirurgie des aires ganglionnaires.....	48
a. Le ganglion sentinelle.....	48
b. Le curage ganglionnaire.....	49
2. Chirurgie reconstructrice.....	50
B. La radiothérapie.....	51
a. Volumes.....	51
b. Doses.....	51
c. Durée.....	51
d. Indications.....	52
C. Traitements systémique.....	54
1. Chimiothérapie.....	54
a. Chimiothérapie adjuvante.....	54
b. Chimiothérapie néoadjuvante.....	55
c. Protocoles de chimiothérapie.....	56
d. Effets de la chimiothérapie.....	56
2. L'hormonothérapie.....	56
3. Les thérapies ciblées.....	58
VIII. FACTEURS PRONOSTICS.....	61
1. Facteurs anatomocliniques.....	61
a. L'âge.....	61
b. La taille tumorale.....	61
c. L'envahissement ganglionnaire.....	62
d. Les embolies vasculaires.....	63
2. Facteurs histologiques.....	64
2.1. Le grade histologique Scarff-Bloom et Richardson.....	64
2.2. Le type histologique.....	64



3. facteurs biologiques.....	66
3.1. Récepteurs hormonaux.....	66
a. Récepteurs à l'œstrogène(RE).....	66
b. Récepteurs à la progestérone(RP).....	66
c. Évaluation des récepteurs hormonaux.....	66
3.2. L'oncogène Her2.....	67
3.3. L'index Ki67.....	69
3.4. Le gène TP53.....	69
ÉTUDE PRATIQUE	
I. OBJECTIFS	72
A. Objectifs principaux.....	72
B. Objectifs secondaires.....	72
II. MATERIEL ET METHODES	74
1. Interrogatoire.....	74
2. L'examen clinique.....	75
3. Bilan initial.....	76
- Echomammographie bilatérale.....	76
- Etude histologique.....	77
- Immunohistochimie.....	79
4. Bilan d'extension.....	82
5. Les moyens thérapeutiques.....	83
A. La chirurgie.....	83
1. Les temps opératoires.....	83
a. Le Traitement radical.....	83
b. Le Traitement conservateur.....	83
c. Le curage axillaire.....	84
2. L'étape post opératoire.....	87
3. La surveillance.....	88
B. le traitement systémique.....	89
1. La chimiothérapie.....	89
2. L'hormonothérapie.....	90
3. La thérapie ciblée.....	90
C. La radiothérapie.....	91
6. Méthodes de suivi.....	92
III. RESULTATS	94
1. Age.....	94
2. Taille tumorale.....	95
3. Classification selon T du TNM.....	96
4. Classes selon le TNM.....	97
5. Traitement chirurgical.....	98
6. Types histologiques.....	99
7. Grades SBR.....	100
8. Statut ganglionnaire.....	101
8.1. Statut ganglionnaire : chirurgie première.....	101
8.2. Statut après chimiothérapie néoadjuvante.....	102
a. Statut ganglionnaire.....	102



b. Réponse à la chimiothérapie selon la classification de Sataloff.....	103
9. Immunohistochimie.....	104
a. Récepteurs aux œstrogènes (RE).....	104
b. Récepteurs à la progestérone (RP).....	105
c. Variations des récepteurs RE/RP.....	106
d. Oncogène Her2.....	107
e. Les sous types moléculaires.....	108
10. Classification moléculaire du cancer du sein.....	109
11. Traitement systemique.....	110
6.1.Chimiothérapie.....	110
6.2.Hormonothérapie thérapie et thérapie ciblée.....	111
12. Radiothérapie.....	112
a. Répartitions des malades selon la Radiothérapie.....	112
b. Protocoles de radiothérapie.....	113
13. Evolution.....	114
A. Survenue des récurrences et des métastases.....	114
a. Fréquence des récurrences et métastases.....	114
b. Répartition des malades selon les formes de récurrences locorégionales.....	115
c. Répartition des malades selon la dissémination métastatique.....	116
d. Délais d'apparition des récurrences et des métastases.....	117
e. Prise en charge des rechutes et ou métastases.....	118
B. la Survie.....	119
IV. ANALYSE DES RESULTATS.....	121
1. Corrélation taille tumorale / tranches d'âge.....	121
2. Corrélation grade SBR/ taille tumorale.....	122
3. Corrélation : statut ganglionnaire.....	123
3.1. En cas de chirurgie première.....	123
6.2.1. Corrélations : statut ganglionnaire et les tranches d'âge.....	123
6.2.2. Corrélations : statut ganglionnaire et la taille tumorale.....	124
6.3. Corrélations : statut ganglionnaire et le grade SBR.....	125
3.2. Réponse à la chimiothérapie néoadjuvante :.....	126
a. Corrélations selon les tranches d'âge.....	126
b. Corrélations selon la taille tumorale.....	127
4. Corrélation : sous-groupes moléculaires avec les facteurs pronostics.....	128
4.1. Corrélations classes moléculaires selon les moyennes d'âge.....	128
4.2. Corrélations classes moléculaires selon les tranches d'âge.....	129
4.3. Corrélations avec la taille tumorale.....	130
4.4. Corrélations selon les grades SBR.....	131
4.5. Corrélation selon la présence d'emboles vasculaires :.....	132
4.6. Corrélation statut ganglionnaire selon les classes moléculaires.....	133
a. chirurgie première.....	133
b. Réponse lymphatique à la chimiothérapie selon les classes moléculaires.....	134
c. Classification de SATTALOF selon les classes moléculaires.....	135
4.7. Corrélations Selon la présence de métastases à distance.....	136
4.8. Tableau IV Prévalence des sous types moléculaires et leurs caractéristiques.....	137
5. Corrélations des récurrences et métastases avec différents facteurs pronostic.....	140



5.1. Corrélations selon la taille tumorale.....	140
5.2. Corrélation selon le grade SBR.....	141
5.3. Corrélation selon les tranches d'âge.....	142
5.4. Corrélation selon la classification TNM.....	143
5.5. Récidives et/ou métastases selon le statut ganglionnaire.....	144
a. Corrélations en cas de chirurgie première.....	144
b. Corrélations après chimiothérapie néo adjuvante :.....	145
5.6. Corrélations selon la classification moléculaire.....	146
5.7. Tableau V: prévalence des rechutes locorégionales et métastatiques et leurs caractéristiques.....	147
6. La survie.....	148
6.1. Survie selon la taille tumorale.....	148
6.2. Survie selon le grade SBR.....	149
6.3. Survie selon les tranches d'âge.....	150
6.4. Survie selon les classes moléculaires.....	151
6.5. Survie selon les embolies vasculaires.....	152
6.6. Survie selon la classification TNM.....	153
6.7. Survie selon récidives et métastase.....	154
7. Tableau III: Caractéristiques clinicopathologiques, biologiques, thérapeutiques, et évolutives des carcinomes mammaires infiltrants à propos de 200 cas.....	155
V. DISCUSSION	160
1. Age.....	161
2. Taille de la tumeur.....	163
3. Type histologique.....	165
4. Statut ganglionnaire.....	166
5. Le grade SBR.....	168
6. Immunohistochimie.....	171
6.1. Récepteurs hormonaux.....	171
a. Expression des œstrogènes : RE.....	171
b. Expression de la progestérone : RP.....	172
6.2. Expression de l'HER2.....	172
7. Classification moléculaire du cancer du sein.....	174
8. Récidives et ou métastases.....	178
9. Survie.....	180
VI. CONCLUSION	186
VII. PERSPECTIVES	190
VIII. BIBLIOGRAPHIE	199
IX. ANNEXE	208
X. RESUME	216
XI. SUMMARY	219

ETUDE THEORIQUE

INTRODUCTION



Le cancer du sein, maladie hétérogène est le principal cancer féminin dans le monde. Son incidence ne cesse d'augmenter. 10 000 nouveaux cas par an en Algérie : Il représente la première cause de décès par cancer chez la femme.

Considéré depuis de longues années comme une entité unique avec des modalités thérapeutiques identiques.

Sa prise en charge était largement basée sur une chirurgie radicale étendue aux muscles pectoraux et aux ganglions axillaires après que le pathologiste ait confirmé sa malignité par analyse de la pièce de biopsie.

Quelques décennies après, la découverte de la radiothérapie a révolutionné le traitement du cancer du sein qui passait à la mastectomie radicale modifiée à la chirurgie conservatrice associée à la radiothérapie. De même, le premier traitement médical par l'avènement de la chimiothérapie adjuvante à la chirurgie a permis de réduire le risque de récurrence et la mortalité liée au cancer.

Le dépistage s'est nettement amélioré avec la découverte des tumeurs limitées de meilleur pronostic que les cancers découverts à un stade avancé.

L'âge jeune, moins de 40 ans, est considéré comme l'un des principaux facteurs de mauvais pronostic

Il y a également la taille de la tumeur, le grade histologique de Scarff Bloom et Richardson (SBR) et l'envahissement ganglionnaire qui sont des facteurs pronostiques péjoratifs qui orientent la prise en charge thérapeutique[1].

L'envahissement des ganglions lymphatiques axillaires représente la première étape vers le développement des métastases. Il conditionne en grande partie le pronostic. La clinique et les autres moyens d'imagerie traditionnelle (Echographie, TDM, IRM) sont peu contributifs et ne permettent pas un diagnostic fiable en dehors d'un envahissement évident.

La stérilisation des ganglions envahis après chimiothérapie adjuvante même intensifiée, est rarement totale et n'améliore pas la survie des cancers du sein à haut risque métastatique

Le curage axillaire des niveaux I, II et III de Berg, permet un excellent contrôle locorégional de la maladie et reste la seule technique valable pour établir avec précision la stadification histologique.



Ces facteurs pronostics classiques restent insuffisants pour rendre compte de l'hétérogénéité évolutive de la maladie, car la constatation d'une évolution plus favorable de certaines tumeurs pT2 ou pT3 d'une part et une évolution métastatique d'autres tumeurs de petite taille sans envahissement ganglionnaire d'autre part ont nécessité la mise en œuvre des mesures souvent source de sur traitement ou de traitement inapproprié[2].

À partir de l'année 2000, les progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes et la progression des cancers ont permis d'entrevoir une nouvelle ère dans la prise en charge des cancers du sein, par l'immunohistochimie d'autres facteurs pronostics, et les études fondatrices du profil génétique lancées par des travaux de Sorlie et Pérou basées sur l'expression des récepteurs des œstrogènes, de la progestérone et de la protéine HER2/neu (statut RE/RP/HER2) et qui ont stipulé que l'hétérogénéité clinique, morphologique et pronostique des cancers mammaires était associée à une hétérogénéité moléculaire se situant à un niveau transcriptionnel [3].

La détermination et la classification des groupes moléculaires de pronostic distinct ont permis la sélection des patientes pouvant bénéficier d'une prise en charge thérapeutique plus individualisée ou traitement « à la carte » afin de mieux cibler les médicaments à utiliser en fonction des critères spécifiques et individuels à chaque patiente, le but est d'améliorer le pronostic et augmenter les chances de guérison [3].

Malgré une augmentation de l'incidence du cancer du sein, une stabilisation, voire une réduction dans certains pays du taux de décès est observée[4].

Le rôle d'un traitement précoce et efficace semble depuis peu se dégager[5].

Notre étude avait pour but d'analyser les différentes données, cliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques, hormonales pouvant influencer le pronostic, et d'en tirer des conclusions caractérisant le carcinome infiltrant non métastatique du sein chez la femme.

HISTORIQUE



II. HISTORIQUE

L'histoire du cancer du sein remonte à l'antiquité égyptienne, où la datation d'un papyrus à 1550 avant. J.-C. et figure dans le papyrus Smith découvert en 1862 par l'égyptologue Edwin Smith.

Son contenu est, le premier traité chirurgical de l'humanité.

Les tumeurs ou ulcérations mammaires y sont mentionnées comme étant traitées par cautérisation.

Hérodote L'historien grec (484-425 avant. J.-C.) relate le récit de la tumeur du sein d'Atossa, par simple incision de la tumeur et application d'herbes, plaidant vers une lésion bénigne.

Hippocrate (Grèce, IV-III^e siècles avant. J-C) a décrit les tumeurs malignes et leur pronostic défavorable avec plus de précision, il affirme l'incurabilité du cancer et précise que les patients atteints vivent plus longtemps s'ils ne sont pas traités chirurgicalement.

Celse (Rome, 1er siècle avant. J-C) constate la réaction ganglionnaire lymphatique satellite et admet la propagation de la tumeur à distance. Il propose l'extirpation précoce du sein avec une petite tumeur et recommande la ligature vasculaire.

Henri de Mondeville 1320 écrit « aucun cancer ne guérit, à moins d'être radicalement extirpé en entier.

Dran (1685-1770) préconise l'excision combinée de la tumeur et des ganglions lymphatiques axillaires ; Il souligne le mauvais pronostic en présence d'une atteinte ganglionnaire.

J.L.Petit (1674-1750) en France posait le principe de la mammectomie moderne et Heister (1683-1758)[2], chirurgien allemand y adjoignait l'exérèse des muscles pectoraux et des ganglions axillaires[6].

Peyrilhe (1735-1804) préconisait l'excision du muscle grand pectoral et des ganglions axillaires.

C. Moore (1821-1879)[7]pense que les récidives après mammectomie se faisaient par voie centrifuge et qu'il fallait avoir recours à une chirurgie plus large.

Halsted William Steward (1852-1922) serait le fervent de la mastectomie radicale.[7]

Ainsi jusqu'à la fin du XIX^e siècle, l'évolution du traitement chirurgical s'est orientée vers une chirurgie de plus en plus agressive.

Au début du XX^e siècle, la découverte de la radiothérapie va révolutionner la chirurgie du cancer du sein.

David Howard Patey en 1948 (1899-1977) propose la mastectomie radicale modifiée, consistant en une mastectomie associée à l'ablation du petit pectoral[8].

François Baclesse en 1949, traite les cancers du sein par radiothérapie exclusive.



Veronesi[9] , à l'Institut de Cancérologie de Milan en 1968 propose une étude multicentrique randomisée comparant la mastectomie de Halsted et un traitement conservateur associé à une radiothérapie pour les cancers du sein de moins de 2 cm de diamètre. Les résultats publiés en 1986 concluent que le traitement conservateur et curage axillaire associé à une radiothérapie est aussi sûr que la mastectomie de Halsted.

Janeway[10] dès 1917 propose une irradiation interstitielle des cancers du sein opérables.

En 1948 Patey a proposé une mammectomie radicale modifiée conservant les muscles pectoraux.

Les résultats en termes de survie sont identiques à ceux de la mastectomie radicale.[11, 12]

À partir de 1970, la chirurgie plastique permettait de réparer les séquelles de la radiothérapie et de la chirurgie radicale.

L'idée d'une hormonodépendance des cancers du sein remonte à l'Antiquité. Il a fallu attendre la fin du XIXe siècle pour que soit proposée par Beaston en 1896 une hormonothérapie par castration ovarienne chirurgicale chez les femmes non ménopausées [13, 14]. L'hormonothérapie suppressive par castration ovarienne chirurgicale , par radiothérapie puis par les analogues du LH-RH [15].

L'hormonothérapie compétitive par les androgènes puis progestative (œstrogènes à fortes doses) et après la découverte des récepteurs hormonaux aux estrogènes et à la progestérone par anti-estrogènes et notamment Tamoxifene[16]; enfin plus récemment, par une nouvelle anti-aromatases (Formestane).

Les premiers essais cliniques de chimiothérapie adjuvante datent des années 1960 et ont comparé divers régimes de chimiothérapie à la simple surveillance après l'exérèse d'un cancer du sein avec un envahissement ganglionnaire et ils ont clairement démontré le bénéfice de la chimiothérapie pour les patientes à rechutes.

Les schémas thérapeutiques utilisés étaient la combinaison de cyclophosphamide, méthotrexate, et 5-fluorouracil (CMF) et la réduction du risque de rechutes et de décès était de 24% et 14% respectivement. [17] [16]



II. HISTORIQUE

L'efficacité de ce protocole a été confirmée par une méta-analyse[18]. Bien que ce protocole ait longtemps été aux USA la référence en matière de chimiothérapie adjuvante, la chimiothérapie antimétabolique a connu une évolution importante avec l'intensification des doses (FEC 100) en cas de pronostic très péjoratif.

Ces différentes avancées ont permis un changement radical dans la stratégie thérapeutique des cancers du sein.

EPIDEMIOLOGIE



1. ÉPIDEMIOLOGIE INTERNATIONALE.

Le cancer du sein est le cancer le plus commun chez la femme dans les pays développés, la même tendance est observée dans les pays en développement. Il constitue la localisation la plus fréquente chez la femme.

Une étude basée sur plus de 300 registres du cancer dans 187 pays a montré que le nombre de cancers du sein serait passé de 640.000 cas en 1980 à 1,6 million en 2010, soit une augmentation de près de 250% [26].

L'incidence mondiale entre 2005-2015 était estimée à 2,4million avec 523000 décès[27]

L'âge moyen au moment du diagnostic du cancer du sein aux USA et en Europe est identique à celui de la France soit 61 ans en 2003[28].

En Europe, le cancer du sein est le premier cancer féminin avec plus de 320 000 nouveaux cas par an soit 31% des cancers féminins. Il est la principale cause de décès par cancer chez les femmes, responsable de 124 000 décès par an [29, 30].

La caractéristique de ce cancer en nette augmentation en termes d'incidence et de stabilité est une diminution de la mortalité pour les pays disposant de stratégie de prévention basée sur le dépistage et le traitement précoces.

2. ÉPIDEMIOLOGIE EN ALGERIE.

En Algérie, au moment où l'on commence à enregistrer une diminution notable des maladies infectieuses grâce aux différents programmes nationaux instaurés lors des dernières décennies, on assiste à la transition épidémiologique qui est marquée par la modification démographique avec une augmentation de l'espérance de vie, la transformation de l'environnement et le changement de mode de vie.

De nouvelles pathologies dont le cancer et les autres maladies chroniques non transmissibles voient leurs incidences augmenter et s'inscrivent aujourd'hui parmi les nouveaux besoins prioritaires en santé publique.



Le cancer du sein est devenu un problème de santé publique majeur. Il touche les deux sexes avec une nette prédominance féminine. Il vient en tête des cas de cancer recensés avec 6625 nouveaux cas diagnostiqués en 2012.[31]

C'est le premier cancer de la femme, son incidence connaît une progression alarmante depuis environ 25 ans. À partir des années 1990, il est devenu plus fréquent que le cancer du col de l'utérus. Les données du Registre du cancer d'Alger illustrent bien cette augmentation réelle et régulière. L'incidence est passée de 14,5 nouveaux cas pour 100.000 habitants en 1993 à 70,2 pour 100.000 en 2012[32].

Diagnostiqué souvent à un stade tardif, le cancer du sein affecte de manière relativement importante la femme jeune, l'âge médian est de 47 ans [33,35]. On constate qu'à partir de l'année 2000 ,l'apparition du cancer du sein de plus en plus précoce, 25% des cas ont un âge inférieur à 40 ans[33].

Cette caractéristique épidémiologique constitue une différence fondamentale avec le cancer du sein en Occident où il survient vers 60 ans[34].

D'après le registre du cancer de la Wilaya d'Oran 1996 -2005, le cancer du sein représente 30% de l'ensemble des cancers, toutes localisations confondues. Il occupe la 1ère place avec un taux d'incidence standardisé de 36.9 pour 100 000.L'âge moyen de survenue est de 48,5ans[35].

Les premiers cas surviennent dès l'âge de 20 ans alors que l'ascension de la courbe d'incidence commence à 39 ans. L'incidence brute a été multipliée par 03 en l'espace de 13 années[36].

Ces données confirment donc l'ampleur du problème et déterminent les priorités en matière de prise en charge et de prévention.

Le cancer du sein est une localisation évitable par des actions de prévention basées sur la lutte contre les facteurs de risque et la mise en place de stratégie de dépistage, de détection précoce et de traitement tout en tenant compte des réalités algériennes[37].

ANATOMIE



1. MORPHOLOGIE DU SEIN

Le sein est une glande cutanée dont le soutien est assuré par la peau par l'intermédiaire des ligaments de Cooper et l'aréole où convergent les canaux galactophoriques et les cloisons conjonctives interlobaires.

Il est composé de 4 segments et constitué de 15 à 20 lobes, chacun comportant 20 à 40 lobules.

La production de lait se fait à l'intérieur des lobules qui sont reliés à un canal principal, le canal lactifère. Le lait est ainsi drainé dans ce canal jusqu'au mamelon.

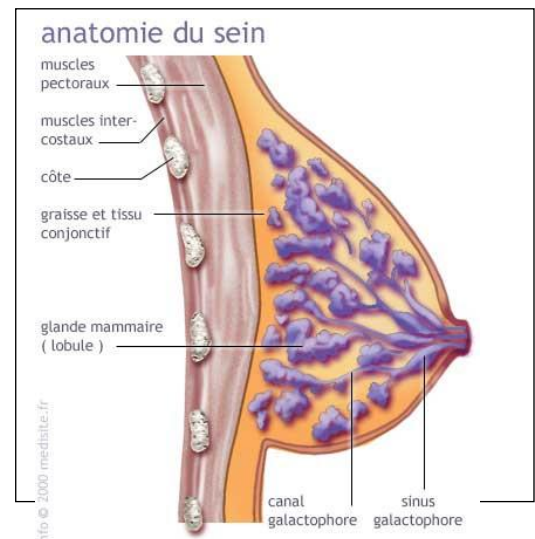
A l'extérieur de cette portion glandulaire, on retrouve en bonne proportion de la graisse et du stroma ainsi que des ligaments que l'on appelle Ligament de Cooper et qui ont pour fonction principale d'aider à maintenir l'intégrité structurale du sein.

On y retrouve également un réseau vasculaire ainsi qu'un réseau lymphatique.

D'un point de vue microscopique, les canaux et les lobules sont tous bordés de deux couches de cellules :

La première couche est en contact direct avec la lumière du canal est composée de cellules épithéliales.

La deuxième est composée de cellules myoépithéliales (basales). Ces deux couches cellulaires reposent sur une membrane basale.





2. ANATOMIE DU CREUX AXILLAIRE ET DU DRAINAGE LYMPHATIQUE MAMMAIRE.

Le creux axillaire est un espace pyramidal virtuel rempli de graisse, situé à la jonction du bras et du thorax, en dessous de l'articulation scapulo-humérale et au-dessus du fascia axillaire. Il a la forme d'une pyramide quadrangulaire déformable selon le degré d'abduction du bras. [20]

On lui reconnaît quatre parois (antérieure, postérieure, interne et externe), une base supérieure et un sommet ou pointe inférieure.

A. LIMITES DU CREUX AXILLAIRE

a) **-Paroi antérieure :** limitée en haut par la clavicule comprenant :

La peau prépectoral, le fascia pectoral, le muscle grand pectoral en dedans, les muscles sous-claviers et petit pectoral en profondeur. L'aponévrose clavi-pectoro-axillaire en dehors. [20]

Le muscle petit pectoral divise l'aisselle en trois parties : sous-pectoral, rétropectoral, et sus-pectoral, qui correspondent aux trois étages de Berg.

b) **-Paroi postérieure :**

Constituée du muscle sous-scapulaire, du muscle petit rond en arrière, du muscle grand rond, et du muscle grand dorsal.

c) **Paroi interne ou thoracique :**

La paroi thoracique latérale, est recouverte par le muscle grand dentelé, le nerf thoracique long (nerf du muscle grand dentelé ou nerf de Charles Bell), l'artère mammaire qui descend en avant de celui-ci.

d) **Paroi externe :**

Constituée de l'humérus, de la longue portion du biceps et courte portion du biceps et du coracobiceps.

e) **-La base :**

Constituée de la peau, des poils et glandes sudoripares apocrines, du tissu cellulaire sous-cutané, du relief des bords inférieurs des muscles grand pectoral en avant et grand-dorsal en arrière, dont les aponévroses sont reliées entre elles.



f) -l'Apex :

En avant, la clavicule et le muscle sous-clavier en arrière, en dehors le bord supérieur de l'omoplate et le processus coracoïde, en dedans la première côte et première digitation du grand dentelé.

Tous ces plans forment le creux axillaire qui contient l'artère et la veine axillaires, les troncs secondaires du plexus brachial, et les ganglions lymphatiques de drainage du membre supérieur et du sein.

B. ELEMENTS VASCULO-NERVEUX DU CREUX AXILLAIRE :

a. **La veine axillaire** dont le bord inférieur est la limite supérieure du curage axillaire,

b. **L'artère axillaire** : volumineuse, donne 6 branches :

-l'artère acromio-thoracique : distribue à la face postérieure et latérale, des rameaux pectoraux et axillaires.

-L'artère thoracique latérale : ou artère mammaire externe (vascularisation de la glande mammaire).

Des branches directes pour les muscles pectoraux :

-Artère subscapulaire (scapulaire inférieure) : donne une branche thoracique et une branche scapulaire et l'artère mammaire externe.

c. Le pédicule vasculo-nerveux du muscle grand dorsal :

Qu'il n'est pas utile de sacrifier dans un curage de principe et que l'on préserve au maximum dans un curage de nécessité (sa préservation a tout son intérêt dans l'optique d'une reconstruction mammaire ultérieure)

d. Les nerfs concernés dans le curage :

-**Le nerf du grand dentelé**, ou nerf de Charles Bell :

Élément le plus profond du curage axillaire issu des racines C5, C6, C7, descend sur l'aponévrose du grand dentelé constitue la limite inféro-interne du curage doit être respecté, sa section donne une ascension du moignon de l'épaule.



-Les nerfs perforants intercostaux

Ils assurent l'innervation sensitive de la face postéro-interne du bras. Le deuxième est le plus constant, émerge du muscle dentelé antérieur, se termine dans les téguments de la face interne du bras sa section donne une anesthésie de la face interne du bras.

-Nerf thoraco-dorsal (nerf du muscle grand dorsal) :

-Nerf du grand pectoral et nerf du petit pectoral dont la section peut donner une atrophie du muscle grand pectoral

3. DRAINAGE LYMPHATIQUE DU SEIN

3.1. Le drainage lymphatique de la glande :

Le système lymphatique du sein a été décrit initialement par Sappey[19] en 1843 en effectuant des injections d'un produit lymphophile dans le parenchyme mammaire.

À l'issue de ces travaux, il conclut que l'ensemble des canaux lymphatiques du sein se dirige de façon centripète vers un plexus sous aréolaire.

Tanis et al ont montré que le drainage lymphatique du sein s'effectuait directement dans le creux axillaire sans rejoindre le plexus péri-aréolaire[20].

a. Réseau lymphatique cutané :

Les lymphatiques cutanés issus de la région mammaire forment un réseau dense au niveau de l'aréole et du mamelon : le réseau aréolaire superficiel.[21, 22]

De ce réseau, partent en profondeur de petits canaux qui se jettent dans un plexus sous-dermique : le plexus sous-aréolaire (Figure 1) qui reçoit une grande partie des lymphatiques de la glande mammaire et constitue le centre anastomotique principal entre le réseau glandulaire et le réseau cutané.

L'ensemble de ce plexus représente un disque percé à sa partie centrale d'un orifice qui circonscrit la base du mamelon.

En dehors de l'aréole, ce plexus sous-aréolaire devient le plexus circumaréolaire.

Le réseau cutané superficiel se draine essentiellement dans les lymphonœuds (ou ganglions lymphatiques) axillaires et se continue dans le réseau des régions voisines[23, 24]



b. Réseau lymphatique glandulaire

Ses lymphatiques naissent des lobules glandulaires par de vastes sacs périlobulaires qui s'étalent à la surface des lobules.

-Au niveau des conduits galactophores, le réseau d'origine est formé par des capillaires, qui s'unissent entre eux par des anastomoses transversales.

Des sacs périlobulaires partent des deux ordres de collecteurs lymphatiques :

- Les uns gagnent le plexus sous-aréolaire de Sappey en cheminant entre les conduits galactophores, pour rejoindre les lymphonoeuds axillaires et forment la voie de drainage principale de la glande mammaire.

-Les autres émergent au niveau de la périphérie de la glande et forment plusieurs voies accessoires.[23]

Le drainage lymphatique proprement dit de la glande mammaire est tributaire de trois régions lymphonodales : la région axillaire, la région mammaire interne et la région sus claviculaire.[23-25]

3.2. Drainage région axillaire

Les vaisseaux d'origine glandulaire tributaires des lymphonoeuds axillaires suivent trois voies : l'une principale et deux accessoires qui assurent la quasi-totalité du drainage lymphatique de la glande mammaire, en recueillant 75 à 95 % du flux lymphatique originaire du sein.



a. La voie de drainage axillaire principale :

Nait de deux troncs partant de la périphérie du plexus sous-aréolaire de Sappey :

-le tronc externe se porte vers l'aisselle, reçoit un collecteur qui provient de la partie supérieure de la glande.

-Le tronc interne, plus volumineux, passe en dessous de l'aréole.

-Il gagne ensuite, la base de la région axillaire en cheminant dans le tissu cellulaire sous-cutané, le long du bord inférieur du grand pectoral.

-Il reçoit des affluents issus de la région inférieure de la glande (Figure 1).

-Ces deux troncs principaux traversent l'aponévrose du creux axillaire après avoir contourné le bord antérieur de la base de l'aisselle, puis se terminent dans un ou deux lymphonoeuds placés sur la paroi interne de l'aisselle.

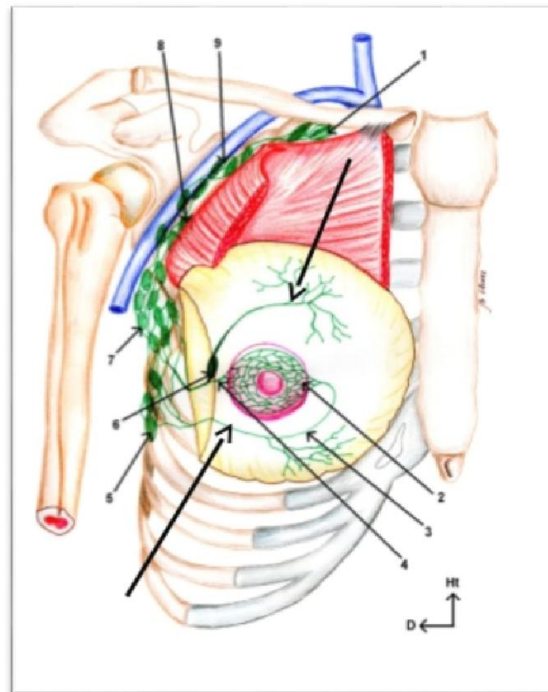


FIGURE 1 : Voie de drainage axillaire principale [25]

- 1 : lymphonoeuds sous-claviculaires,
- 2 : plexus sous-aréolaire de Sappey,
- 3 : tronc interne, 4 : tronc externe,
- 5 : lymphonoeuds du groupe inférieur de la chaîne mammaire externe,
- 6 : lymphonoeuds para mammaire sous-cutané de Sargius,
- 7 : lymphonoeuds du groupe moyen de la chaîne mammaire externe,
- 8 : lymphonoeuds du groupe supérieur de la chaîne mammaire externe,
- 9 : lymphonoeuds sous-scapulaires.



b. Les voies de drainage axillaire accessoires :

On distingue (Figure 2).

La voie transpectorale : des lymphatiques qui émergent de la face postérieure du parenchyme de la glande mammaire.

-Les uns traversent le grand pectoral et se rendent aux ganglions lymphatiques sous-claviculaires.

-Les autres, satellites des rameaux artériels qui perforent le muscle grand pectoral se drainent dans les lymphonœuds de l'aisselle.

La voie rétropectorale est constituée par un ou 2 vaisseaux qui contournent le bord inférieur du grand pectoral et montent directement vers les lymphonœuds sous-claviculaires, en passant soit en arrière du petit pectoral, le long de la veine axillaire, soit entre les 2 muscles pectoraux. Dans ce cas, on peut rencontrer des lymphonœuds inter-pectoraux ou ganglions de Rotter.

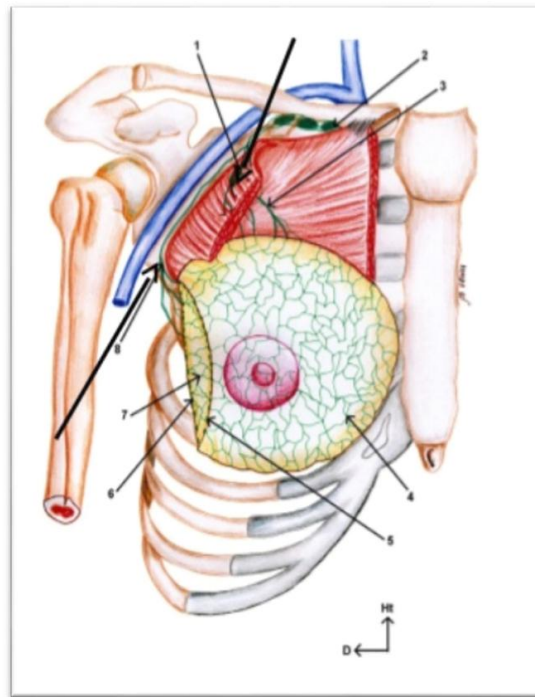


FIGURE 2 : Voies de drainage axillaire accessoires. [25]

1 : Lymphonœuds intercalaire rétro pectoral de Grossmann.

2 : Lymphonœuds sous-claviculaires.

3 : Voie lymphatique accessoire transpectorale. 4 et 6 : Plexus rétromammaire.

5 : Réseau lymphatique superficiel.

7: Anastomoses lymphatiques entre les réseaux profonds et superficiels.

8 : Voie lymphatique accessoire rétropectorale.



c. Drainage de la région mammaire interne

Les collecteurs de la voie de drainage mammaire interne naissent de l'extrémité interne du sein, ils suivent

Le trajet des artéioles que l'artère mammaire interne envoie à la glande mammaire.

Selon les observations de Caplan[25], il existe deux types de pédicules secondaires :

- Le premier, prépectoral parcourt la face antérieure du grand pectoral, perfore les muscles intercostaux au niveau des 2ème, 3ème, 4ème et 5ème espaces intercostaux, puis se jette dans les ganglions de la chaîne mammaire interne (Figure 3).

-Le second, sous-pectoral, après être sorti de la glande mammaire, se dirige vers le bord inférieur du muscle grand pectoral. Il longe ensuite la face profonde de ce muscle avant de perforer les espaces intercostaux pour rejoindre les lymphonoeuds mammaires internes (Figure 3).

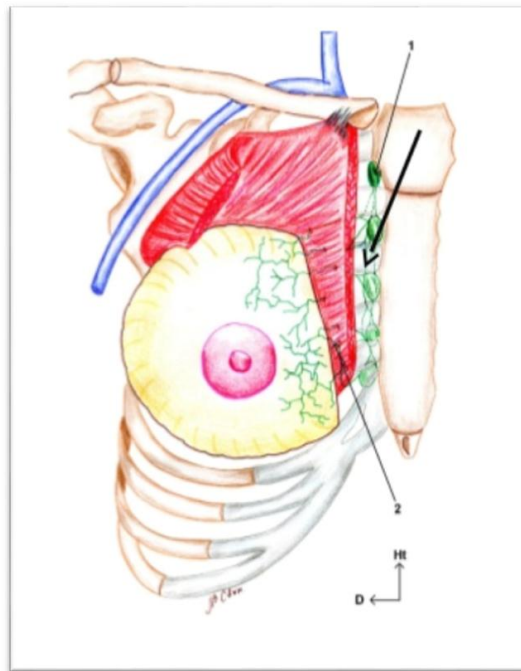


Figure 3 : Voie de drainage lymphatique interne. [25]

1 : lymphonoeuds para sternal.

2 : rameaux lymphatiques perforants



d. Drainage de la région Susclaviculaire

Rarement, un tronc lymphatique naît de la partie supéro-interne de la glande, monte en arrière des muscles pectoraux ou entre ces deux muscles avant de s'engager sous la clavicule pour se drainer dans les relais ganglionnaires sus-claviculaires (Figure 4).

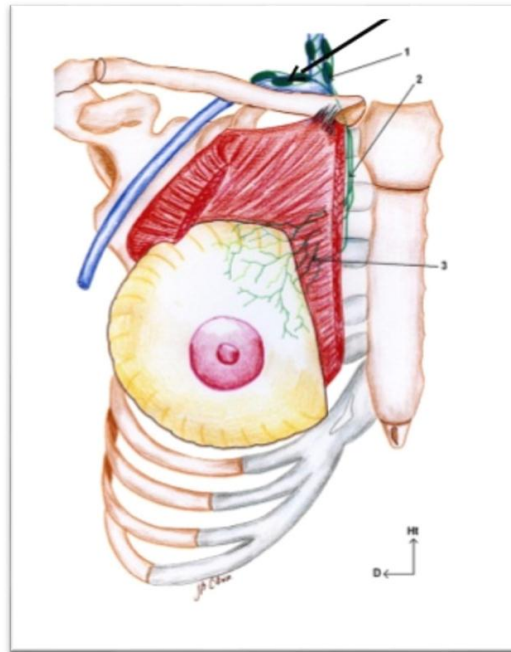


Figure 4 : Voie de drainage sus-claviculaire rétromammaire. [25]

- 1 : lymphonoeuds sus-claviculaires.
- 2 : vaisseaux lymphatiques rétropectoraux.
- 3 : rameaux lymphatiques perforants



3.3. LES GANGLIONS LYMPHATIQUES AXILLAIRES

Au nombre de 12 à 30, les ganglions sont répartis en cinq groupes principaux :

- Externe (ou huméral).
- Postérieur (ou sous-scapulaire).
- Antérieur ou pectoraux.
- Central, entre les deux groupes précédents.
- Apical (ou sous-claviculaire) près du sommet de l'aisselle.

4. PHYSIOLOGIE DU DRAINAGE LYMPHATIQUE

Les canaux lymphatiques, formés d'une couche unique de cellules endothéliales non jointives, mesurent entre 10 et 50 micro-m.

Les jonctions inter endothéliales fonctionnent comme des valves de 10 à 25 nm d'épaisseur permettant le passage de petites molécules, rendant la circulation lymphatique discontinue.

L'absorption de la lymphe se fait depuis l'espace interstitiel aux capillaires lymphatiques.

La circulation de la lymphe au niveau des capillaires lymphatiques peut s'expliquer par un phénomène de gradient osmotique et par des variations de pression au sein de la lumière des capillaires.

Les contractions des fibres musculaires lisses des collecteurs principaux, la formation de la lymphe en elle-même et les pressions externes concourent au flux lymphatique.

Les capillaires se drainent dans des collecteurs qui se drainent à leur tour dans des ganglions.

5. GANGLIONS LYMPHATIQUES ET CANCER

Face à l'antigénicité des cellules tumorales, les ganglions régionaux peuvent développer des réactions immunitaires, détruire complètement les cellules tumorales circulantes ou arrêter temporairement leur progression.

Les cellules venues de la tumeur primitive diffusent par les canaux lymphatiques afférents et sont retenues dans les sinus ganglionnaires donnant des métastases ganglionnaires.

Le premier ganglion de drainage se constitue d'un « filtre » et formera un barrage efficace.



La dissémination s'effectue par embolies dans les vaisseaux lymphatiques efférents.

Dans les ganglions, les cellules tumorales colonisent dans un premier temps le sinus périphérique, puis le ganglion par les sinus médullaires, la médullaire et le cortex.

L'effacement complet du parenchyme ganglionnaire par le processus métastatique est possible.

Une dissémination extra ganglionnaire est également possible après rupture de la capsule ganglionnaire.

Cependant, l'observation de ganglions distaux envahis alors que les premiers ganglions du relai sont indemnes (skip métastases) suggère l'implication d'autres mécanismes.

Des métastases rétrogrades, controlatérales ou paradoxales sont parfois rencontrées et peuvent s'expliquer par des shunts, des blocages circulatoires (dans certains ganglions envahis) ou par des particularités immunologiques de certaines cellules tumorales, les vrais skips métastases resteraient rares (3 à 4 %).



6. CLASSIFICATION ANATOMO CHIRURGICALE DE BERG

Les étages de Berg définissent les différents lymphocentres constituant les lymphatiques axillaires.

L'étage I DE BERG comporte les ganglions situés en dehors du bord inférieur du muscle petit pectoral.

L'étage II DE BERG est formé de ganglions situés en arrière du petit pectoral ; Il constitue les nœuds lymphatiques centraux.

L'étage III DE BERG est représenté par les ganglions situés en dehors du bord interne du muscle petit pectoral.

Cette classification perd de son intérêt dans le Ganglion Sentinelle où il s'agit de mettre en évidence un élément par un mécanisme dynamique et fonctionnel alors que le curage axillaire est basé sur des repères anatomiques.

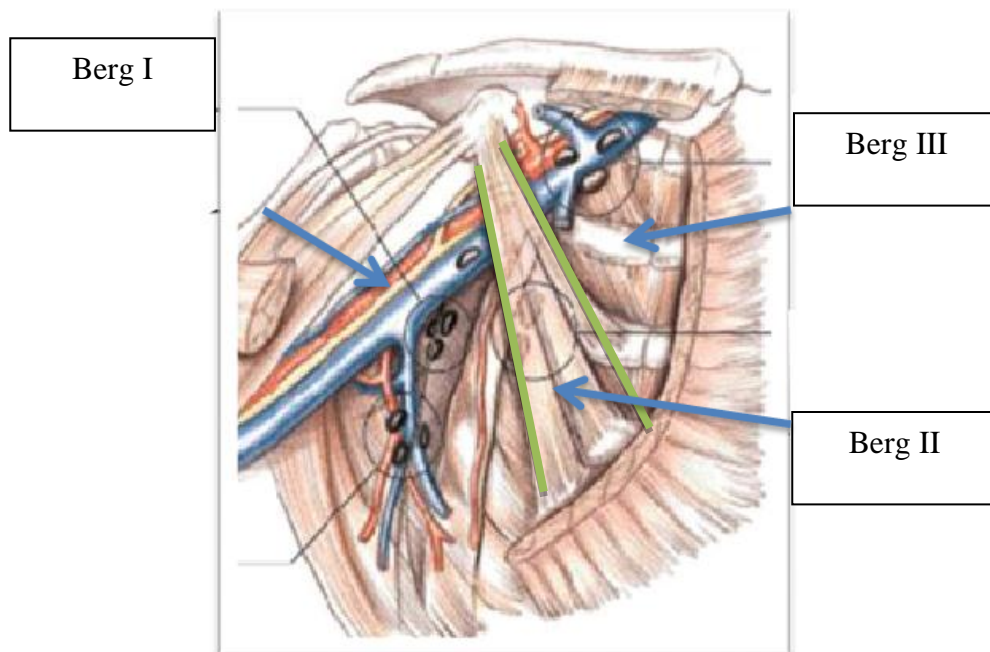


Figure 5 : les étages de Berg

CLASSIFICATIONS



La décision thérapeutique et l'évaluation du risque de récurrence locale ou à distance sera prise en fonction des classifications cliniques, histologiques et moléculaires, à partir desquelles.

1. CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE DES CANCERS DU SEIN SELON L'OMS 2002-2003 [38]

Tumeurs épithéliales non infiltrantes	Carcinome canalaire in situ (CCIS) Carcinome lobulaire in situ (CLIS)	
Tumeurs épithéliales infiltrantes.	Carcinome infiltrant de type non spécifique Carcinome de type mixte Carcinome avec aspects choriocarcinomateux ou mélanocytaires Carcinome lobulaire infiltrant Carcinome tubuleux Carcinome cribriforme infiltrant Carcinome médullaire Carcinome produisant de la mucine Tumeurs neuroendocrines du sein Carcinome papillaire infiltrant Carcinome micropapillaire infiltrant Carcinome apocrine Carcinome métaplasique Carcinome à cellules riches en lipides Carcinome sécrétant Carcinome oncocytique Carcinome adénoïde kystique Carcinome à cellules acineuses Carcinome à cellules claires (riche en glycogène) Carcinome sébacé Carcinome inflammatoire Maladie de Paget du mamelon	C. Pléomorphe C à cellules géantes ostéoclastiques Carcinome mucineux Cystadénocarcinome Carcinome cellules cylindriques sécrétantes Carcinome à cellules en bague à chaton Carcinome neuroendocrine type solide Carcinoïde atypique Carcinome à petites cellules Carcinome à grandes cellules Carcinome métaplasique type épithélial Carcinome métaplasique mixte



2. CLASSIFICATION TNM : (UICC 1997, révisée en 2002 et appliquée en 2003), [39, 40]

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

Les différents cancers du sein ainsi que leur degré d'évolution locale et métastatique sont classifiés selon des stades bien définis et l'indice TNM résume les stades de la maladie.

La lettre T fait référence à la taille de la tumeur primaire.

La lettre N aux adénopathies, c'est-à-dire aux anomalies des ganglions.

La lettre M à la présence ou non de métastases.

La nouvelle classification TNM établie en 2003 dans laquelle on a ajouté une classe : « micro-invasion » définie par un compartiment invasif inférieur à 0,1cm.

2.1. Classification clinique

A.1. Classification de la tumeur primitive (T)

Tx	Détermination de la tumeur primitive impossible
T0	Pas de signe de tumeur primitive (non palpable).
Tis	Carcinome in situ, carcinome intracanalair, ou carcinome lobulaire in situ, ou maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable NB, une maladie de Paget avec tumeur décelable est à classer en fonction de la taille de la tumeur
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension T1mic : Micro-invasion $\leq 0,1$ cm dans sa plus grande dimension. T1a : Tumeur $> 0,1$ cm et $\leq 0,5$ cm dans sa plus grande dimension. T1b : Tumeur $> 0,5$ cm et ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension. T1c : Tumeur > 1 cm et 2 cm dans sa plus grande dimension.
T2	Tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension.



A.2. Classification des Adénopathies régionales (N) : A l'examen clinique ou radiologique (cN) :

Nx	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure).
N0	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional.
N1	Ganglions axillaires homolatéraux suspects mobiles
N2	Ganglions axillaires homolatéraux suspects fixés entre eux ou à d'autres structures, ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires N2a : Ganglions axillaires homolatéraux fixés entre elles ou à une autre structure. N2b : Ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents sans adénopathies axillaires cliniques, sont mis en évidence au travers des techniques d'imageries
N3	Ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III axillaire) ou mammaires internes avec présence d'adénopathies axillaires ou ganglions sus-claviculaires présents (avec ou sans la présence de ganglions axillaires ou mammaires internes). N3a : Ganglions suspects sous-claviculaires et axillaires homolatéraux. N3b : Ganglions mammaires internes et ganglions axillaires homolatéraux suspects. N3c : Ganglions sus-claviculaires homolatéraux suspects.

**A.3. Classification des métastases à distance (M)**

Mx	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
M0	Absence de métastases à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance Pulmonaire PULM, Médullaire MAR, Osseuse OSS, Pleurale PLE, Hépatique HEP Péritonéale PER, Surrénalienne ADR, Cutanée SKI, Cérébrale BRA, Lymphatiques (ganglions), LYM, Autres OTH

2.2. Classification histopathologique**a. Classification de la tumeur primitive (pT)**

La classification histo-pathologique nécessite l'examen de la tumeur primitive sans tumeur macroscopique au niveau des limites d'exérèses.

Une tumeur associée à une tumeur microscopique à cette limite sera classée pT.

La classification pT correspond à la classification T.

Dans la classification pT, la taille de la tumeur mesure la composante invasive.

S'il existe une tumeur importante avec une faible composante invasive, la tumeur est codée pT1a.

En cas de chimiothérapie néo-adjuvante le préfixe « y » est utilisé.

b. Classification des adénopathies régionales (pN)

La classification est basée sur l'exploration des ganglions axillaires avec ou sans exploration du ganglion sentinelle.

Lorsque l'exploration du ganglion sentinelle est possible, on lui assigne les lettres (sn) pour «ganglion sentinelle»



pNx	les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées.
pNo	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'études supplémentaires pour la recherche de cellules isolées. pN0 (i-) : pas d'adénopathies régionales métastatiques histologiquement démontrée, IHC négative. pN0 (i+) : pas d'adénopathies régionales métastatiques histologiquement démontrée, IHC positive, absence de groupe IHC+ > 0,2 mm : cellules isolées. pN0 (mol-) : pas d'adénopathies régionales métastatiques histologiquement démontrée, technique moléculaire négative. pN0 (mol+) : pas d'adénopathies régionales métastatiques histologiquement démontrée, technique moléculaire positive.
pN1	Métastase dans 1 à 3 ganglions axillaires et/ou mammaires internes avec envahissement microscopique détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique. pN1mi : micro-métastases $0,2 < mi < 2$ mm. pN1a : métastases atteignant 1 à 3 ganglions axillaires. pN1b : métastases atteignant les ganglions mammaires internes avec atteinte microscopique mise en évidence par biopsie du ganglion sentinelle mais non apparente cliniquement. pN1c : métastases atteignant les ganglions axillaires et mammaires internes avec atteinte microscopique mises en évidence par biopsie du ganglion sentinelle mais non apparente cliniquement.
pN2	Métastase ganglionnaire axillaire dans 4 à 9 ganglions ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires. pN2a : métastases atteignant 4 à 9 ganglions axillaires (avec au moins un foyer tumoral > 2 mm). pN2b : métastases atteignant les ganglions mammaires internes de façon



pN3	<p>cliniquement apparente sans atteinte métastatique des ganglions axillaires.</p> <p>pN3a : atteinte métastatique ≥ 10 ganglions axillaires (avec au moins un foyer tumoral > 2 mm) ou métastases ganglionnaires infra-claviculaires.</p> <p>pN3b : métastases cliniquement apparentes dans les ganglions mammaires internes homo latéraux avec présence d'au moins 1 ganglion axillaire positif ou métastases atteignant plus de 3 ganglions axillaires et ganglions mammaires internes avec atteinte microscopique mise en évidence par biopsie du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparente.</p> <p>PN3c : métastases atteignant les ganglions supra-claviculaire homo latéral.</p>
------------	--

**3. CLASSIFICATION PAR STADE UICC[41]**

L'UICC regroupe davantage les données de la classification TNM pour former les stades

Stade 0	Tis N0 M0	Cancer confiné aux canaux, aux lobules ou au mamelon
Stade I	T1 N0 M0	La tumeur mesure 2 cm ou moins de diamètre.
Stade IIA	T0 N1 M0	Absence de tumeur dans le sein+ 1 à 3 ganglions axillaires.
	T1 N1 M0	La tumeur mesure 2 cm ou moins de diamètre+ 1 à 3 ganglions axillaires
	T2 N0 M0	La tumeur mesure de 2 cm-5 cm de diamètre.
Stade IIB	T2 N1 M0	La tumeur mesure de 2 cm-5 cm de diamètre++ 1 à 3 ganglions axillaires
	T3 N0 M0	La tumeur mesure plus de 5cm
Stade IIIA	T0 N2 M0	Absence de tumeur dans le sein+ 4 à 9 ganglions axillaires
	T1 N2 M0	La tumeur mesure 2 cm ou moins+ 4 à 9 ganglions axillaires
	T2 N2 M0	La tumeur mesure de 2 cm-5 cm de diamètre+4 à 9 ganglions axillaires
	T3 N1 M0	La tumeur mesure plus de 5cm+1 à 3 ganglions axillaires
	T3 N2 M0	La tumeur mesure plus de 5cm+4 à 9 ganglions axillaires
Stade IIIB :	T4 N0 M0	La tumeur s'est propagée à la paroi thoracique ou à la peau.
	T4 N1 M0	La tumeur s'est propagée à la paroi thoracique ou à la peau+1 à 3 ganglions axillaires.
	T4 N2 M0	La tumeur s'est propagée à la paroi thoracique ou à la peau+4 à 9 ganglions axillaires.
Stade IIIC	tout T N3 M0	La tumeur est de n'importe quelle taille. au moins 10 ganglions axillaires. 1 ganglion infra-claviculaire ou sus-claviculaire.
Stade IV	tout T tout N M1	Tumeur de n'importe quelle taille. N'importe quel degré d'atteinte ganglionnaire. Le cancer s'est propagé vers des emplacements éloignés comme les os, le foie, les poumons, le cerveau ou des ganglions lymphatiques situés loin du sein.



Les différentes combinaisons cliniques sont regroupées en 5 stades.

Au stade 0, la maladie est **in situ**, elle est localisée aux canaux et aux lobules, les cellules cancéreuses n'ont pas envahi les tissus adjacents.

A ce stade l'indice est TisN0M0.

Le traitement, est souvent une chirurgie conservatrice associée ou non à la radiothérapie.

Les chances de survie sont excellentes à ce stade, pratiquement 100 % des patientes survivent au moins 5 ans. La plupart de ces patientes vivent beaucoup plus longtemps

Au stade 1, à ce stade, les cellules cancéreuses s'étendent au-delà des canaux, sans signes d'invasion des ganglions dans la plupart des cas, l'intérêt du ganglion sentinelle.

Le traitement est la chirurgie conservatrice combinée à la radiothérapie.

La chimiothérapie et l'hormonothérapie peuvent être suggérées à certaines femmes.

La survie à 5 ans est presque de 100%. Ces patientes peuvent vivre plus longtemps.

Au stade 2, A ce stade ou la taille tumorale se situe entre 2 et 5cm, l'envahissement ganglionnaire est presque de règle.

La technique du ganglion sentinelle en absence d'envahissement ganglionnaire évident et si la taille de la tumeur <3cm.

La chirurgie peut être radicale ou conservatrice avec radiothérapie, selon les cas avec un curage axillaire.

La chimiothérapie sera utilisée s'il y a envahissement ganglionnaire ou si la tumeur a une taille importante ; et en présence des facteurs de mauvais pronostic

L'hormonothérapie indiquée en fonction des résultats de l'immunohistochimie.

Au stade 3, l'envahissement des ganglions lymphatiques est évident.

La taille de la tumeur primaire n'a pas d'importance et le traitement du cancer est encore une combinaison de radiothérapie, chimiothérapie.

L'hormonothérapie, la thérapie ciblée, ou à la suite d'une mastectomie partielle ou totale.

Seulement 50 % à 55 % des femmes survivent au moins 5 ans à un cancer de stade 3.

Stade 4 : Les patientes à ce stade n'ont que 15 % à 20 % des chances de survie à 5 ans, car la maladie s'est étendue au-delà du sein : au foie, au cerveau, au(x) poumon(s) ou à l'autre sein.

Le traitement est palliatif, essentiellement la chimiothérapie.

La survie est de quelques mois à quelques années.



4. CLASSIFICATION DE SCARFF, BLOOM ET RICHARDSON MODIFIEE PAR ELSTON ET ELLIS

A l'intérieur d'un même type histologique, on observe des degrés variés de différenciation tissulaire permettant des classifications diverses suivant la localisation.

Le rôle du grade histopronostique est admis pour les tumeurs carcinomateuses infiltrantes. Ainsi, pour le cancer du sein, la classification de Scarff, Bloom et Richardson permet de distinguer des formes peu différenciées, qui, même pour une tumeur très limitée et enlevée en totalité, vont pousser les oncologues à préconiser une chimiothérapie adjuvante systématique, devant le risque important de récurrence rapide. Cette classification est basée sur trois critères histologiques différents.

3.1. Le degré de différenciation architecturale tubulo-glandulaire (de 1 à 3),

Proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)

- > 75% : tumeur bien différenciée : **1**
- 10-75% : tumeur moyennement différenciée : **2**
- < 10% : tumeur peu différenciée : **3**

3.2. Le nombre de mitoses par champs (de 1 à 3). À compter sur 10 champs au grossissement x 400 ; valeurs définies pour un champ de 0,48 mm de diamètre ; calibrage du microscope nécessaire pour des champs différents)

- 1 sur quelques champs : **1**
- 2-3 sur la majorité des champs : **2**
- > 2-3 sur la majorité des champs : **3**

3.3. L'importance du pléomorphisme nucléaire (de 1 à 3). Apprécié sur la population tumorale prédominante

- Noyaux petits, réguliers, uniformes : **1**
- Pléomorphisme modéré : **2**
- Variation marquée de taille, de forme, avec nucléoles proéminents : **3**



On aboutit ainsi à distinguer 3 grades différents :

3.4. Score total par addition des 3 paramètres[42, 43]

- **Grade I:** (total de 3 à 5) : cancers bien différenciés.
- **Grade II:** (total de 6 à 7) : cancers moyennement différenciés.
- **Grade III:** (total de 8 à 9) : cancers indifférenciés.

Le grade de Scarff, Bloom et Richardson joue un rôle important dans la décision de traitement adjuvant après chirurgie locale. [41, 44]

5. LE SCORE DE SATALOFF ET DE CHEVALLIER :

permet l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante[44], la Classification histologique de Sataloff établie sur la pièce opératoire, permet de mieux différencier les réponses partielles dans la tumeur initiale et de tenir compte à la fois de la réponse au niveau de la glande mammaire et au niveau ganglionnaire axillaire.

Tumeur primitive mammaire

TA	Effet thérapeutique total ou presque total
TB	Effet thérapeutique de plus de 50% mais pas total
TC	Moins de 50% d'effet thérapeutique
TD	Pas d'effet thérapeutique

Ganglions axillaires

NA	Evidence d'un effet thérapeutique, pas de maladie résiduelle
NB	Pas de métastase ou d'effet thérapeutique
NC	Evidence d'un effet thérapeutique mais métastase axillaire toujours présente
ND	Métastase axillaire toujours présente et viable et pas d'effet thérapeutique



6. CLASSIFICATION MOLECULAIRE DU CANCER DU SEIN

L'étude immunohistochimique (IHC) réalisée sur les pièces de Microbiopsie pour la classification biologique des tumeurs invasives porte sur les paramètres biologiques suivants : **récepteurs aux œstrogènes (RE), récepteurs à la progestérone (RP) et HER2.**

Les premières études d'expression génique dans les cancers du sein ont montré l'hétérogénéité moléculaire de la maladie, déjà suspectée au vue des données cliniques et histologiques. Cinq sous-types majeurs ont été identifiés sur la base de l'expression transcriptionnelle d'un millier de gènes[3].

- a. **Groupe Luminal A**: tumeurs exprimant au moins un récepteur hormonal et n'exprimant pas le HER2neu (RE+ et/ou RP+, HER2-).
- b. **Groupe Luminal B**: tumeurs exprimant au moins un récepteur hormonal et exprimant le HER2neu (RE+ et/ou RP+, HER2+). Le récepteur aux œstrogènes alphas est moins exprimé dans la classe luminal B. Les tumeurs lumineales B seraient donc de moins bon pronostic et devraient bénéficier de l'introduction de la chimiothérapie.
- c. **Groupe HER2**: tumeurs surexprimant le HER2neu sans expression de récepteur hormonal (RE-, RP-, HER2+).

Ces tumeurs se caractérisent par une forte expression de HER2 et des gènes de l'unité d'amplification 17q12 autour de HER2[3].

Il est associé à une importante prolifération tumorale (Ki67 élevé)[45]

Ce sous-type est corrélé à un mauvais pronostic avec un risque de rechute plus élevé, jusqu'à l'apparition des traitements ciblés, type anticorps monoclonal anti-HER2 comme le trasztuzumab.



d. **Groupe Triple Négatif:**

Tumeurs n'exprimant ni récepteur hormonal, ni HER2neu (RE-, RP-, HER2-).

Lorsqu'une tumeur est révélée triple négative, une seconde étude immunohistochimique est réalisée avec les marqueurs basaux (CK5-6 et p53).

Les tumeurs classées dans le groupe basal ont un phénotype fondé sur la définition de Nielsen : RE-, RP-, HER2-, CK5-6+ et/ou p53+.

Celles n'exprimant ni récepteur hormonal, ni HER2neu, ni marqueur basal sont classées dans le groupe non basal.

Ce sous-type basal est de mauvais pronostic, car il est en effet associé à une survie sans récurrence et une survie globale inférieure aux autres types de tumeurs, en rapport notamment avec un délai de survenue de métastases plus court [46].

Le sous-type normal-like :

Les tumeurs dites « normal-like » expriment les constituants habituels de la glande mammaire et se répartissent dans les trois autres catégories.

Cette classification permet de dégager des groupes de pronostic différents.

Les différents profils de tumeurs mammaires apparaissent dès le stade des carcinomes « in situ » et sont constants au cours du processus métastatique. Il s'agit d'un phénomène biologique fort, significatif et stable. Cependant, cette classification présente certaines limites.

En effet, des tumeurs triples négatives comme les carcinomes adénoïdes kystiques et les carcinomes médullaires sont d'excellent pronostic malgré leur phénotype basal[47].

Il reste également des tumeurs qui ne correspondent à aucune catégorie, et en particulier des tumeurs triples négatives non basales, pour lesquelles les ressources thérapeutiques sont limitées, mais qui ne seraient pas de moins mauvais pronostic que les triples négatives de phénotype basal[48].

DIAGNOSTIC



Le diagnostic du cancer du sein est basé sur la triade clinico-radio-histologique.

1. DIAGNOSTIC CLINIQUE

L'examen clinique des seins doit être aussi systématique et stéréotypé que possible afin de ne pas oublier les éléments pertinents.

a. L'interrogatoire doit rechercher :

- Des antécédents personnels, médico-chirurgicaux, gynécologiques et obstétricaux, familiaux, allergie, tabagisme...
- Antécédents personnels de cancer du sein.
- Antécédents familiaux de cancer du sein dans la branche maternelle ou paternelle, (un antécédent de cancer du sein au premier degré : mère, sœur ou fille multiplie le risque par deux).
- Certaines histoires familiales doivent faire évoquer un contexte génétique comme : Trois cas de cancers du sein et/ou de l'ovaire chez des apparentées au premier ou au deuxième degré de la même branche parentale, deux cas de cancer du sein chez des apparentées au premier degré dont l'un diagnostiqué avant 40 ans, deux cas de cancer de l'ovaire ou un cancer du sein et un cancer de l'ovaire chez des apparentées au premier degré, un âge atypique de survenue d'un cancer. C'est un paramètre important dans la suspicion d'un problème génétique[49].
- La prédisposition associée à certains gènes BRCA1 et BRCA2, le risque de développer un cancer du sein est de 80%.
- La recherche d'une indication ou non de consultation d'oncogénétique dans le cadre d'une prédisposition associée aux gènes BRCA 1 et BRCA 2.
- La présence, l'ancienneté et l'évolutivité d'un cancer ou d'une symptomatologie décrite par la patiente.



b. L'examen clinique :

S'effectue dans plusieurs positions (patiente debout ou assise puis en position couchée), de manière bilatérale, symétrique et comparative, les doigts bien à plat.

L'inspection, on recherche les éléments cliniques évocateurs de cancers que sont :

- L'asymétrie récente.
- Les anomalies de la plaque aréolomamelonnaire (épaississement, aspect eczématiforme, rétraction, écoulement sanglant spontané) ou du plan cutané (bombement, rétraction, aspect peau d'orange, inflammation localisée ou diffuse).
- La présence de nodules enchâssés dans le derme.

La palpation :

- **Le sein** :

- Un nodule ou plusieurs nodules mal limités, irréguliers, de consistance ferme ou dure, peu ou non mobiles par rapport au plan cutané ou profond évoque la malignité.
- Précise le siège de la tumeur, sa taille en mm, examen du revêtement cutané, du mamelon et de l'aréole.
- Recherche de signes inflammatoires, épaississement cutané avec aspect peau d'orange.

- **Les aires ganglionnaires** :

Systematiquement examinées : creux axillaires, sous et sus-claviculaires, homo et controlatérales.

c. Examen général :

A la recherche d'une hépatomégalie, de point d'appel osseux, pulmonaire, autres.

La synthèse de ces données cliniques est résumée à l'aide d'un schéma daté détaillant la localisation des lésions (rayon horaire, distance/mamelon), sa taille, la présence de ganglions palpables et les signes cliniques associés. Le compte-rendu de consultation classe la lésion selon la classification TNM[50].



2. DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE

2.1. .La mammographie

La **mammographie bilatérale** est l'examen d'imagerie de référence qu'elle soit réalisée dans le cadre d'un dépistage ou lors d'un bilan diagnostique, reste le premier examen complémentaire à réaliser après l'âge de 40 ans [51].

Elle comporte au minimum deux incidences par sein (face et oblique externe) et peut être complétée, en cas d'anomalies, par d'autres incidences (profil strict, compression localisée) et par des clichés en agrandissement.

L'analyse doit toujours débiter par la validation des critères de qualité des clichés.

La recherche d'anomalies est facilitée par la lecture en miroir et la comparaison avec les clichés antérieurs.

-Trois types d'images sont à rechercher : les opacités, les calcifications et les ruptures d'architecture [50].

La codification du risque radiologique de carcinome est appréciée par la classification ACR, version française de la classification Bi-RADS (Breast Imaging Reporting And Data System) de l'ACR (American Collège of Radiology).

Elle décrit 5 niveaux de risque :

ACR 0	Nécessite une évaluation additionnelle, classification d'attente.
ACR 1	Normal, aucun commentaire.
ACR 2	Evaluation normale avec particularité bénigne.
ACR 3	Bénin probable avec proposition de surveillance à court terme (6 mois).
ACR 4	Anomalies suspecte, une biopsie doit être envisagée.
ACR 5	Haute probabilité de malignité, une chirurgie sans biopsie est envisageable.



2.2. L'échographie

L'échographie mammaire dotée de sondes de haute fréquence, permet la caractérisation des masses détectées en mammographie (différentiation solide-liquide) et dans le bilan de lésions palpables quel que soit le résultat de la mammographie. Parfois, c'est le premier examen d'imagerie à être réalisé chez les femmes jeunes (moins de 30 ans), les femmes enceintes, et en période postopératoire immédiate. Elle complète le bilan dans le cas de seins denses, du fait de la perte de sensibilité de la mammographie. En plus elle donne des renseignements sur le statut ganglionnaire axillaire[50].

2.3. L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM mammaire doit être bilatérale. Elle a pour but de détecter une néoangiogénèse anormale que développe la tumeur maligne pour assurer sa croissance, la sémiologie des carcinomes repose donc sur la prise de contraste. L'injection de sels de gadolinium va mettre en évidence une prise de contraste focale anormale, précoce et intense. Du fait de leur hyperperméabilité, un transfert rapide du produit de contraste va s'effectuer vers l'espace interstitiel tumoral participant au rehaussement anormal et permettant de décrire la morphologie de la tumeur[50].

La place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégionale du cancer du sein a été évaluée par la Haute Autorité de Santé en France (HAS) en mars 2010 et doit être réservée aux situations particulières [52].

En cas de discordance entre la clinique, la mammographie et l'échographie pouvant entraîner une modification de la prise en charge thérapeutique quand le choix thérapeutique est difficile (chirurgie oncoplastique, traitement conservateur ou mastectomie, traitement néoadjuvant, risque de multifocalité), chez les Femmes de moins de 40 ans, et les femmes à haut risque familial de cancer du sein.



2.4. Dépistage organisé du cancer du sein :

Le dépistage du cancer du sein en Algérie s'adresse aux femmes de plus de 40 ans. Les femmes sont invitées à bénéficier d'une mammographie au niveau des différents centres étatiques, conçus dans ce but sur tout le territoire national. Ce test comprend deux incidences face et oblique externe, le radiologue est le premier lecteur qui reçoit la femme.

Une double lecture, des mammo-tests par deux radiologues est instaurée.

Ces deux lectures se font dans les 48 heures suivant la réalisation de la mammographie et ont pour but d'augmenter la sensibilité de ce test.

En cas de mammographie positive ou d'examen clinique anormal, un examen diagnostique immédiat peut être pratiqué.

Pour les femmes qui présentent les facteurs de risques, la sensibilisation, le dépistage et la surveillance commencent plus tôt.

Le dépistage des cancers à un stade précoce, associé au développement des traitements adjuvants, a permis l'extension des indications du traitement conservateur du cancer du sein.

2.5. Bilan d'extension métastatique

Il n'existe pas de consensus quant aux examens à pratiquer, radiographie du thorax, échographie abdominale, scintigraphie osseuse et scanner thoraco abdominal. Ces derniers sont demandés en fonction du signe d'appel, de l'âge de la patiente, de son état général, du stade clinique de la maladie et en fonction des habitudes des équipes prenant en charge la patiente [53].

Le dosage des marqueurs tumoraux, CA15-3 et les ACE prend beaucoup d'intérêt dans la surveillance du cancer du sein. Toute augmentation de leurs valeurs incite à lancer un bilan d'évaluation à la recherche d'un pôle métastatique.

La 18F-FDG TEP-TDM n'est pas recommandée en routine lors du diagnostic initial de cancer du sein, toutefois, elle peut être proposée pour le bilan d'invasion locorégionale et métastatique des tumeurs du sein localement avancées à haut risque métastatique (Option, niveau de preuve B2)[52]. A l'avenir, d'autres radiopharmaceutiques que le 18F-FDG présentera probablement un intérêt en sénologie[54].



3. DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE

Le diagnostic de cancer du sein est histologique. Cette preuve doit être obtenue, chaque fois que possible, par des méthodes percutanées dans le cadre du bilan préthérapeutique.

Ces prélèvements concernent :

- Toute image suspecte classée ACR 3 chez une patiente à risque (antécédents familiaux, surveillance difficile, avant mise en route d'un traitement hormonal substitutif)
- Devant toute anomalie mammographique classée ACR 4 ou 5 :
 - Faire une échographie mammaire :
 - Si lésion correspondante retrouvée : Microbiopsie sous guidage échographique.
 - Si lésion non retrouvée : macrobiopsie sous guidage stéréotaxique.
- En cas de découverte échographique d'une anomalie classée ACR 4 ou 5 :
 - Microbiopsie sous guidage échographique.

Plusieurs techniques de prélèvements peuvent être utilisées : la cytoponction à l'aiguille fine, la microbiopsie transcutanée et la macrobiopsie transcutanée. Le matériel de biopsie présente des mécanismes divers (pistolet, aiguilles,), de plus ou moins gros calibre (de 14 à 8 Gauge), plus ou moins assisté par une aspiration d'air ou de vide.

3.1. Cytoponction à l'aiguille fine.

La cytoponction se pratique avec une seringue montée d'une aiguille fine (aiguille fine : 21 à 22 Gauge) souvent sous contrôle échographique. Elle est indiquée en cas d'image kystique ou de nodule palpable, elle peut être utilisée pour confirmer une cellularité anormale sur image très suspecte (ACR5) [54]. Elle n'a de valeur que positive.

3.2. Microbiopsie.

La microbiopsie transcutanée, est une technique de prélèvement qui nécessite une anesthésie locale et un matériel plus sophistiqué : une aiguille plus grosse (18 à 14 Gauge) prélevant une « carotte » tissulaire. Elle est réalisée sous contrôle échographique en cas de lésion individualisable à l'échographie [54]



3.3. Macrobiopsie assistée par le vide

La macrobiopsie percutanée est réalisée avec une aiguille plus grosse (8 à 11 Gauge). Un système d'aspiration permet d'améliorer la quantité de tissu prélevée. Elle est indiquée pour le prélèvement sous guidage stéréotaxique de microcalcifications isolées et dans le cas de nodules tissulaires sous échographie que l'on souhaite échantillonner de manière exhaustive ou prélever en totalité [52, 55].

Ce n'est qu'à l'issue d'un prélèvement biopsique qu'un diagnostic histologique de cancer peut être affirmé.

3.4. Repérage préopératoire :

Il s'agit de mettre un repère juste avant un geste chirurgical d'exérèse d'une lésion mammaire non palpable. Ce repère (appelé communément un harpon) permet au chirurgien de trouver facilement la lésion lors de l'intervention chirurgicale.

La décision de mettre en place le harpon doit être prise en parfaite collaboration entre le radiologue et le chirurgien. Après le geste, la pièce doit être radiographiée.

4. BIOLOGIE

Le dosage des marqueurs tumoraux (CA 15.3 et ACE) à visée diagnostique n'est pas recommandé, sauf dans le cadre de la surveillance d'un traitement avec un taux de marqueur initialement élevé.

MOYENS THERAPEUTIQUES



-Le traitement du cancer du sein a beaucoup évolué au cours de ces dernières années. Sa prise en charge thérapeutique à visée curative est pluridisciplinaire.

-Un traitement adjuvant systémique à base d'hormonothérapie et/ou de chimiothérapie en vue de réduire le risque de récurrence et de mortalité est bien validé.

-Le choix des différents traitements en fonction des situations cliniques et histologiques a été établi par plusieurs sociétés savantes dont la Conférence de consensus de Saint-Gall[56].

A. LA CHIRURGIE

Représentant souvent le premier maillon dans la prise en charge du cancer du sein. L'exérèse chirurgicale constitue la phase essentielle du traitement du cancer du sein, car permet de guérir la plupart des tumeurs.

1. CHIRURGIE CONVENTIONNELLE.

La chirurgie conventionnelle est indiquée d'emblée pour les tumeurs localisées. Ses principaux objectifs sont :

- L'établissement d'un diagnostic histologique si ce dernier n'a pas été réalisé par biopsie préopératoire.
- Assurer le contrôle locorégional de la maladie cancéreuse.
- Permettre l'évaluation du pronostic et l'établissement d'un projet thérapeutique.

1.1. Chirurgie sur la tumeur :

a) Chirurgie conservatrice :

Tumorectomie, segmentectomie, mastectomie partielle, zonectomie, oncoplastie

La chirurgie conservatrice sera proposée à chaque fois qu'elle sera réalisable.

Son indication dépend des caractéristiques de la tumeur elle-même (possibilité d'une exérèse monobloc, avec berges saines et résultats esthétiques acceptables), du volume mammaire et du choix de la patiente :

Si les critères liés à la tumeur le permettent, le choix entre une chirurgie conservatrice ou non est alors réalisé en concertation avec la patiente, après une information complète sur les avantages et inconvénients de chacune des deux options.



Les principales contre-indications au traitement conservateur sont :

- Les tumeurs multicentriques.
- L'impossibilité de recevoir une radiothérapie adjuvante.
- Les cancers du sein inflammatoire.
- Les cancers qui n'ont pas répondu à une chimiothérapie néo-adjuvante effectuée à visée de conservation mammaire.

La mastectomie partielle : est réalisée selon la technique classique avec ou sans technique d'oncoplastie.

Elle peut se faire en chirurgie ambulatoire ou en hospitalisation conventionnelle.

- Sa réalisation dépend de la taille tumorale, du volume du sein et du stade de la maladie.
- La résection doit être carcinologique emportant toute la tumeur avec une reconstruction acceptable.
- La patiente doit être informée du risque de rechute locale.
- La radiothérapie complémentaire est indispensable.
- Elle est Indiquée dans les lésions unifocales, T1 ou T2<3cm. ou T2>3cm après chimiothérapie néoadjuvante.
- La pose de clips est indispensable afin de faciliter le repérage du lit opératoire en vue du boost qui sera réalisé lors de la radiothérapie.

La technique chirurgicale comporte :

- Incision directe, péri-aréolaire ou au niveau d'un sillon mammaire +/- exérèse d'un lambeau cutané si besoin.
- Décollement cutanéoglandulaire, puis exérèse jusqu'au plan du muscle pectoral ;
- Radiographie de pièce si lésion non palpable avec repérage préopératoire ;
- Examen extemporané de la pièce possible si nécessaire, notamment pour l'étude des berges (pièce orientée par des fils et adressée en anatomopathologie) ;
- La réalisation de recoupe selon l'appréciation du chirurgien, en fonction de l'aspect macroscopique des berges, d'un examen extemporané ou d'une attitude systématique (recoupes orientées par des fils et adressées en anatomopathologie) ;
- Clipage des berges du lit tumoral (au moins 4 clips dont 1 sur le muscle pectoral) ;
- Plastie glandulaire.



b) Chirurgie radicale

La chirurgie radicale comprend, l'exérèse de toute la glande mammaire avec conservation du muscle pectoral et de son aponévrose

Les indications du traitement radical sont les contre-indications au traitement conservateur :

- Les tumeurs T2> 3 cm, T3, tumeurs multifocales multicentriques, T4 après chimiothérapie.
- En cas de contre-indication de la radiothérapie.
- Dans le cancer du sein inflammatoire après chimiothérapie néoadjuvante.
- En cas de récurrence après traitement conservateur.

La patiente doit avoir été clairement informée, que, si le traitement radical diminue le risque de récurrence locale, il ne modifie pas la survie par rapport au traitement conservateur.

1.2. Chirurgie des aires ganglionnaires

La connaissance du statut ganglionnaire est indispensable pour établir le stade de la maladie, évaluer un pronostic et proposer un éventuel traitement adjuvant.

Actuellement, il existe principalement deux techniques chirurgicales :

a) Le ganglion sentinelle (GS):

C'est le premier relais lymphatique susceptible d'être envahi par une métastase à partir d'une tumeur mammaire.

Cette technique est limitée aux tumeurs avec risque faible d'envahissement axillaire[57]

Ses indications sont :

Pour les cancers in situ :

- lésion étendue nécessitant une mastectomie ou une oncoplastie
- discordance clinico-radio-histologique : formes nodulaires ou micro-invasion (certaine ou suspectée), indication possible pour les CCIS de haut grade



Pour les cancers infiltrants :

- lésion unifocale inférieure ou égale à 50 mm pour les lésions invasives
- cN0 ou cN1 avec échographie et cytologie ou biopsie ganglionnaire négative

Elle présente l'avantage d'éviter le curage axillaire si le ganglion sentinelle n'est pas envahi ce qui permet de réduire le risque de complications éventuelles.

La détection double, isotopique et colorimétrique, en ayant précisé les lieux d'injection (péritumoral ou aréolaire) est recommandée, mais la dénomination d'un GS peut être validée si la détection par une seule technique s'est avérée de bonne qualité.

La patiente doit avoir été prévenue par un consentement écrit des avantages et des inconvénients éventuels de cette technique, et en particulier de l'éventualité d'une ré-intervention secondaire.

b) Le curage ganglionnaire :

- La lymphadénectomie axillaire reste le standard pour les tumeurs de plus de 20 mm
- Intitulée « partielle », « sous-pectorale », « des 2 premiers étages », elle respecte le sommet de l'aisselle et l'atmosphère péri-veineuse axillaire, le pédicule du grand dorsal et le nerf du grand dentelé.
- Elle est indiquée après la constatation d'un envahissement du ganglion sentinelle, s'il existe une atteinte clinique (N1) des ganglions axillaires, dans les tumeurs de plus de 5 cm, après chimiothérapie néoadjuvante, et dans le cancer inflammatoire.
- Le curage ganglionnaire concerne les ganglions axillaires de niveau I et II de Berg avec un minimum de sept ganglions enlevés. Le curage du niveau III de Berg, en cas d'atteinte extensive des ganglions axillaires.
- Chaque pièce opératoire doit être remise repérée par des fils et avec un schéma d'orientation et adressée à l'état frais pour mesure macroscopique de la berge latérale la plus proche.



2. LA CHIRURGIE RECONSTRUCTRICE

- La reconstruction mammaire est un des éléments de la prise en charge du cancer du sein
- Elle peut être immédiate ou différée et utilise plusieurs techniques (prothèse rétomusculaire, lambeau du grand dorsal, prothèse synthétique,).
- Après traitement conservateur : Tumorectomie avec dessin de plastie, lymphadénectomie axillaire puis plastie mammaire controlatérale. La chirurgie sera complétée par une radiothérapie postopératoire
- Après mastectomie, la technique de reconstruction est choisie par le chirurgien plasticien avec accord de la patiente, cette dernière ayant préalablement été informée des différentes techniques possibles.
- Moyens : prothèse ronde ou anatomique en sérum ou silicone, expandeur, lambeau musculo-cutané du grand dorsal, lambeau abdominal du grand droit ...



B. LA RADIOTHERAPIE

- Elle Complète la chirurgie dans le traitement local du cancer du sein primaire.
- Elle permet de diminuer le risque de récurrence locorégionale de l'ordre de 65% et augmente la survie des patientes[58]
- Les documents utiles pour préparer la radiothérapie sont, le compte rendu médical, les données de l'examen clinique, le bilan radiologique d'extension locorégionale, les compte rendus anatomopathologiques de la biopsie et de la pièce opératoire.

a. VOLUMES :

- CTV volume cible anatomique : sein+ lit tumoral (chirurgie conservatrice), et la paroi thoracique en cas de mastectomie.
- CTV ganglionnaire : aires ganglionnaires (axillaire, sus et sous claviculaire et chaîne mammaire interne (CMI).
- PTV (volume cible prévisionnel) =CTV+ marge de 5-10mm.

b. DOSE :

Fractionnement et étalement :

- CTV Sein : 50Gy avec sur impression ou boost de 15Gy dans le lit tumoral (chirurgie conservatrice).
- CTV paroi thoracique : 50Gy (mastectomie).
- CTV ganglionnaire : 45-50Gy.

- a. DUREES :** Fractionnement et étalement : classique, 2Gy par séance et 5 séances par semaine pendant 3 semaines.



b. INDICATIONS :

Carcinome canalaire in situ :

- Mastectomie : pas de radiothérapie.
- Traitement conservateur ; risque de rechutes locales assez important (17 à 32%) sous forme infiltrantes dans 40 à 45% des cas.
- La radiothérapie post-tumorectomie diminue, de manière significative de moitié, le risque de rechutes locales, par rapport à une tumorectomie seule[59].

Ces résultats ont encore été renforcés par la méta-analyse de l'EBCTCG (Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group), publiée en 2010. D'où, il est recommandé de faire une radiothérapie systématique, après la chirurgie conservatrice. [60]

Carcinome invasif :

1. La radiothérapie après chirurgie conservatrice

- Réduit les rechutes locales de 70% et la mortalité de 5% à long terme. Le bénéfice du boost reste maintenu avec un suivi long, puisque le taux de rechutes locales à 20 ans est de 16.4% sans boost versus 12% avec boost, avec $p < 0.0001$ [61].
- Radiothérapie systématique à dose de 50Gy dans le sein avec un boost de 16Gy dans le lit tumoral.[62, 63]

2. La radiothérapie après chirurgie radicale :

a. Irradiation pariétale.

Indiquée chez les patientes qui présente une forte probabilité de maladie résiduelle

Groupe à haut risque : T3, T4 et/ou $\geq 4N+$

L'irradiation de la paroi thoracique chez ces patientes réduit le risque de rechute locale avec bénéfice sur la survie à long terme. Les sociétés savantes[63, 64] sont unanimes à recommander la radiothérapie de la paroi thoracique dans ce cas.



Groupes à risque intermédiaires (T1, T2, 1 à 3N+)

-L'irradiation chez ces patientes opérées (mastectomie curage axillaire), avec 1 à 3N+, le taux de rechutes locales à 10ans est de 20.3% sans radiothérapie versus, seulement 3.8% avec radiothérapie avec amélioration de la survie à long terme[65, 66] .

-La tendance actuelle est d'irradier la paroi thoracique en cas de N+, quel que soit le nombre de ganglions infiltrés[64].

Groupes à faible risque (N-)

La radiothérapie est indiquée devant la présence des facteurs de mauvais pronostic qui peuvent augmenter le risque de rechutes locales ; Ces facteurs sont l'âge <40ans, la taille tumorale, le grade III, la multifocalité, les emboles vasculaires et/ou atteinte musculaire et/ou atteinte cutanée). [63, 67].

b. Irradiation des aires ganglionnaires :

pN+>ou=4 : irradiation de toutes les aires ganglionnaires (sus claviculaire, sous claviculaire, et chaîne mammaire interne[64].

pN+<ou=3 : beaucoup d'études plaident en faveur de la radiothérapie ganglionnaire quel que soit le nombre de ganglions infiltrés[68, 69], car elle présente un avantage distinct en matière de survie globale, et de survie sans métastases[70].

D'où l'indication de la radiothérapie pour les aires ganglionnaires sus et sous claviculaire, l'irradiation de la chaîne mammaire interne est réservée en cas des tumeurs des quadrants centrales et internes[61].

pN- : l'irradiation de la chaîne mammaire interne CMI reste indiquée en fonction de la présence des facteurs de risque d'envahissement de la CMI (taille >2cm, tumeur interne ou centrale, âge <40ans, emboles vasculaires.



II. LES TRAITEMENTS SYSTEMIQUES

L'hormonothérapie, la chimiothérapie et les thérapeutiques ciblées.

Le traitement systémique peut être néoadjuvant ou adjuvant :

a. **Traitement néoadjuvant :**

Le traitement locorégional il a deux objectifs

- Réduire le volume de la tumeur initiale afin de faciliter la résection chirurgicale.
- Identifier les tumeurs résistantes au traitement systémique.

b. **Traitement adjuvant :** fait suite au traitement chirurgical dans le but d'éliminer la maladie micrométastatique résiduelle, diminuer le risque de rechute et augmenter la survie globale.

1. LA CHIMIOTHERAPIE

L'objectif de la chimiothérapie est l'irradiation de la maladie micrométastatique chez les patientes sélectionnées à risque, afin d'éviter la rechute et d'allonger la survie globale.

La chimiothérapie a été réservée à la situation métastatique. Par la suite ses indications ont été étendues à la situation adjuvante chez les patientes à haut risque de rechute en se basant sur le concept de maladie générale et non plus localisée.

La chimiothérapie nécessite le plus souvent la pose d'une voie veineuse centrale, avec ou sans chambre implantable.

a) **CHIMIOTHERAPIE ADJUVANTE :**

-Elle tient compte des facteurs histopronostiques telle que : La taille de la tumeur[71], le grade SBR[72], le statut des récepteurs hormonaux RE et RP[72], le statut Her2[73], l'indice de prolifération Ki67[74], et le statut ganglionnaire [75].



Elle est Indiquée devant :

- Un cancer avec envahissement ganglionnaire.
- Un cancer sans envahissement ganglionnaire mais avec des facteurs de mauvais pronostic : grade SBR III ; grade II et RH+; récepteurs hormonaux négatifs ; taille >5mm si Her2+.
- Age<35 ans[76] quels que soient les facteurs histopronostique.

b) CHIMIOTHERAPIE NEOADJUVANTE :

- La chimiothérapie néoadjuvante est Indiquée dans les cancers inflammatoires, et dans les cancers dont la taille tumorale ne permet pas un traitement conservateur ou une chirurgie carcinologique si la tumeur est inopérable.
- Elle comporte 4 à 6 cycles de chimiothérapie associant les anthracyclines et les taxanes.
- La réponse à la chimiothérapie est évaluée **par** l'examen clinique du sein et du creux axillaire, et l'IRM mammaire. Une réponse histologique complète est associée à une augmentation de la survie.
- La chirurgie après chimiothérapie néoadjuvante est indiquée dans tous les cas, même en cas de réponse clinique et radiographique complète. Elle doit être effectuée 4 à 6 semaines après le dernier cycle de chimiothérapie.



2. PROTOCOLES DE CHIMIOTHERAPIE :

Une chimiothérapie à base d'anthracyclines et de taxanes est recommandée[77, 78]

- **4AC/ 4Docetaxel:** 4cycles de doxorubicine 60mg/m²+Cyclophosphamides 600mg /m² suivis de 4 cycles de docetaxel100mg/m² un cycle /21 jours ou 3AC /3Docetaxel.[79].
- **4AC/PACLITAXEL :** 4 cycles de Doxorubicine 60mg /m² + Cyclophosphamides 600mg /m² tous les 21 jours suivis de 12 cycles de paclitaxel 80mg /m²[80].
- **3FEC/3DOCETAXEL :** 3 cycles de Epirubicine 100mg /m² + Cyclophosphamides 500mg /m²+ 5fluorouracile 500mg/ m² suivis de 3 cycles de Docetaxel 100mg /m², à raison d'un cycle tous les 21 jours[81].
- **6TAC :** 6 cycles de Doxorubicine 50mg/m²+ Cyclophosphamides 500mg/m²+ Docetaxel 75 mg /m², à raison d'un cycle tous les 21 jours (+facteurs de croissance)[82].
- **6FAC50 :** 6 cycles de Doxorubicine 50mg /m² + Cyclophosphamides 500mg /m² + 5 fluorouracile 500mg /m², à raison d'un cycle tous les 21 jours[83].
- **6FEC100 :** 6 cycles de Epirubicine 100mg /m² + Cyclophosphamides 500mg /m²+ 5 fluorouracile 500mg /m², à raison d'un cycle tous les 21 jours[84].
- **4AC:** 4 cycles de Doxorubicine 60mg /m² + Cyclophosphamide 600mg/m²,à raison d'un cycle tous les 21 jours[85].
- **4TC:** 4 cycles de Docetaxel 75 mg /m² + Cyclophosphamide 600mg /m², à raison d'un cycle tous les 21 jours[86].
- **6CMF :** 6 cycles de Methotrexate 40mg /m² + Cyclophosphamide 600mg /m² + 5 fluorouracile 600mg /m², à raison d'un cycle tous les 21 jours[87].

Pour les tumeurs HER2 positif : Trastuzumab pendant 1 an à raison de 6mg/kg/21jours comme dose de charge, puis 4mg/kg/21jours pour dose d'entretien.

- **4 DOC /4 :** Docetaxel + Trastuzumab[88]
- **4 AC/ :** Paclitaxel + Trastuzumab[89]
- **3FEC/3 :** Docetaxel + Trastuzumab[90]
- **TCH :** 6 cycles de Docetaxel 75 mg /m² + Carboplatine AUC 6, à raison d'un cycle tous les 21 jours + Trastuzumab 6mg/ kg[89].
- **Paclitaxel+ Trastuzumab [91]**(pour les tumeurs <10mm) 12 cycles de paclitaxel 80mg /m²+ Trastuzumab 2mg/ kg toutes les semaines ou 6 mg/kg toutes les 3 semaines(18 injections au total).



3. EFETS SECONDAIRES DE LA CHIMIOTHERAPIE

Prise de poids, anémie, leucopénie, nausées, vomissements, stomatite, alopecie, aphtes, amenorrhée, douleurs musculaires, toxicité cardiovasculaire,

Avant chaque cure, le bilan standard comprend : un examen clinique, un hémogramme, un bilan hépatique et rénal, un ionogramme +bilan cardiaque (échocardiographie).

2. L'HORMONOTHERAPIE

La prédiction de la réponse à l'hormonothérapie est définie par la présence de récepteurs hormonaux (œstrogènes et progestérone) sur la tumeur primitive.

L'hormonothérapie est un traitement systémique qui a pour but de bloquer l'action des œstrogènes, facteur de croissance tumorale. Les deux principales thérapeutiques sont :

-Les anti-estrogènes dont le chef de file est le Tamoxifene, indiqué chez les femmes non ménopausées, il réduit le risque de rechute ainsi que le risque de cancer du sein controlatéral

-Les inhibiteurs de l'aromatase dont les chefs de file sont l'anastrozole, le letrozole, ainsi que l'Exemestane sont indiqués chez les femmes ménopausées. Ils réduisent les risques de rechute.

L'hormonothérapie est indiquée chez les femmes ayant une tumeur hormonosensible quels que soient les autres facteurs pronostiques[92], pendant une durée de 5ans[93] [94].

Indications de l'hormonothérapie :

a. Patientes ménopausées :

-Inhibiteur de l'aromatase (IA) pendant 5 ans[95].

-Tamoxifene : pendant 5ans (si contre-indications ou intolérance aux IA)[96].

b. Patientes non ménopausées :

-Tamoxifene pendant 5ans[97].

Si patientes à haut risque : âge<35ans, SBR III, envahissement de 4 ganglions ou plus et après discussion avec la patiente sur les effets secondaires : Exemestane pendant 5 ans[98, 99] Ou Tamoxifene pendant 5 ans [98, 99]



-Les patientes non ménopausées, n'ayant pas récidivé au bout de 2 à 3 ans de Tamoxifene et qui sont devenues ménopausées, seront mises sous IA pendant 2 à 3 ans, pour une durée totale de
-Une prolongation du traitement pour une durée de 10 ans pourra être discutée en RCP chez les patientes n'ayant pas récidivé au bout de 5 ans de Tamoxifene et à haut risque de rechute (envahissement ganglionnaire ou SBR grade III ou KI67 élevé) : Par Tamoxifene [100] ou par Inhibiteurs de l'Aromatase [95].

3. LES THERAPEUTIQUES CIBLEES

- -Depuis 2005, les stratégies thérapeutiques du cancer du sein ont été bouleversées pour les patientes surexprimant la protéine HER-2 (Human Epidermal growth factor receptor 2).
- -Le trastuzumab, un anticorps monoclonal anti HER-2, est la première thérapeutique ciblée mise sur le marché dans le cancer du sein. Il agit spécifiquement sur le récepteur HER-2 en le bloquant.
- -Les patientes qui présentent une surexpression de HER-2 peuvent bénéficier d'un traitement à base de trastuzumab en association avec la chimiothérapie.
- -La principale toxicité du trastuzumab est cardiaque.
- -Elle est favorisée par les comorbidités cardiaques et les traitements cardiotoxiques de type anthracyclines.
- -**Durée du traitement** : 1 an [101, 102] (18 injections, réalisées toutes les 3 semaines).
- -**Dose** : 8mg/kg lors de la première injection puis 6mg/kg. Le Trastuzumab doit être administré en concomitant à la chimiothérapie dès l'introduction des Taxanes.
- -**Surveillance de la fonction cardiaque** : par échographie cardiaque tous les 3 mois pendant le traitement, puis à 6 mois, 1 an puis tous les ans jusqu'à la 5ème année après l'arrêt du traitement.
- -Une interruption temporaire du Trastuzumab sera proposée si FEVG <50%.
- -En cas de cancer HER2+++ (et/ou FISH/CISH amplifiée) et RH positifs, l'hormonothérapie est associée au Trastuzumab après la chimiothérapie.



Tableau I : Indications des traitements systémiques selon les classes moléculaires. [103, 104]

TYPE	RECOMMANDATION S	COMMENTAIRES
LUMINAL A RE+ et/ou RP+, Her2-, Ki67≤15%, Score mitoses 1 ou 2	Hormonothérapie	Chimiothérapie indiquée dans les Formes à haut risque : ≥4 ganglions envahis, SBR grade III, Taille tumorale ≥ 5 cm
LUMINAL B RE+ et/ou RP+, Her2- Ki67>15% ou score mitoses 3	Hormonothérapie chimiothérapie dans la majorité des cas	
LUMINAL B RE+ et/ou RP+, Her2+ quel que soit Ki67 et score mitose	Chimiothérapie + trastuzumab + hormonothérapie	
TRIPLE NEGATIF Groupe basal : RE-, RP-, HER2-, CK5-6+ et/ou p53+. Groupe non basal : RE-, RP-, HER2-, CK5-6- et/ou p53-	Chimiothérapie	Sauf certains types histologiques de Bon pronostic (adénoïde kystique, apocrines, sécrétoire juvénile)
Groupe HER2 RE-, RP-, HER2+.	Chimiothérapie + trastuzumab	

FACTEURS PRONOSTICS



La détermination des facteurs pronostiques est essentielle, elle permet de recueillir les informations disponibles caractérisant le patient et la tumeur afin de définir la meilleure stratégie thérapeutique possible. Ces facteurs pronostiques s'établissent au début de la maladie et sont associés à un taux de rechute et à un taux de mortalité.

1. **FACTEURS ANATOMOCLINIQUES :**

a. **L'Age :**

Il reste un facteur pronostique indépendant des autres facteurs connus. Il existe un consensus pour positionner un seuil inférieur à 35 ans en dessous duquel le pronostic est plus défavorable, même après prise en compte des autres facteurs pronostics.

b. **La taille de la tumeur :**

La classification des cancers du sein selon leur taille fait partie intégrante de la stadification TNM des tumeurs du sein, dont la dernière version a été publiée en 2010.

Le protocole utilisé par les pathologistes pour mesurer la taille d'une tumeur est issu de recommandations internationales telles que celles émises par le Collège des pathologistes américains (CAP) [105].

De façon optimale, la taille tumorale est d'abord mesurée sur pièce opératoire fraîche avant sa fixation, qui entraîne des phénomènes de rétraction tissulaire avec une réduction volumétrique de l'ordre de 20 % par le formol.

En cas de foyers multiples, seule la taille du foyer le plus volumineux est prise en compte[105].

-La mesure de taille n'inclut pas le contingent in situ adjacent[106].

-La taille de la tumeur est un facteur pronostique important de la maladie. Plus la taille de la tumeur est grande, moins bon est le taux de survie.

-L'étude d'Elkin et coll. résume bien la relation observée entre la taille des tumeurs du sein et la survie. Il a été observé une survie à 10 ans de 92.9 % pour les tumeurs de petite taille (< 1 cm) comparativement à 62.9 % pour les tumeurs de grande taille (> 5.0 cm)[107].

-Une étude récente a démontré que les tumeurs de grande taille tendent à présenter 25 fois plus de métastases ganglionnaires que celles de petite taille, à l'exception des tumeurs de type basal qui présentent seulement 2 fois plus de métastases [108].

-La taille de la tumeur est plus élevée dans les tumeurs ER et PR négatives[22]. Il ne semble pas y avoir de lien entre la taille de la tumeur et le statut de HER2[109].



c. -l'envahissement ganglionnaire :

-La connaissance du statut ganglionnaire pour la majorité des tumeurs solides de l'adulte, reste le facteur pronostique le plus puissant pour définir la stratégie des traitements adjuvants.

-Le curage des niveaux I et II de l'aisselle, décrit par Berg, fait partie du traitement locorégional du cancer du sein, il doit comporter l'ablation du tissu cellulo-ganglionnaire axillaire compris entre la veine axillaire en haut, le grand dorsal en dehors et le grand dentelé en dedans.

-Le nombre de ganglions envahis (p N1) est étroitement corrélé à la survie des malades. Il ne peut être établi de façon fiable que si au moins sept ganglions axillaires sont prélevés.

-L'évidement axillaire participe au contrôle de la maladie axillaire même dans les cas p N1.

-La stérilisation des ganglions envahis est rarement totale après chimiothérapie néoadjuvante. Par ailleurs, il n'est pas prouvé que la chimiothérapie intensifiée améliore de façon significative la survie des cancers du sein à haut risque métastatique (p N1 > 9) et la connaissance du nombre de ganglions p N1 ne modifie pas de façon radicale les indications des traitements adjuvants cytotoxiques.

-Grâce au dépistage du cancer du sein, les tumeurs à traiter sont de plus en plus petites avec des risques d'invasion ganglionnaire faibles. Le risque de p N1 pour les tumeurs p T1a (< 5 mm) est de moins de 5 % et de même que pour les tumeurs p T1b (de 5 à 10 mm), dans ce cas la technique du ganglion sentinelle trouve tout son intérêt.

-Après curage axillaire, l'analyse de la pièce opératoire et le compte rendu de l'examen des ganglions lymphatiques doivent préciser :

-Le nombre de ganglions métastatiques/nombre de ganglions examinés et la présence ou non d'effraction capsulaire. -Le staging des ganglions axillaires offre donc des informations pronostiques importantes [110] ; Les patientes présentant des métastases locorégionales ont un moins bon pronostic que celles ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire.

-Le pronostic est aussi lié au nombre de ganglions envahis ; Plus grand est le nombre de ganglions positifs, moins longue est la survie.

-Cet élément histopathologique que constitue l'envahissement ganglionnaire est repris dans la classification pTNM.

-IL y a également une relation avec la récurrence locorégionale en cas d'envahissement ganglionnaire axillaire.

-Le statut ganglionnaire est subdivisé dans la classification pTNM.



pN0: pas d'envahissement ganglionnaire

pN1: envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou 1 ganglion mammaire interne

pN2: envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires

pN3: envahissement de plus de 10 ganglions axillaires.

d.-les embolés vasculaires.

La présence au sein de la tumeur, ou en périphérie de celle-ci, d'embolés néoplasiques vasculaires doit être systématiquement rapportée.

Il s'agit de la présence de structure tumorale dans une lumière dont la nature vasculaire est soit évidente du point de vue microscopique, soit prouvée par un marquage immunohistochimique (anticorps anti-FVIII, anti-CD31, anti-CD34, etc.).

Histologiquement, les embolés sont observés dans de petites structures vasculaires en périphérie de la lésion infiltrante.

L'immunohistochimie permet de confirmer la nature lymphatique du vaisseau envahi.

Les embolés néoplasiques se trouvent surtout chez les patientes porteuses de métastases ganglionnaires.

Leur présence est un facteur pronostique défavorable ou un facteur de récurrence locale.

Le mauvais pronostic des lésions avec embolés est à rattacher au fort pouvoir de dissémination des cellules tumorales (métastases), à une sous-estimation de la taille tumorale et à une mauvaise appréciation des limites chirurgicales d'exérèse (récurrence).

C'est également un facteur prédictif de récurrence locale et de rechute à distance après traitement conservateur[111].



2. FACTEURS HISTOLOGIQUES :

2.1. **Le grade histologique Scraff-Bloom and Richardson (SBR) :**

Il dépend du degré de différenciation cellulaire, du polymorphisme des noyaux et de l'activité mitotique.

En 1986, Hietanen [112] dans une étude rétrospective, concernant le taux de récurrence tumorale en fonction de différents facteurs, a constaté que le taux de récurrence à 10 ans était respectivement de 35% pour le grade I, 56% pour le grade II et 69% pour le grade III. De plus les métastases à distance étaient nettement plus fréquentes pour le grade III (38%) comparé au grade I (9% de métastases).

Stierer et al, [113] au cours d'une étude visant à évaluer les facteurs pronostiques, a abouti après analyse des différents facteurs aux conclusions suivantes : l'existence d'une différence du taux de survie global et du taux de survie sans récurrence est déterminé par le rôle du polymorphisme nucléaire et du nombre de mitoses.

Le grade, avec la taille de la tumeur et l'envahissement ganglionnaire, fait partie des trois marqueurs de pronostic les plus importants dans le cancer du sein [114].

Plusieurs études ont démontré une meilleure survie au cancer du sein sans récurrence pour les tumeurs de bas grade comparativement aux tumeurs de haut grade [115] qui ont davantage tendance à former des métastases osseuses et hépatiques correspondant à un pronostic plus grave [116].

Les tumeurs de haut grade sont plus souvent ER et PgR négatifs et de grande taille (plus de 2 cm) [117].

Elles sont également plus fréquentes chez les patientes atteintes d'un cancer unilatéral [118]. L'expression de la protéine HER2 est également plus élevée chez les tumeurs de haut grade que chez les tumeurs de bas grade [119, 120].

2.2. **Type histologique :**

Classiquement, trois formes de cancers sont de meilleur pronostic, Les carcinomes lobulaires, mucineux (colloïdes) et médullaires. En réalité plusieurs problèmes se posent essentiellement :

- Les critères de définition, surtout dans les cancers médullaires.



- Les associations de différents types histologiques.

Le consensus du Collège of the American Pathologists retient comme types histologiques de bon pronostic :

- les carcinomes lobulaires infiltrants purs, de bas grade nucléaire et avec une densité cellulaire faible (4% des cancers).
- le carcinome mucineux pur.
- le « vrai » carcinome médullaire, mais sa définition n'est pas admise par tous.

Ces cas purs correspondent à un petit nombre de cancers du sein. En général, le type histologique n'est pas un critère utilisé en pratique.



3. FACTEURS BIOLOGIQUES

3.1. RECEPTEURS HORMONAUX (œstrogène et progestérone)

a. Les récepteurs à l'œstrogène (RE)

Le récepteur à l'œstrogène fait partie de la famille des récepteurs nucléaires[121] . Il agit comme un régulateur de la transcription nucléaire [122]. La première identification de ce récepteur est attribuable à l'équipe de D. Toft en 1966. Il a été cloné et séquencé à partir de cellules épithéliales mammaires cancéreuses de la lignée MCF-7[121]. Les récepteurs aux œstrogènes existent sous deux formes : α et β [123] .

RE α (RE classique) nommé ESR1 : a un rôle principal dans le cancer du sein et il est analysé dans la pratique clinique[123].

ER β : Nommé ESR2, découvert et cloné en 1996[124] : son rôle dans le cancer du sein, est mal compris. ER β n'est pas étudié dans la pratique clinique courante du cancer du sein[123].

b. Les récepteurs à la progestérone (RP)

Le récepteur de la progestérone ou PR est une protéine de la superfamille des récepteurs nucléaires qui sont des facteurs de transcription, décrit pour la première fois en 1970. L'équipe d'Edwin Milgrom s'est occupé de sa description et son clonage en 1986.

Son activité transcriptionnelle dépend le plus souvent de sa liaison à un ligand. Il lie naturellement et spécifiquement la progestérone, une hormone stéroïde importante pour le fonctionnement de l'organisme.

c. Évaluation des récepteurs hormonaux :

Le dosage des récepteurs hormonaux permet de sélectionner les patientes susceptibles de répondre à une hormonothérapie[125]

Ces récepteurs sont souvent recherchés, par la technique Immunohistochimique sur des coupes histologiques de tumeur fixée et plus rarement par méthode biochimique sur des fragments congelés de tumeur.

La recherche de récepteurs hormonaux par immunohistochimie est habituellement effectuée sur le premier prélèvement ayant servi à diagnostiquer un carcinome infiltrant.



La technique peut être répétée sur la pièce de tumorectomie ou de mammectomie parce qu'il n'a pas été détecté de récepteurs sur les biopsies préalables et que celles-ci ne comportaient pas de glandes non tumorales positives. La recherche de récepteurs hormonaux doit concerner chaque localisation en cas de tumeurs multiples.

Après dosage par méthode biochimique, le résultat est mentionné en nombre de sites de liaison, exprimé en femtomoles par milligramme (fmol/mg) de protéines (cytosoliques). Le seuil de positivité est de 10 fmol/mg protéines.[126]

Dosage par immunohistochimie : Depuis 1993, l'évaluation Immunohistochimique des récepteurs hormonaux sur coupes en paraffine s'est développée grâce à l'utilisation des techniques de démasquage antigénique.[127]

La recherche des récepteurs est effectuée sur le premier prélèvement ayant servi à diagnostiquer un carcinome infiltrant, rarement sur la pièce de tumorectomie ou de mammectomie.

Elle concerne chaque localisation en cas de tumeurs multiples. Elle est aussi indiquée dans les localisations métastatiques d'un carcinome mammaire, en particulier lorsque le statut hormonal de la tumeur primitive n'est pas connu[127, 128] Les résultats sont exprimés en pourcentage et intensité moyenne de noyaux marqués.

Le seuil de positivité est fixé à 10 % de cellules marquées (quelle que soit l'intensité du signal).

3.2. La surexpression d'HER-2 :

Le récepteur HER2, appelé erbB2 en raison de sa similarité de séquence avec l'oncogène viral v-erbB (virus de l'érythroblastose aviaire) [129]. C'est un récepteur codé par le proto-oncogène neu (autre dénomination possible du récepteur : HER2/neu) situé sur le chromosome 17q21 [129-132]. Identifié la première fois en 1981[130], cependant son importance biologique dans le cancer du sein n'a été décrite qu'en 1987.

Beaucoup de publications ont confirmé la signification pronostique de l'amplification de l'HER-2 et de sa surexpression dans le cancer du sein[132]. Cette dernière apparaît tôt et joue un rôle dans la carcinogénèse et la progression du cancer du sein.[133].

Dans les cancers de sein présentant une amplification du gène Her2, on dénombre jusqu'à 100 fois plus de récepteurs par cellule[129].



VIII. FACTEURS PRONOSTIQUES

La surexpression de l'Her2, est rapportée dans approximativement 30% des cancers mammaires invasifs [130], mais aussi dans 60 à 70% des carcinomes canauxaires in situ, principalement peu différenciés, de haut grade histologique, de type comédocarcinome[134].

Depuis le premier rapport de Slamon et al[135] montrant que la surexpression de l'Her-2 dans le cancer du sein est associée à un mauvais pronostic, la détermination du statut Her2 est devenue de plus en plus importante. En outre, la sélection des patientes pour une thérapie par le Trastuzumab repose sur la surexpression de cette protéine[136]

Les deux méthodes les plus utilisées dans l'évaluation du statut Her-2 (l'IHC) et la Fluorescence In Situ Hybridization (FISH)[137].

La technique immunohistochimique, mesure la surexpression de la protéine HER2 de façon semi-quantitative en se basant sur l'intensité et le pourcentage de cellules positives [133].

L'Herceptest (Dako), qui utilise l'anticorps DA485 pré dilué, a été reconnu par la Food and Drug Administration (FDA) comme un test validé aux USA pour la détection du statut ERBB-2 dans le cadre d'un éventuel traitement par le Trastuzumab[138, 139].

L'hybridation fluorescente in situ (FISH) est une technique d'étude de l'ADN qui permet l'identification et la localisation microscopique des aberrations chromosomiques dans la cellule en métaphase et/ou en interphase. Elle permet de détecter une amplification génique de l'Her2[140]

La FISH est utilisée pour l'évaluation des cas 2+ et pour l'étalonnage de la technique immunohistochimique[141].

Au total, seules les tumeurs 3+ et les tumeurs 2+ et FISH+ sont éligibles pour le traitement par thérapie ciblée anti-HER2. (Tableau II)

Tableau II : scores de l'immunohistochimie selon l'expression de l'HER2.

Score	Marquage	Indication d'anti HER2
0	Absence de marquage ou marquage membranaire < 10% des cellules invasives	Non
1+	Marquage membranaire faible et incomplet de > 10% des cellules invasives	Non
2+	Marquage membranaire faible à modéré et complet de \geq 10% des cellules invasives	Oui, seulement si amplification prouvée par FISH/CISH/SISH
3+	Marquage membranaire fort et complet > 30% des cellules invasives	Oui



3.3. L'Index Ki67 :

Marqueur de prolifération : étude réalisée dans la ville de Kiel (Ki), sur un clone de cellules 67, c'est une Protéine nucléaire qui est exprimée pendant toutes les phases du cycle cellulaire sauf G0 (des cellules quiescentes).

Cet antigène est présent dans le noyau des cellules prolifératives, il maintient le pouvoir prolifératif des tumeurs. Il est détecté par l'anticorps Ki-67 en immunohistochimie et immunofluorescence sur coupes tissulaires (Biopsie, pièce opératoire).

L'index de marquage par le Ki-67 représente le pourcentage de noyaux colorés par l'anticorps Ki-67, ce dernier permet d'identifier les carcinomes de mauvais pronostic et poser les indications de chimiothérapie en adjuvant. Seul le seuil de 20% est retenu par les pathologistes.

Les recommandations les plus récentes issues d'un groupe de travail international sur le Ki67 établissent clairement que la mesure du Ki67 par IHC est actuellement la méthode de choix pour mesurer et monitorer la prolifération tumorale en 4 pratiques courantes[142]

L'index Ki67 est corrélé au type histologique, au compte mitotique et au grade histologique[143].

3.4. L'antigène TP53

Le gène TP53 est localisé sur le chromosome 17p, il code pour une phosphoprotéine nucléaire de 53kd. Elle a deux rôles principaux : régulateur négatif de la croissance et de la prolifération cellulaire ; réparation des altérations de l'ADN.

En cas de modification de la molécule d'ADN, la protéine p53 arrête le cycle cellulaire en phase G1, permettant aux mécanismes de réparations de l'ADN de se mettre en œuvre avant la duplication de ce dernier. La protéine p53 est aussi un acteur de la mort cellulaire programmée. Une inactivation du gène TP53 permettrait le maintien des modifications de l'ADN et de ce fait un développement à terme, de cellules malignes[144, 145].

Le gène TP53 serait impliqué dans environ 25 à 30 % des cas de cancers du sein en effet Les mutations de la lignée TP53 augmente de façon générale le risque de cancer et plus fortement le risque de cancer du sein.[146]

ÉTUDE PRATIQUE

OBJECTIFS



A. Objectifs principaux :

1. Identifier les facteurs pronostics des cancers du sein traité dans notre service.
2. Analyse du statut ganglionnaire avec le curage axillaire classique.

B. Objectifs secondaires :

3. Définition des populations à haut risque de rechutes et de métastases par un staging précis.

Analyse statistique

L'analyse des résultats est réalisée au moyen du logiciel Epi Info (version 3.3.2).

Le test de khi-deux a été utilisé pour la comparaison des groupes et les corrélations entre différents facteurs pronostics.

Le taux de survie a été calculé selon la méthode de Kaplan-Meier.

Pour tous les tests utilisés dans ce travail, une valeur de ($P < \text{ou} = 0,05$) est une valeur considérée comme significative.

MATERIEL ET METHODES



- Il s'agit d'une étude descriptive, analytique et prospective, portant sur 200 patientes, opérées pour cancer invasif du sein au niveau du Service de Chirurgie Générale de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine durant la période 1^{er} janvier 2010 au 31 decembre2014, selon un protocole d'étude préétabli.
- Il a été exclu de l'étude : le cancer du sein métastatique, le cancer du sein chez l'homme, et le cancer du sein chez la femme enceinte.
- Toutes les données concernant les malades inclus dans cette étude ont été recueillies sur des fiches d'exploitation détaillées et remplies soigneusement. (Annexe)
- Notre étude avait pour but d'analyser les différentes données, cliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques, hormonales pouvant influencer le pronostic, et d'en tirer des conclusions caractérisant le carcinome infiltrant du sein chez la femme.
- La majorité des patientes ont été vu en consultation de sénologie, certaines nous ont été confiées pour le diagnostic et la prise en charge d'une lésion suspecte et d'autres pour une prise en charge thérapeutique, le diagnostic étant déjà établi.
- **L'entretien** avec les patientes a permis de recueillir toutes les informations concernant les symptômes actuels, les facteurs de risque et les évènements médicaux. Les antécédents médicaux de la famille proche (grands-parents, parents, frères et sœurs) étaient utiles pour établir un diagnostic et rechercher un éventuel terrain particulier de susceptibilité au cancer. Lorsqu'une forme familiale de cancer était suspectée, une consultation d'oncogénétique était proposée.
- L'interrogatoire a permis également d'apprécier le potentiel évolutif de la tumeur en recherchant
- Le début de la symptomatologie, préciser si la patiente était ménopausée ou non et si elle prend un traitement oestroprogestatif ou progestatif, qu'il faudra interrompre. La présence d'une ou de plusieurs pathologies existantes ainsi que les traitements en cours ont été notées.



- **L'examen clinique** minutieux, afin de préciser les caractéristiques de la tumeur ; la taille, le siège, la mobilité par rapport aux différents plans, la distance par rapport au mamelon, l'aspect du revêtement cutané, et celui du mamelon.
- Les modifications de la peau, notamment rougeur ou l'aspect en peau d'orange, l'écoulement du mamelon et sa rétraction ou aspect bombé (épaississement) de la peau ou du mamelon.
- L'examen clinique a permis également de mentionner la notion d'évolutivité (PEV) en cas de sein inflammatoire avant d'orienter les malades vers le service d'oncologie pour une éventuelle chimiothérapie néo adjuvante.
- La palpation des aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires homolatérale et controlatérales représente un temps essentiel dans l'examen clinique.
- L'examen était complété par la recherche d'une hépatomégalie, un point d'appel osseux, pulmonaire, et autre.



Bilan initial

L'écho mammographie bilatérale réalisée chez toutes nos patientes avec un compte rendu détaillé a permis de préciser :

- Le siège et l'aspect de la tumeur.
- La taille tumorale.

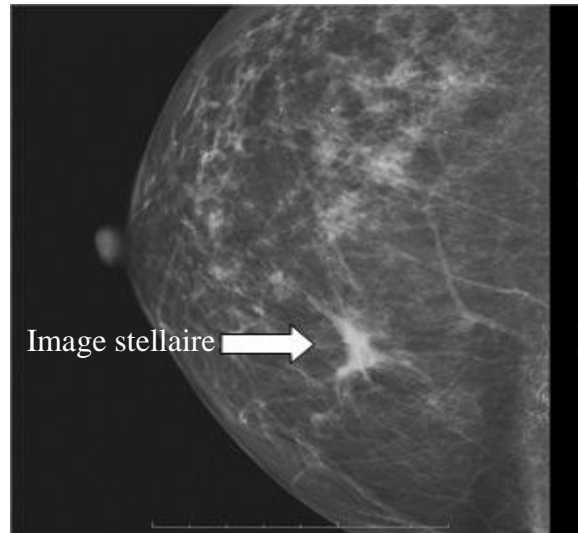


Figure 6 : image opaque stellaire évocatrice

- La multifocalité et la multicentricité.
- La distance entre la tumeur et la plaque aréolomamelonnaire.
- La présence des microcalcifications témoignant du caractère invasif de la tumeur.
- L'atteinte ganglionnaire.

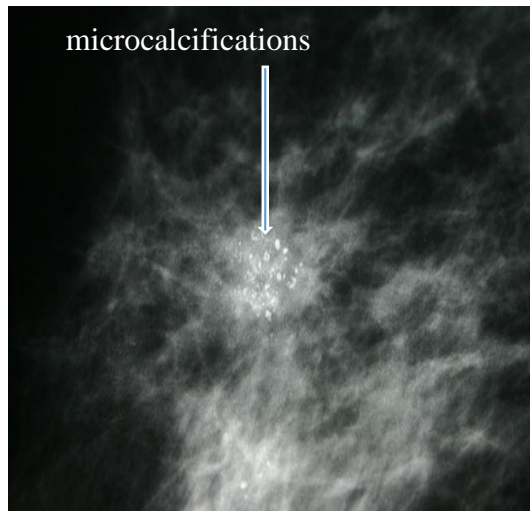


Figure7 : microcalcifications d'aspect

- Le siège du prélèvement échoguidé en cas de suspicion de la malignité (Microbiopsie) qui sera pratiquée devant toute lésion suspecte.

L'étude histologique de la pièce de biopsie complétée par l'immunohistochimie, avait pour but de déterminer :

- Les types histologiques des cancers du sein et leur différenciation :

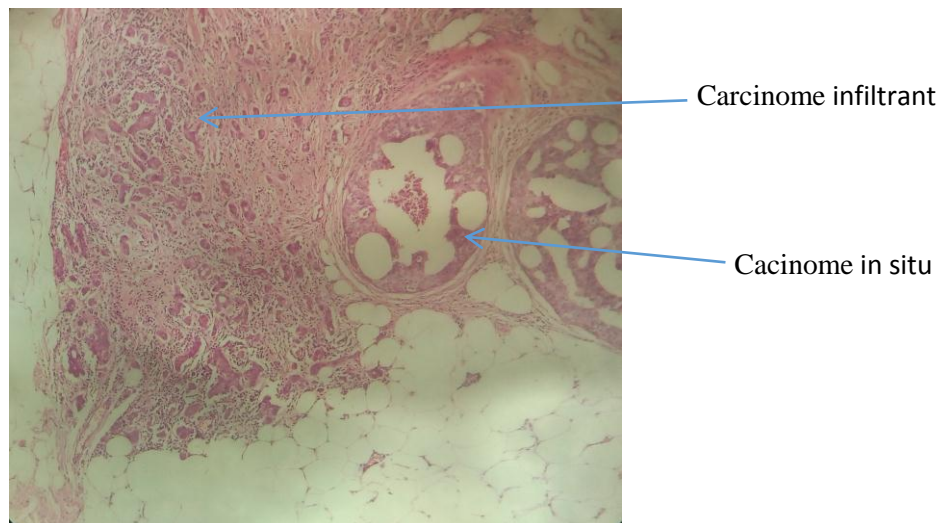


Figure 8: carcinome canalaire de type non spécifique

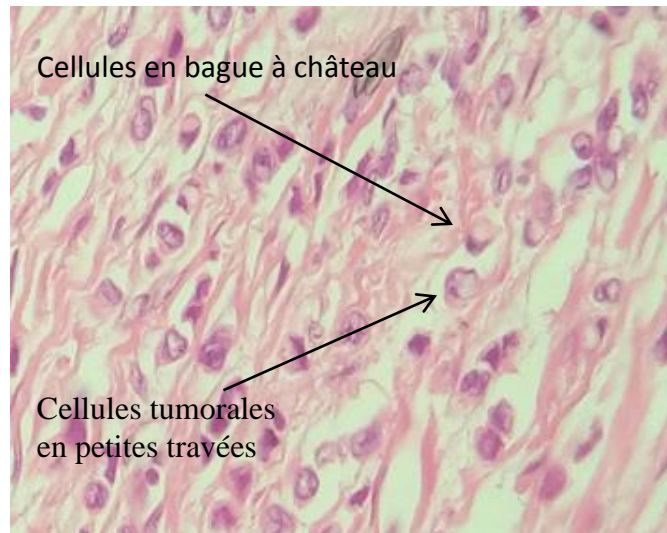


Figure 9 : Carcinome lobulaire infiltrant

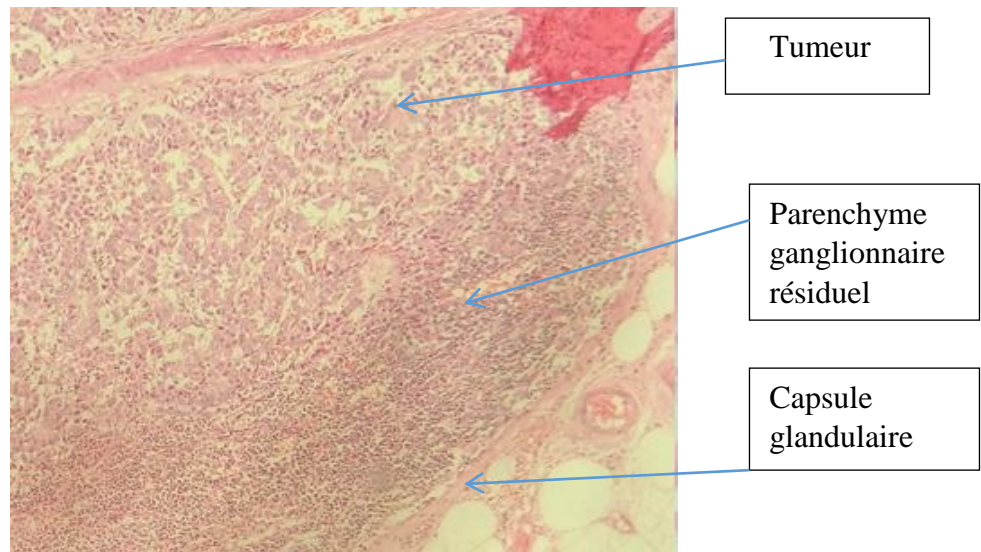


Figure : 10 Métastase ganglionnaire d'un carcinome canalaire



L'immunohistochimie

- Les récepteurs hormonaux

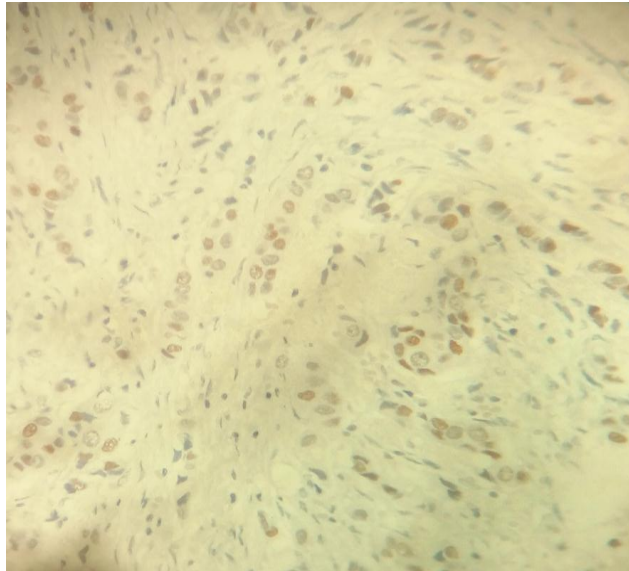


Figure : 11 Récepteurs hormonaux : marquage faible

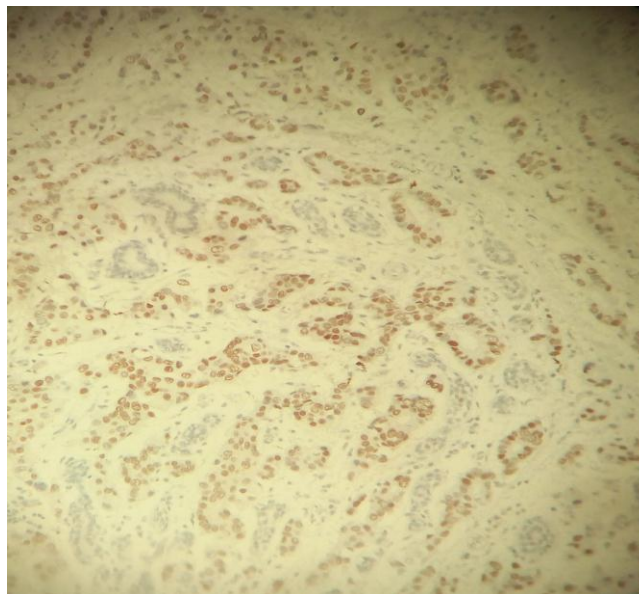


Figure 12 : Récepteurs hormonaux : marquage nucléaire modéré

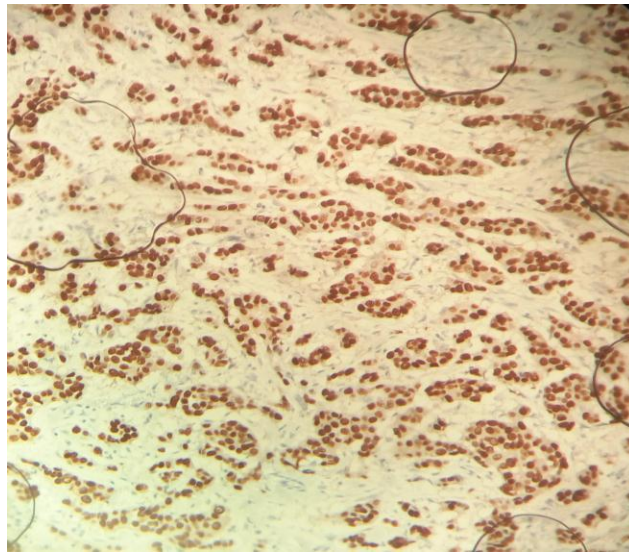


Figure 13 : Récepteurs hormonaux, marquage nucléaire intense

- L'Oncogène HER2 :

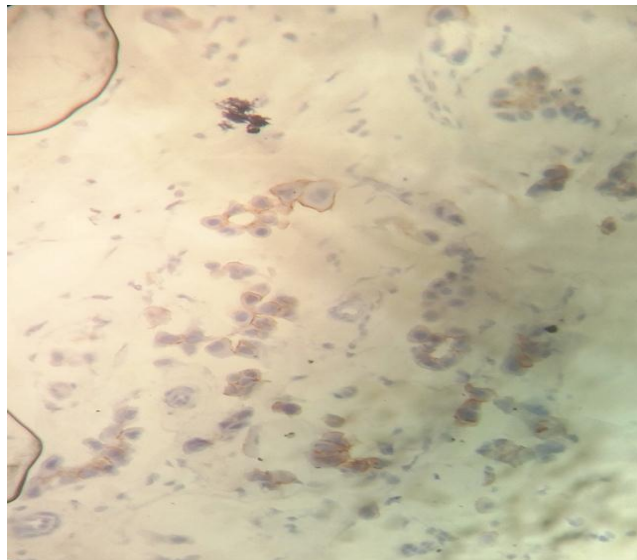


Figure 14 : marquage membranaire incomplet de plus de 10% **Score 1**

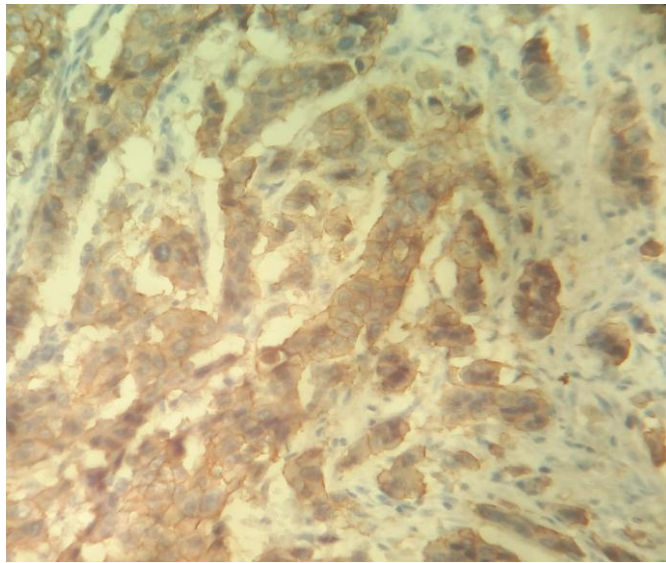


Figure 15 : marquage membranaire faible et complet de plus de 10% **Score 2**

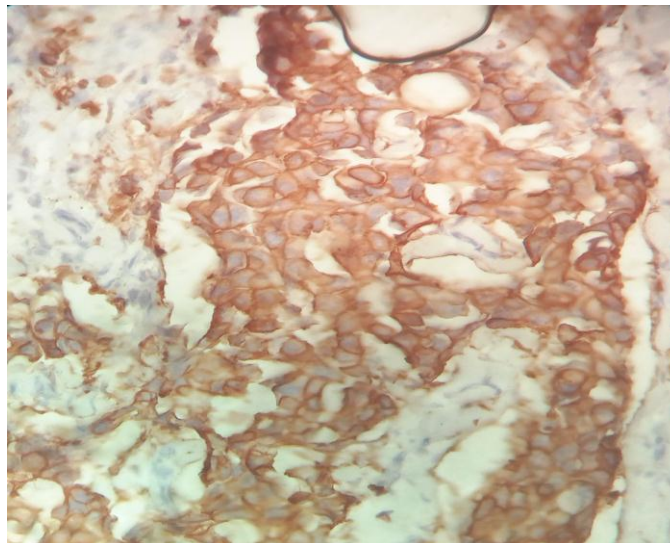


Figure 16 : HER2 marquage membranaire intense et complet de plus de 30% **Score 3**



- **Ki67**

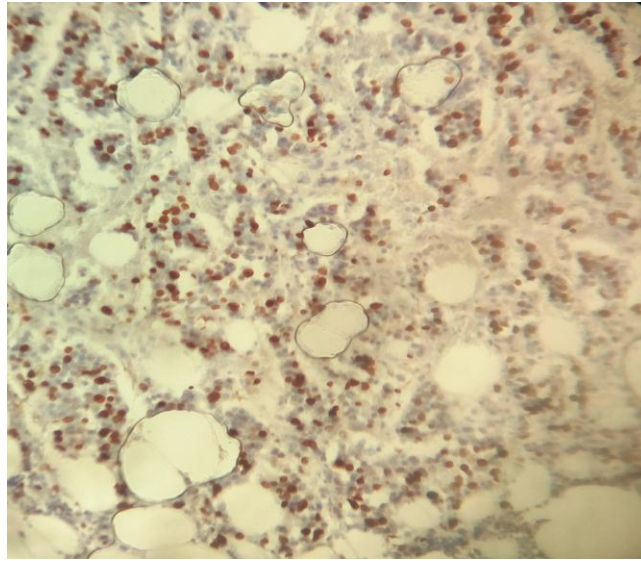


Figure 17: Marquage nucléaire de plus de 40%

Sur ces résultats nos patientes peuvent être classées selon différents types moléculaires avant d'entamer un bilan de la maladie et un bilan d'extension.

Bilan d'extension, ce dernier réalisé systématiquement et comportait :

- a. Un téléthorax de face : à la recherche de métastases pleuro-pulmonaires.
- b. Une échographie abdominopelvienne : recherche de métastases hépatiques et viscérales.
- c. IRM mammaire à la recherche du cancer multifocal.
- d. La TDM thoracique devant la suspicion de métastases pulmonaires.
- e. Une scintigraphie osseuse a la recherche les métastases osseuses.
- f. Des marqueurs tumoraux : ACE et CA15-3 servent de référence au cours de l'évolution.
- g. Un bilan général, un bilan des tares avec un avis d'anesthésie pour les patientes avant la chirurgie.

La décision thérapeutique était prise après une réunion de concertation avec les oncologues de l'hôpital, et un courrier destiné aux médecins radiothérapeutes.



Les patientes ont été informées des différentes options thérapeutiques possibles, avec préparation psychologique et consentement éclairé de la patiente.

LES MOYENS THERAPEUTIQUES

A. La chirurgie : comportait

1. Les temps opératoires :

La patiente est positionnée en décubitus dorsal.

Bras à angle droit du corps, sous anesthésie générale dans la majorité des cas.

a. Le Traitement radical:

Mastectomie après incision elliptique oblique en haut et en dehors jusqu'à la région axillaire emportant la plaque aréolomamelonnaire, les cicatrices antérieures (biopsie ou Tumorectomie) et la peau se projetant en regard de la tumeur, en préservant le décolleté et hémostase des vaisseaux sous cutanés.

La dissection est réalisée par décollement cutanéoglandulaire en suivant les crêtes de Duret et en respectant le réseau vasculaire du derme. Ce décollement est mené en commençant par la partie supérieure du sein jusqu'au fascia prépectoral en sus-claviculaire, le bord latéral du sternum en dedans, le sillon sous-mammaire en bas et l'aponévrose clavi-pectoro-axillaire en dehors.

b.-Le Traitement conservateur :

Tumorectomie, Quadrantectomie ou biquadrantectomie.

- Incision péri aréolaire, radiée oblique en direction du creux axillaire
- Décollement sous cutané.
- Libération de la glande jusqu'au muscle pectoral.
- Décollement postérieur.
- Exérèse et remodelage glandulaire avec ou sans excision cutanée.



c.-Le Curage axillaire :

Il correspond en général à la dissection du premier et deuxième étage de Berg, limité en haut par la veine axillaire, en dedans par le muscle grand dentelé, en avant par le muscle petit pectoral et en arrière par le muscle grand dorsal.

Les différents temps du curage axillaire sont :

- Incision distincte transversale ou verticale à distance du sommet de l'aisselle si chirurgie conservatrice.
- Incision de mastectomie en cas de traitement non conservateur.
- Décollement sous cutané.
- Ouverture de l'aponévrose clavi-pectoro-axillaire au bistouri électrique le long du muscle grand et petit pectoral de bas en haut selon un U inversé au sommet de l'aisselle qu'on prolonge ensuite en dehors en descendant le long du bord antérieur du muscle grand dorsal.

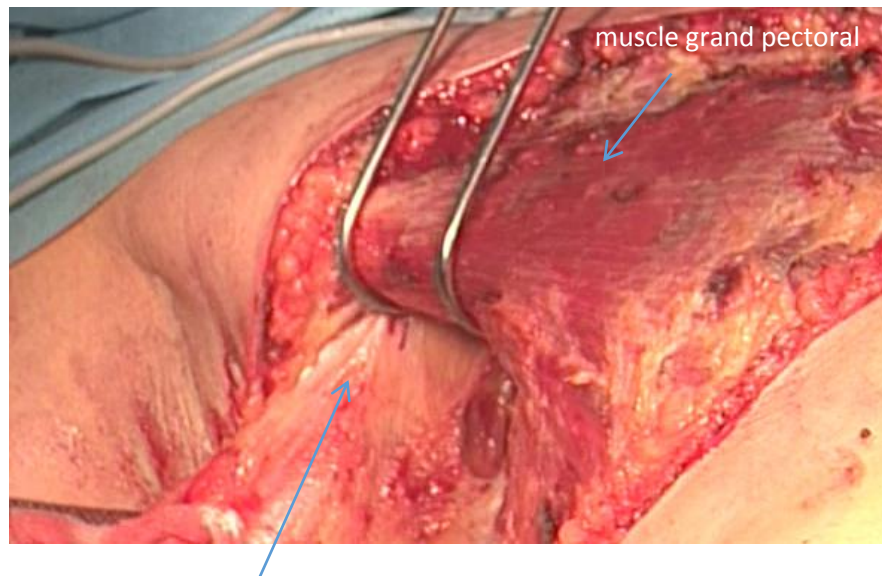


Figure 18 : Libération de l'aponévrose clavi-pectoro-axillaire



- Reclinaison du grand et petit pectoral.

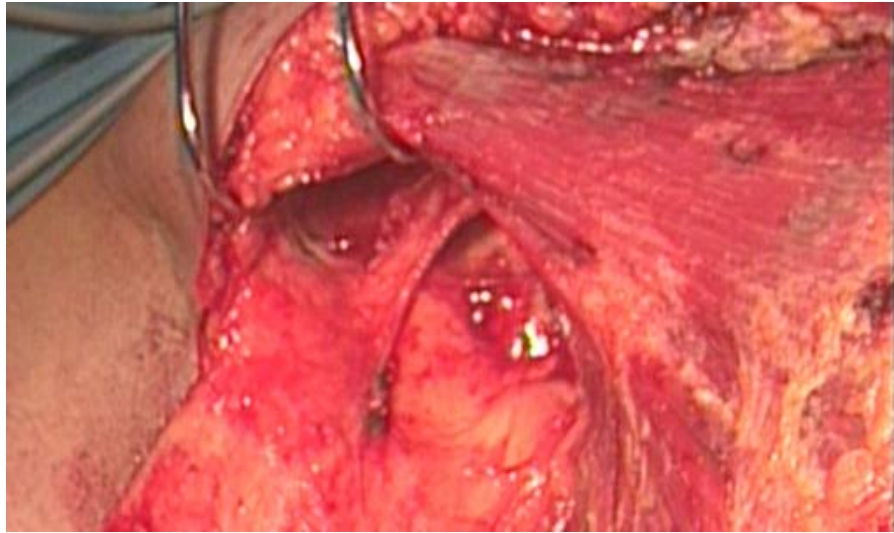


Figure 19 : Reclinaison des muscles pectoraux et ouverture de l'aponévrose clavi-pectoro-axillaire

- Curage du muscle grand dentelé : en profondeur le nerf du grand dentelé libéré et plaqué sur le muscle sous scapulaire.

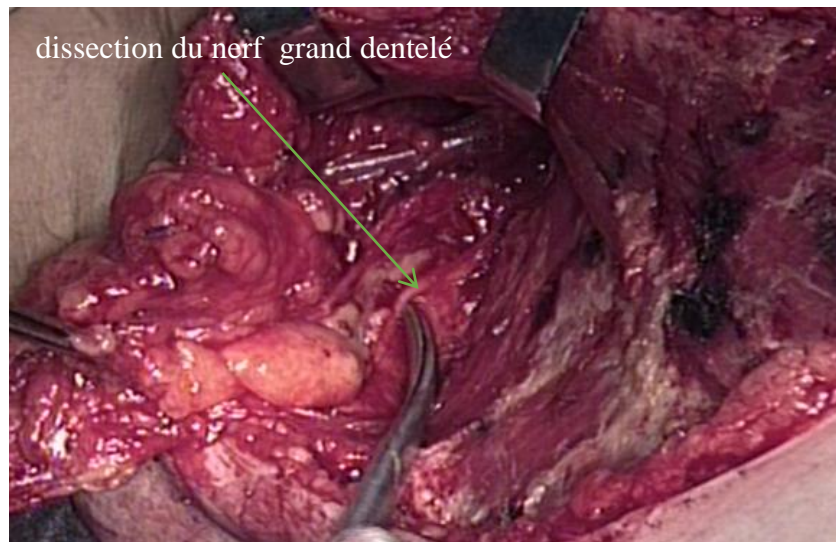


Figure 20 : Curage du muscle grand dentelé, dissection du nerf grand dentelé



- Préserver le nerf perforant du deuxième espace intercostal. Libération du muscle grand dorsal en dehors en préservant le nerf perforant du grand dorsal.
- Dissection de la veine axillaire sur toute sa largeur et libération de son bord inférieur

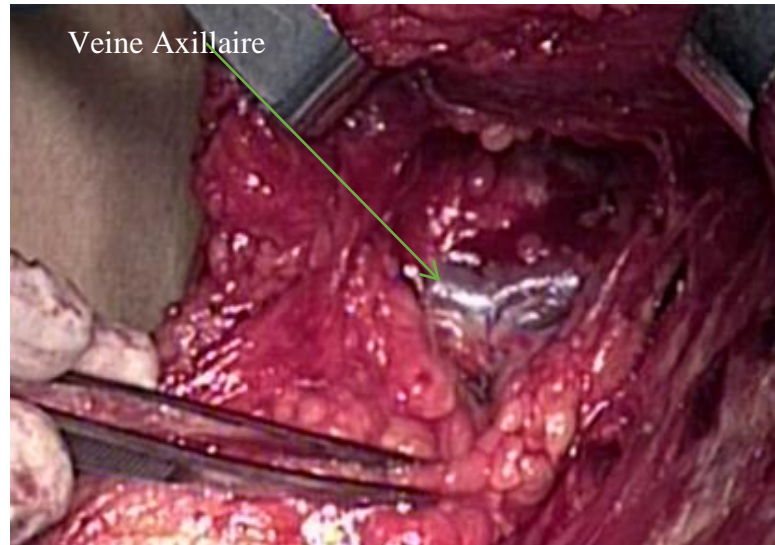


Figure 21: Dissection du bord inférieur de la veine axillaire

- Ligature de la veine mammaire externe si mastectomie après repérage du pédicule vasculo-nerveux du grand dorsal.

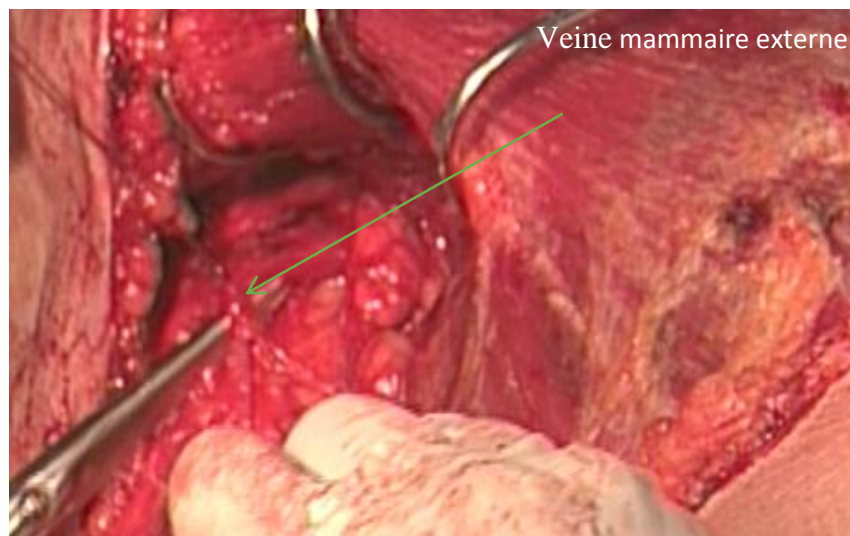


Figure 22: dissection, ligature, section de la veine mammaire externe



- Détacher la lame graisseuse axillaire en haut en dedans et en dehors jusqu'à la division du pédicule scapulaire inférieur.

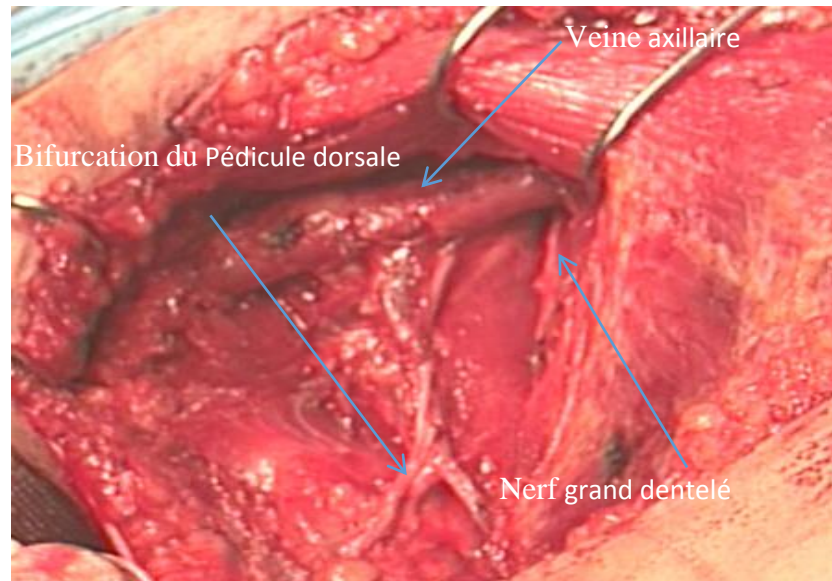


Figure 23 : Dissection du pédicule dorsal jusqu'à sa bifurcation

- Libération de la partie inférieure du curage.
- Hémostase soignée.
- Recherche de ganglions suspects au-dessus de la veine axillaire. (Niveau III de Berg).
- Exérèse en monobloc de la pièce opératoire sur laquelle sont posés certains repères avant de l'envoyer pour étude anatomopathologique.
- Drainage aspiratif de la loge axillaire
- Drainage aspiratif sous cutané.
- Fermeture de la paroi par du fil résorbable ou par les agrafes.

2. Étape postopératoire :

- L'alimentation et la déambulation dès le soir de l'intervention.
- Traitement proposé, antibioprophylaxie, antalgiques et anticoagulants.
- La sortie à j1 post opératoire sauf complications.



3. La surveillance

Les constantes hémodynamiques : pouls, TA, respiration. La surveillance est conditionnée par :

- Le drainage du site opératoire en relation avec le curage ganglionnaire associé.
L'appréciation et la maîtrise de la douleur.
- La récupération d'une autonomie et d'un équilibre physique et psychologique.
- Kinésithérapie : mobilisation du bras : mouvement de rotation
- Classiquement, le drainage est retiré lorsqu'il est peu productif (inférieur à 40 cc en 24 heures) entre le 5^{eme} et le 12^{eme} jour.
- La cicatrice laissée à l'air libre dès le lendemain de l'intervention.

Les patientes sortaient de l'hôpital 24 heures après l'intervention, drains en place avec un rendez-vous de control fixé pour dix jours, période durant laquelle les soins sont nécessaires avec surveillance de la plaie opératoire et des drains.

L'ablation du drain : au 8^{eme} jour.

L'ablation des fils à partir du dixième jour.

Le suivi est basé sur la recherche d'éventuelles complications générales ou spécifiques.



B. Le traitement systémique :

1. La chimiothérapie :

Elle est utilisée soit en adjuvant ou en néoadjuvant, l'association de produits efficaces en monothérapie avec des mécanismes d'action différents et, si possible, sans toxicité cumulative.

a. Principaux protocoles en adjuvant

- **Tumeurs HER2 negatives**

-**3FEC / 3TAXOTERE** : 3 cycles de Epirubicine 100mg/m² + Cyclophosphamide 500mg/m² + 5 Fluorouracile 500mg/m² suivis de 3 cycles de Docetaxel 100mg/m², à raison d'un cycle tous les 21 jours, administrés chez les patientes avec envahissement ganglionnaires

-**6 FEC100** : 6 cycles de Epirubicine 100mg/m² + Cyclophosphamides 500mg/m² + 5 Fluorouracile 500mg/m², à raison d'un cycle tous les 21 jours .pour les tumeurs N-.

-**4 AC + 4DOCETAXEL** : 4 cycles de Doxorubicine 60 mg/m² + cyclophosphamide 500mg/m² suivis de 4 mois de Docetaxel 100mg/m² à raison d'un cycle tous les 21 jours. Indiqué en cas d'envahissement ganglionnaire.

-**4 TC** : Taxotère+ Endoxan. Indiqué chez les patients âgés ou cardiaques.

-**6 CMF**

- **Tumeurs HER2+ :** En absence de contre-indications cardiaques

-**3FEC + 3TAXOTERE +TRASTUZUMAB**

-**EC+T+H**

b. protocoles en néo adjuvant :

Pour les tumeurs HER2 positif: Trastuzumab pendant 1 an à raison de 6mg/kg/21jours comme dose de charge, puis 4mg/kg/21jours pour dose d'entretien.

- **4 DOC /4** : Docetaxel + Trastuzumab
- **4 AC/** : Paclitaxel + Trastuzumab
- **3FEC/3** : Docetaxel + Trastuzumab



- **TCH** : 6 cycles de Docetaxel 75 mg /m² + Carboplatine AUC 6, à raison d'un cycle tous les 21 jours + Trastuzumab 6mg/ kg.
- **Paclitaxel+ Trastuzumab** (pour les tumeurs <10mm) 12 cycles de paclitaxel 80mg /m²+ Trastuzumab 2mg/ kg toutes les semaines ou 6 mg/kg toutes les 3 semaines(18 injections au total).

2. Hormonothérapie :

Prescrite chez les patientes dont les tumeurs expriment les récepteurs hormonaux : les récepteurs aux œstrogènes et les récepteurs à la progestérone.

Le Tamoxifene

C'est un antioestrogène qui entre en compétition avec les œstrogènes sur les sites récepteurs.

Il est prescrit chez les patientes non ménopausées à raison d'un comprimé par jour pendant cinq ans.

Vue le risque du cancer de l'endomètre et les infections génitales, un bilan de control réguliers : le frottis cervico-vaginal et l'échographie abdominopelvienne sont demandés chaque six mois à une année.

Les inhibiteurs de l'aromatase :

Les principaux anti-aromatases non stéroïdiens sont le Létrozole (Fémara*), l'Anastrozole (Arimidex*) et, pour les stéroïdiens l'Exemestane (Aromasine*).

Ils sont prescrits chez les patientes ménopausées à raison d'un comprimé par jour pendant cinq ans.

Le bilan de control régulier doit comporter :

La densimétrie osseuse : à la recherche d'ostéoporose la prescription des cures par zometa chaque 3 à 6 mois est systématique.

Un bilan lipidique à la recherche d'une hyperlipidémie.

3. Thérapie ciblée :

Indication de l'Herceptine pour les patientes dont les tumeurs expriment l'Her2.

Il est proposé à la patiente un traitement par Herceptine qui est de plus en plus souvent débutée en association avec la chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante.

Elle est administrée selon un protocole temporaire de traitement mis en place par l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en 2005.



Le traitement consiste en une perfusion intraveineuse de Herceptin® toutes les trois semaines, 18 cures/ an.

C. La radiothérapie

- a. Après mastectomie : réalisée soit directement après chirurgie en cas de chimiothérapie néoadjuvante, soit après chimiothérapie adjuvante, soit devant la présence des facteurs de risque de récurrence locale telle que, l'envahissement ganglionnaire histologique, les tumeurs évoluées (T3, T4), la présence d'embolies vasculaires et les lésions multifocales.
- b. Elle est systématique après traitement conservateur.

La glande est traitée par deux faisceaux opposés tangentiels à la paroi thoracique, avec l'utilisation de rayonnements de haute énergie : rayons X4-8 MV.

Le fractionnement est de 1,8 à 2 Gy par séance, à raison de cinq séances par semaine, avec une dose totale sur le sein de 45 à 50 Gy, et Irradiation de :

La paroi thoracique englobant la cicatrice avec utilisation des photons (champs tangentiels) et ou des électrons (champs directs).

La chaîne mammaire interne 3 espaces intercostaux.

Région sus-claviculaire : champs oblique antérieur.



D. Méthodes de suivi

1. La surveillance clinique

L'examen clinique est le moyen de surveillance le plus simple.

L'interrogatoire, centré souvent sur la détection des complications, permet de soupçonner des récurrences :

Notion de douleurs, de rougeur.

Céphalées d'hypertension intracrânienne.

Vomissements, dysphagie récidivante, troubles du transit.

Douleurs au niveau des articulations.

Pesanteur abdominale.

Troubles mictionnels.

L'examen clinique rassure les patientes et garde beaucoup de valeur, il est basé sur :

La palpation des aires ganglionnaires, et notamment des aires sus-claviculaires, du cou.

La percussion et auscultation pulmonaires à la recherche d'un épanchement.

La palpation de l'abdomen.

Les examens pelviens.

2. La surveillance radiologique : par des examens systématiques selon les localisations :

La Radiographie pulmonaire.

L'échographie abdomino-pelvienne.

Le Scanner abdomino-pelvien, scanner thoracique.

La Mammographie du sein traité et du sein controlatéral.

La scintigraphie osseuse de dépistage des métastases osseuses.

Ce dépistage radiologique des récurrences présente de l'intérêt, si une thérapeutique même palliative est à envisager (exemple : radiothérapie à visée antalgique ou décompressive).

3. La surveillance biologique :

Les marqueurs tumoraux (CA 15-3 et ACE) dont l'augmentation fait rechercher des récurrences et incite à demander un bilan de récurrences.

RESULTATS



Notre travail a porté sur 200 patientes atteintes d'un carcinome mammaire invasif, prises en charge au niveau de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine entre janvier 2010 au 31décembr2014.

La date du diagnostic correspond à celle de la biopsie.

Les différentes caractéristiques des malades ont été analysées en fin décembre 2016.

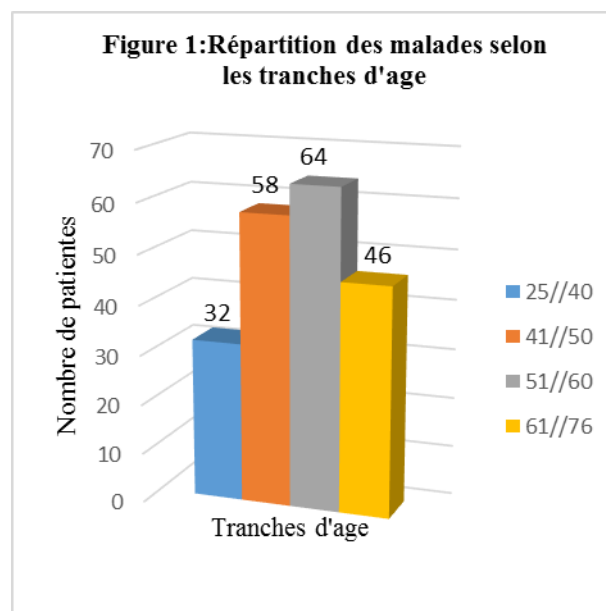
1. AGE :

L'âge moyen de nos patientes était de 52 ans, avec des extrêmes de 25 à 76 ans.

La tranche d'âge entre 35 et 50 ans représentait 40% des cas.17% des patientes avaient moins de 40 ans et 60% moins de 55ans. Seules 22 patientes soient 11% avaient plus de 65 ans. (Tableau N1, figure N°1).

Tranches d'âge	Nombre	(%)
25/40	32	16
41/50	58	29
51/60	64	32
61/76	46	23
Total	200	100

Tableau 1 : Répartition des patientes selon les tranches d'âge





2. TAILLE DE LA TUMEUR

Il s'agit de la taille tumorale clinique mesurée avant tout acte thérapeutique à la première consultation.

La taille moyenne des tumeurs était de 4,33cm avec des extrêmes de 1,0 cm à plus de 10 cm.

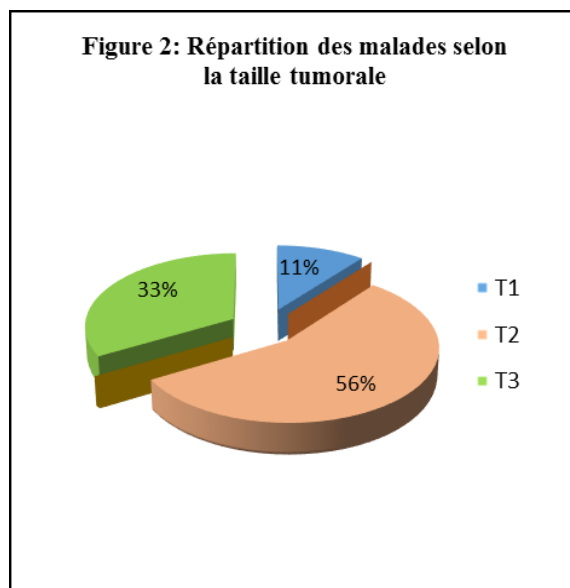
Seule 10,5 % des patientes avaient un nodule inférieur à 2cm.

Dans 33 % des cas : la taille dépassait 5cm de diamètre.

(Tableau 2 et figure 2)

Taille tumorale (cm)	Nombre	(%)
T1 ≤ 2 cm	21	10,50
T2 : 2,1 -5 cm	113	55,50
T3 >5 cm	66	33,00
Totale	200	100

Tableau : 2. Répartition des patientes selon la taille de la tumeur





3. CLASSIFICATION SELON LE STADE T DU TNM

La représentation des malades selon la classification TNM avait montré que :

11 (5,5%) patientes étaient de stade T1.

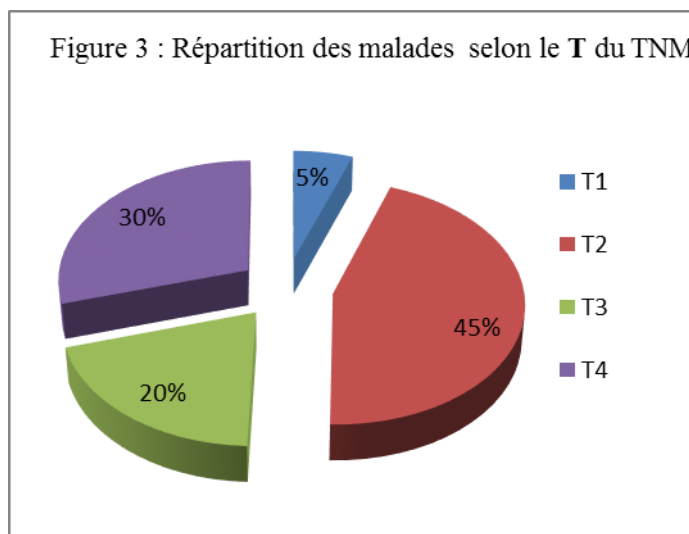
90 (45%) patientes de stade T2.

40 (20%) patientes de stade T3.

59 (29,5%) patientes de stade T4 dont **35 (14,5%)** présentaient un cancer du sein inflammatoire.

Stade T	Nombre	(%)
T1	11	5,5%
T2	90	45%
T3	40	20%
T4	59	29,5%
Total	200	100%

Tableau 3 : Répartition des malades selon le T du TNM.





4. CLASSES SELON LE T NM

L'envahissement ganglionnaire est rapporté dans presque 90% des cas.

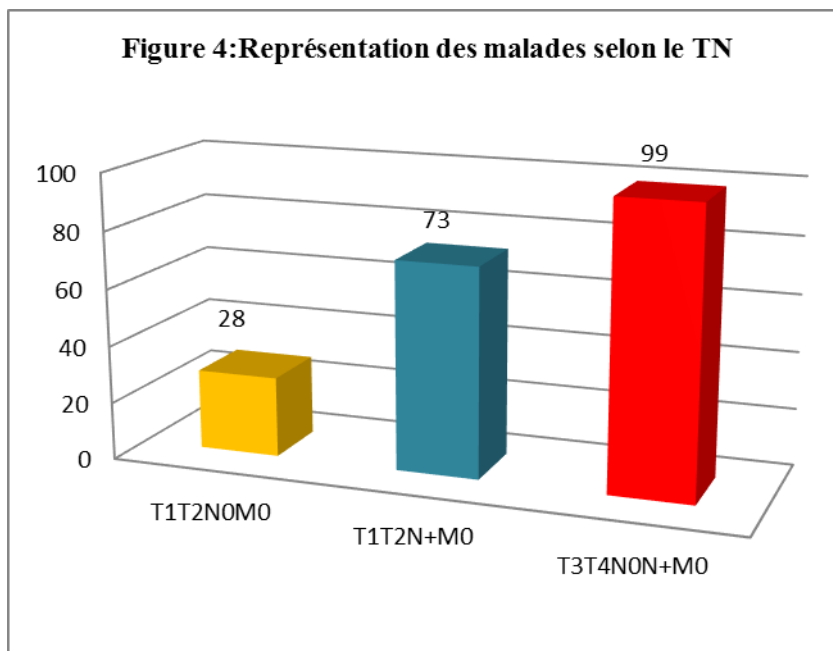
Seuls 32 (16%) patientes ne présentaient pas des métastases ganglionnaires dont 4 du stade T3.

Toutes les patientes T4 présentaient des métastases ganglionnaires.

Plus le stade est grand plus l'envahissement ganglionnaire est important.

STADES TNM	Fréquence	(%)
T1T0N0M0	28	14%
T1T2N+M0	73	37,5%
T3T4N0, N+M0	99	49,5%

Tableau 4 : Représentation des malades selon le T N





5. -TRAITEMENT CHIRURGICAL :

La chirurgie réalisée chez toutes les patientes.

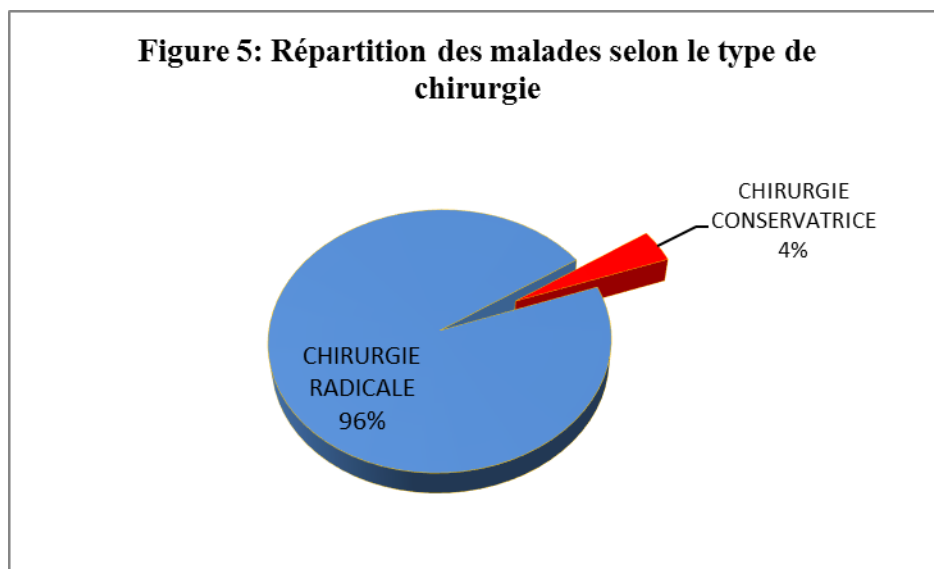
La chirurgie radicale : Mastectomie avec Curage axillaire homolatéral chez 192 patientes soit 96%.

La chirurgie conservatrice : réalisée chez 4% des patientes dont quatre Quadrantectomies, et quatre biquadrantectomies associées à un curage axillaire homolatéral.

(Tableau16 et Figure 16).

Type de chirurgie	Nombre	(%)
Chirurgie Radicale	192	<u>96%</u>
Chirurgie conservatrice	8	<u>4%</u>
Total	200	100%

Tableau 5 : Répartition des malades selon le type de chirurgie.





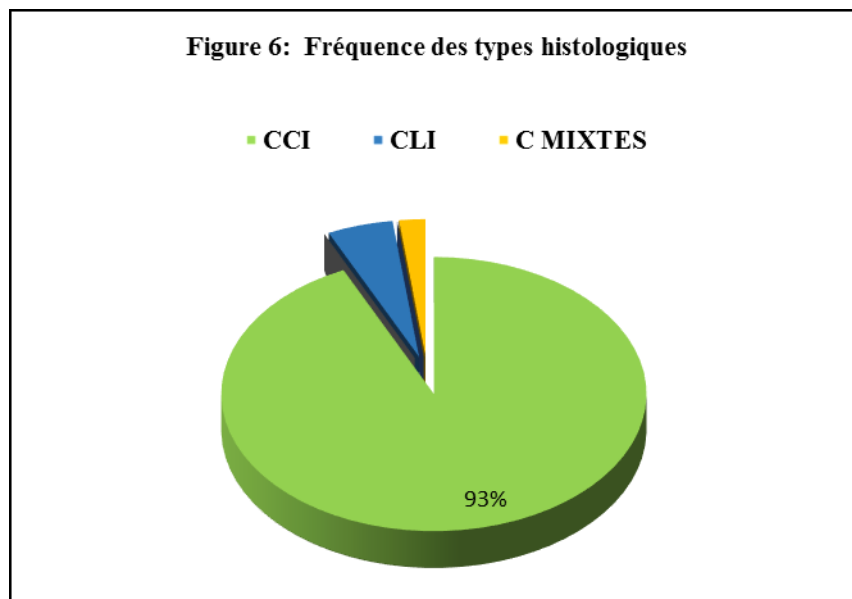
6. TYPES HISTOLOGIQUES

Le carcinome canalaire infiltrant représentait 93% des cas, suivi du carcinome lobulaire infiltrant avec 5% des cas. Les autres variétés, rares représentaient 2% des cas.

(Tableau 6 et figure 6).

Types histologiques	Nombre	(%)
Carcinome canalaire infiltrant	186	93%
Carcinome lobulaire infiltrant	10	5%
Autres types (papillaire et mixte)	4	2%
Total	200	100%

Tableau 6 : Répartition des malades selon le type histologique.





7. GRADES SBR

La majorité des patientes avaient un grade histopronostique SBR élevé.

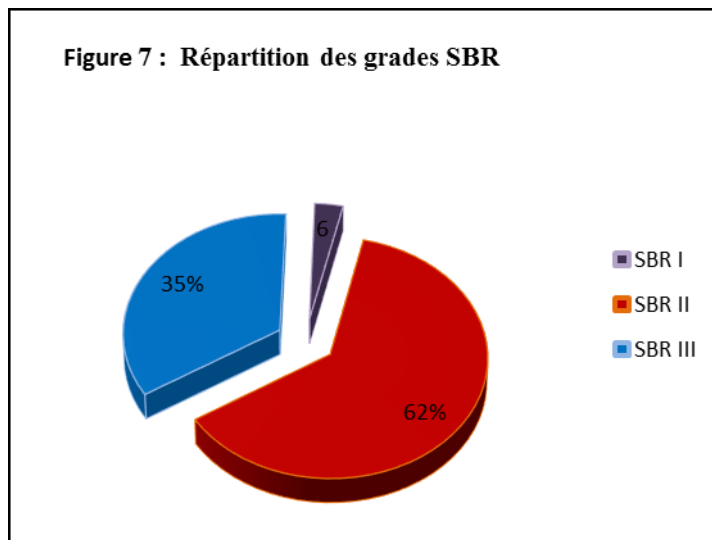
97% de tumeurs évoluées de grade **II** et **III** : 126 (63%) et 68 (34%) respectivement.

L'incidence du grade **I** était faible : 6 cas (**3 %**).

(Tableau 7 et Figure 7).

Grades SBR	Nombre	(%)
SBR I	6	3%
SBR II	125	63%
SBR III	69	34%
Total	200	100%

Tableau 7 : Répartition des malades selon le grade SBR





8. STATUT GANGLIONNAIRE

Principal caractère pronostic et le mode métastatique le plus précoce et le plus fréquent.

Toutes nos patientes avaient bénéficié d'un geste chirurgical sur le sein avec curage axillaire homolatéral.

192 (96 %) des patientes avaient nécessité une chirurgie radicale (mastectomie avec curage axillaire), La chirurgie conservatrice n'était possible que chez 8 (4%) patientes.

Le nombre de ganglions prélevés variait entre 12 et 31 ganglions.

8.1. Statut ganglionnaire et chirurgie première

118 patientes (55%) avaient reçu une chirurgie première et 90(45%) étaient candidates à une chimiothérapie néo adjuvante.

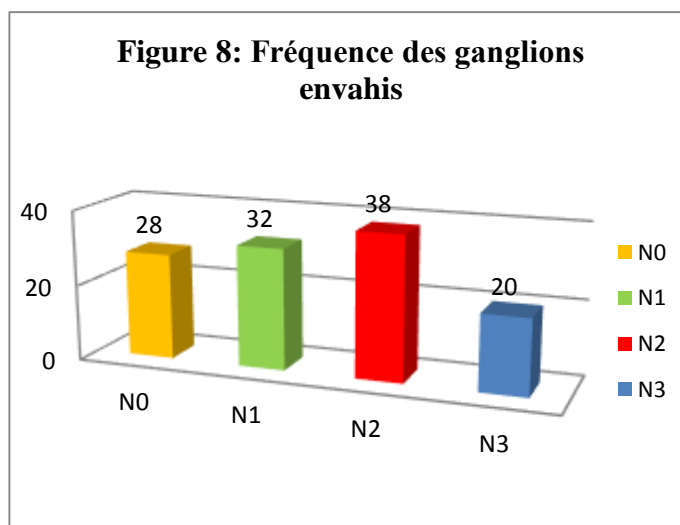
Seuls 32 (**16%**) des patientes ne présentaient pas d'envahissement ganglionnaire, et **87,5%** présentaient un envahissement ganglionnaire dont :

-49% des patientes présentaient plus de 4 ganglions envahis.

-27,1% présentaient 1à 3 ganglions métastatiques (Tableau 8 et figure 8).

Nombre de ganglions envahis	Nombre	(%)
0	28	23,7%
1 à 3	32	27,1%
4 à 9	38	32,2%
Plus de 9	20	16,9%
Total	118	100%

Tableau 8 : Répartition des malades selon le statut ganglionnaire chirurgie première.





8.2. Statut après chimiothérapie néo adjuvante.

a. Statut ganglionnaire :

La chimiothérapie néoadjuvante à base d’anthracyclines et de taxanes était indiquée chez 82 (41%) des patientes. Ce protocole considéré comme le traitement standard dans le cancer du sein localement avancé et le cancer inflammatoire qui est retrouvé chez 35 patientes (17,5% de Notre Série).

L’efficacité de la chimiothérapie est évaluée par la réponse histologique complète, élément pronostique majeur.

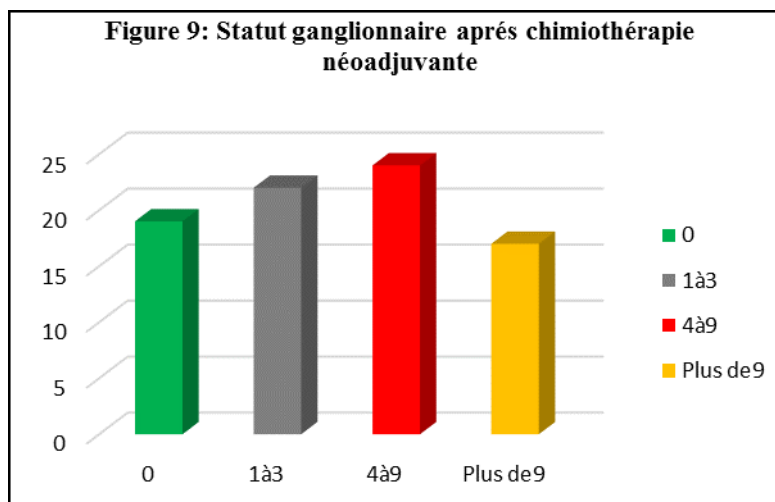
L’analyse histologique de la pièce opératoire apparaît plus précise dans l’évaluation de la réponse, et permet la détermination des facteurs pronostiques de réponse à la chimiothérapie.

Une réponse lymphatique totale a été notée seulement chez 19 patientes soit 23% des cas.

Une résistance à la chimiothérapie avec persistance des reliquats lymphatiques et tumoraux retrouvés chez 77% patientes. (Tableau 9 et figure 9).

Ganglions envahis après chimiothérapie néoadjuvante	Nombre	(%)
0	19	23,20%
1 à 3	22	26,80%
4 à 9	24	29,30%
Plus de 9	17	20,70%
Total	82	100%

Tableau 9 : Statut ganglionnaire après chimiothérapie néoadjuvante.





b. Réponse à la chimiothérapie selon la classification de Sataloff

La réponse à la chimiothérapie néoadjuvante évaluée selon la classification de Sataloff :

Une réponse totale TANA a été obtenue seulement chez 10% des patientes, alors que 90% d'entre elles présentaient une mauvaise réponse à la chimiothérapie avec persistance d'un résidu tumoral et ou lymphatique.

Une réponse tumorale complète chez 26 (32%) patientes mais avec un résidu lymphatique associé de 22%.

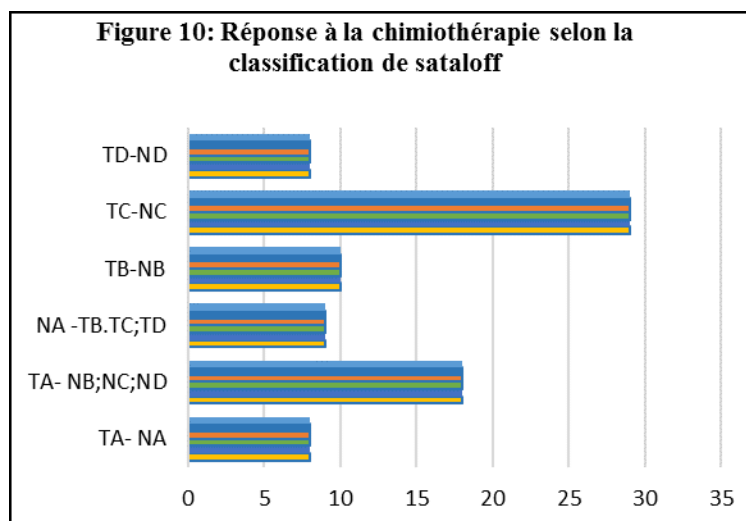
Une réponse lymphatique complète chez 17 (21%) patientes mais avec un résidu tumoral associé de 11%.

Presque aucune réponse chez 37 patientes (45%) des patientes.

(Tableau 10 et Figure 10).

Réponse à la chimiothérapie Classification de Sataloff	Nombre	(%)
TA- NA	8	9,80%
TA+ (NB ; NC ; ND)	18	22%
NA + (TB ; TC ; TD)	9	11%
TB-NB	10	12,20%
TC-NC	29	35,40%
TD-ND	8	9,80%
TOTAL	82	100%

Tableau 10 : Réponse à la chimiothérapie selon la classification de Sataloff.





9. IMMUNOHISTOCHIMIE :

L'étude immunohistochimique (IHC) réalisée sur les pièces de Microbiopsie à la recherche des récepteurs aux œstrogènes (RE), des récepteurs à la progestérone (RP) et l'oncogène HER2. Les récepteurs hormonaux étaient positifs dans 57,5% des tumeurs, réparties comme suit :

a. Récepteurs aux œstrogènes : RE

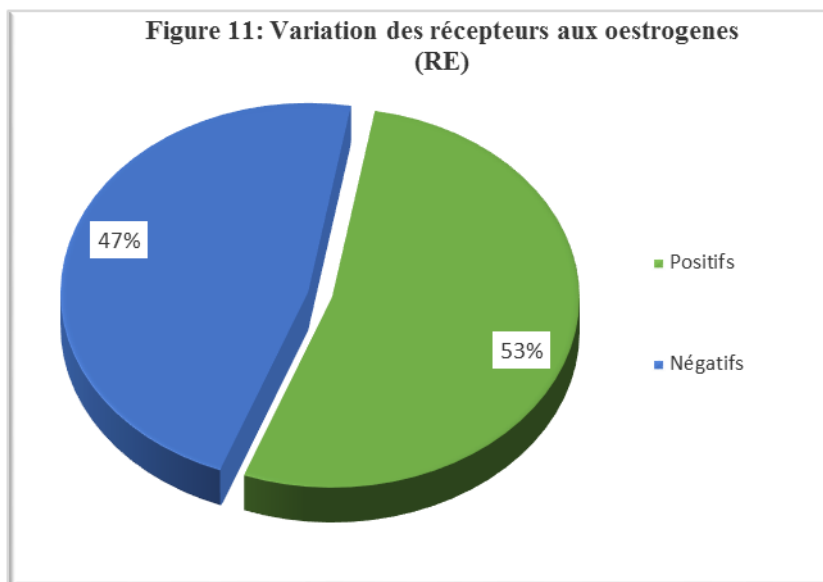
La gradation du marquage immunohistochimique des RE a une signification pour le pronostic et pour la prédiction de la réponse à l'hormonothérapie.

Les RE étaient positifs dans 106 cas (53%).

(Tableau 11 et figure 11)

Récepteurs aux œstrogènes(RE)	Nombre	(%)
RE Positifs	106	53%
RE Négatifs	94	47%
Total	200	100%

Tableau 11 : Nombre et pourcentage de cas RE positifs et RE négatifs





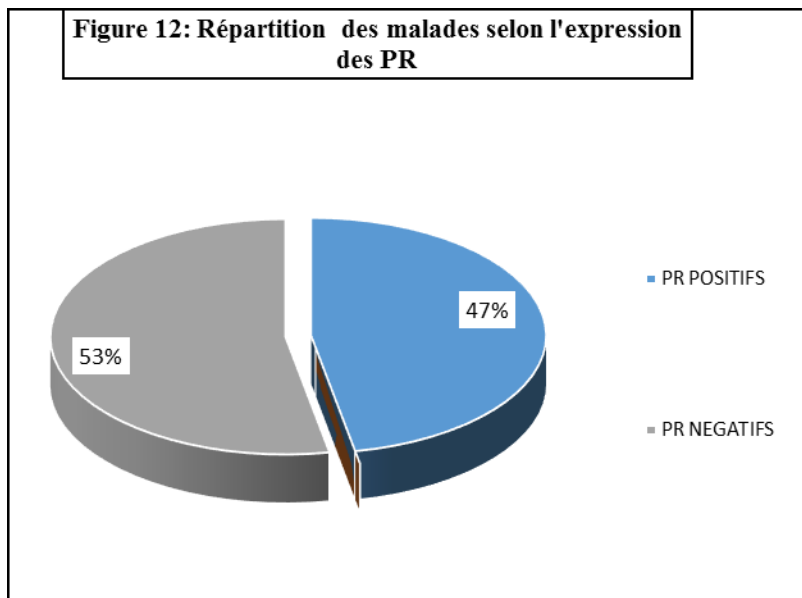
b. Récepteurs à la progestérone : PR

Les PR sont positifs dans 94 cas (47%),

(Tableau 12, et Figure 12)

Récepteurs à la progestérone (RP)	Nombre	(%)
RP Positifs	94	47%
RP Négatifs	106	53%
Total	200	100%

Tableau 12 : Nombre et pourcentages des cas PR positifs et des cas PR négatifs.



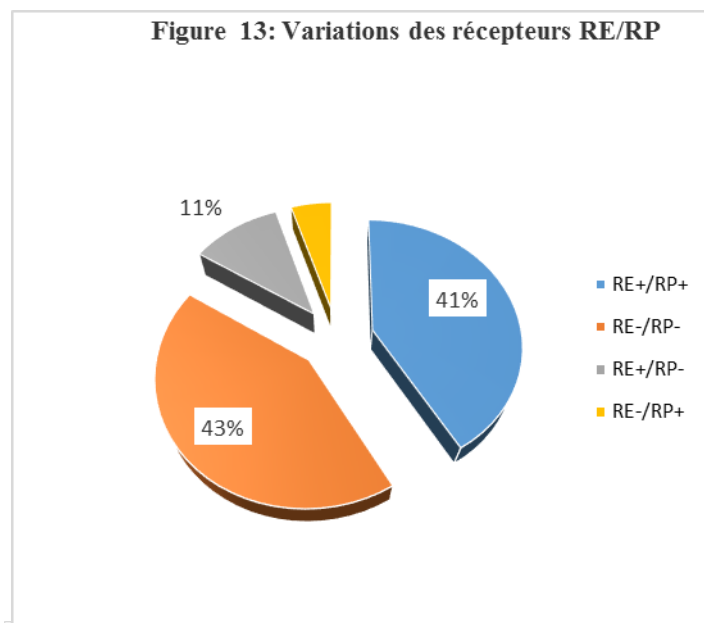


c. Variations des récepteurs RE/RP

(Tableau 13 et figure 13)

Récepteurs	Nombre	(%)
RE+/RP+	83	41,5%
RE-/RP-	85	42,5%
RE+/RP-	22	11%
RE-/RP+	10	5%
Total	200	100%

Tableau 13 : Proportions des cas : RE+/RP+, RE+/RP-, RE-/RP+ et RE-/RP-.





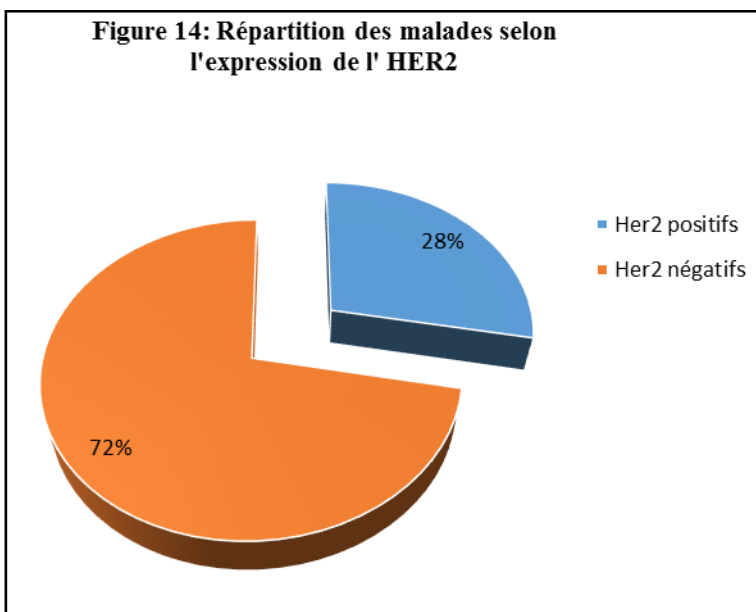
d. Oncogène HER2

La protéine Her2 est exprimée dans 57 cas (28,5

(Tableau 14, Figure 14).

Expression de l'HER2	Nombre	(%)
Her2 positifs	57	28,5%
Her2 négatifs	143	71,5%
Total	200	100%

Tableau 14 : Répartition des malades selon le statut Her2





e. Les sous types moléculaires :

La recherche par immunohistochimie du statut RE/RP/HER2 dans les tumeurs a permis de distinguer huit sous-types biologiques, que nous avons classés selon l'ordre de fréquence :

Le sous-type **RE+/RP+/HER2-** représentait la majorité des cas ; 63 patientes (31,5 %).

Le sous-type **RE-/RP-/HER2-** avec 55 patientes soit 27,5 % des cas.

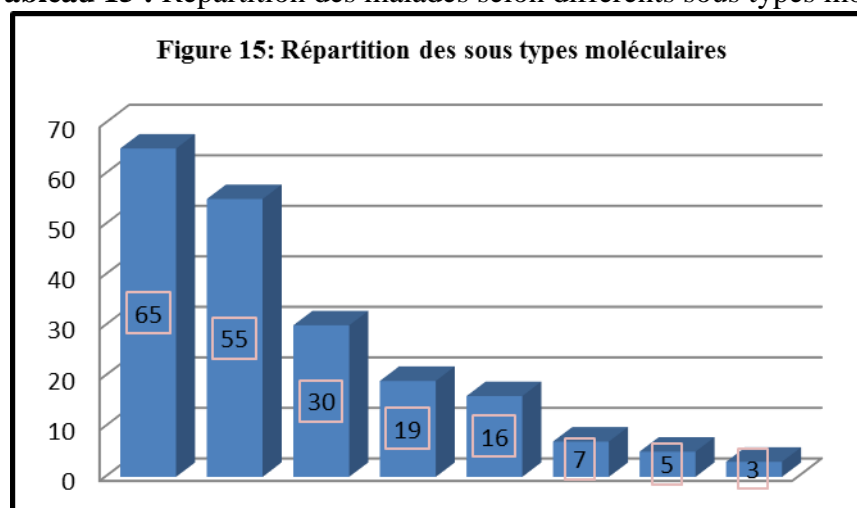
Le sous-type **RE- /RP-/HER2+** est retrouvé chez 30 patientes soit 15% des cas.

Les cinq sous-types restants:

RE+/ RP-/HER2+; RE+/RP-/HER2- ; RE- /RP+/HER2-, RE+/RP+/HER2+; RE-/RP+/HER2+ étaient faiblement représenté : 2,5 % ; 8,5 % ;3,5% ; 10% ; 1,5 % ; respectivement, ne permettaient pas une analyse statistiquement fiable. (Tableau 15 et Figure 15).

Sous types moléculaires	Nombre	(%)
RE+/RP+/HER2-	63	31,5%
RE-/RP-/HER2-	55	27,5%
RE- /RP-/HER2+	30	15 %
RE+/RP+/HER+	20	10%
RE+/RP-/HER2-	17	8,5%
RE- /RP+/HER2-	7	3,5%
RE+/ RP-/HER2+	5	2,5%
RE- /RP+/HER2+	3	1,5%

Tableau 15 : Répartition des malades selon différents sous types moléculaires



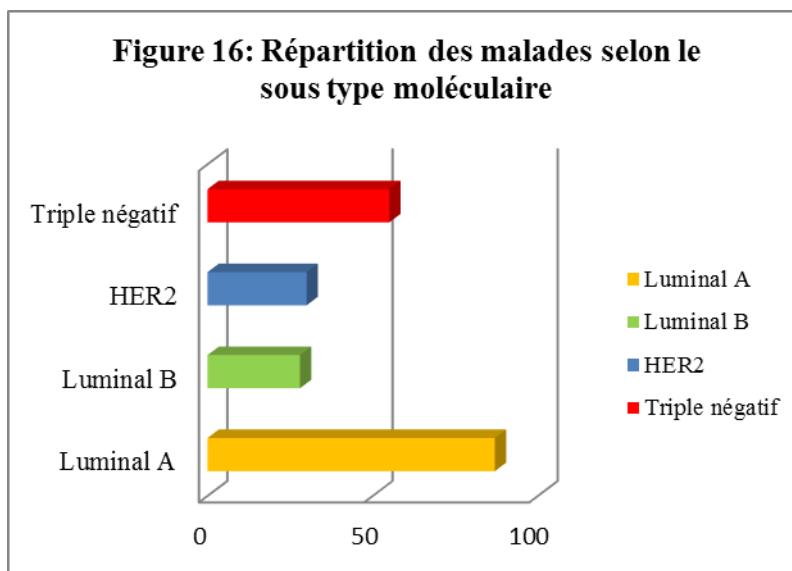


10. CLASSIFICATION MOLECULAIRE DU CANCER DU SEIN

L'identification des sous-groupes moléculaires a permis la définition de leur profil phénotypique. Par ordre de fréquence le groupe Luminal A : représente 43,5% ; le groupe triple négatif : 27,5% ; le groupe HER2 : 15% ; et enfin le groupe Luminal B : 14%. (Tableau 16 et Figure 16).

Type moléculaire	Nombre	(%)
Luminal A	87	43,5%
Luminal B	28	14%
HER2+	30	15%
Triple Négatif	55	27,5%
Total	200	100%

Tableau 16 : Répartition des malades selon la classification moléculaire





11. TRAITEMENT SYSTEMIQUE

A. Chimiothérapie

Toutes les patientes ont reçu une chimiothérapie dont :

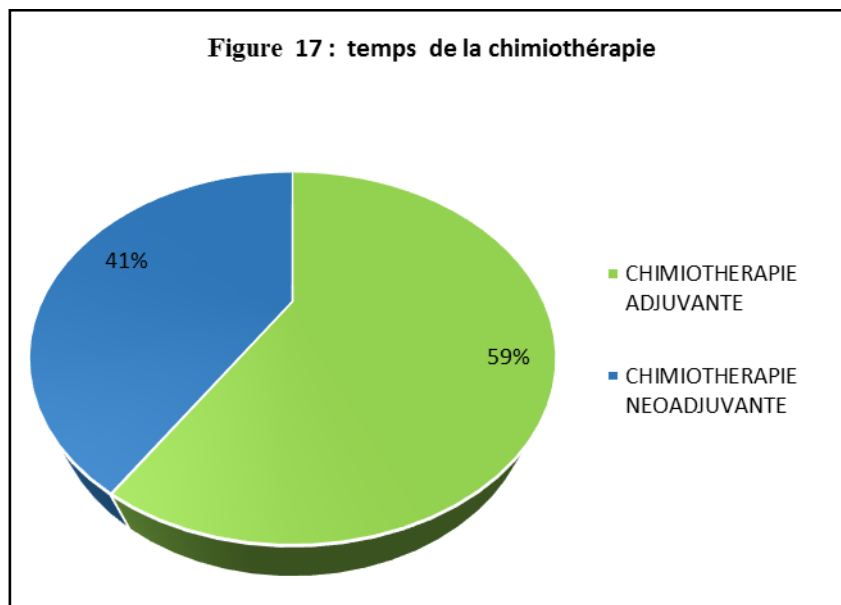
82(41%) en néoadjuvante (cancers localement avancés et cancers inflammatoires).

118(59 %) ont reçu une chimiothérapie adjuvante.

(Tableau17 et Figure 17)

Temps de la chimiothérapie	Nombre	Pourcentage(%)
Chimiothérapie adjuvante	118	59%
Chimiothérapie néoadjuvante	82	41%
Total	200	100%

Tableau 17 : Répartition des malades selon le type de chimiothérapie.





B. Hormonothérapie et thérapie ciblée:

55 patientes (27,5%) ; sont des triples négatifs chez qui ni l'hormonothérapie ni la thérapie ciblée n'est indiquée.

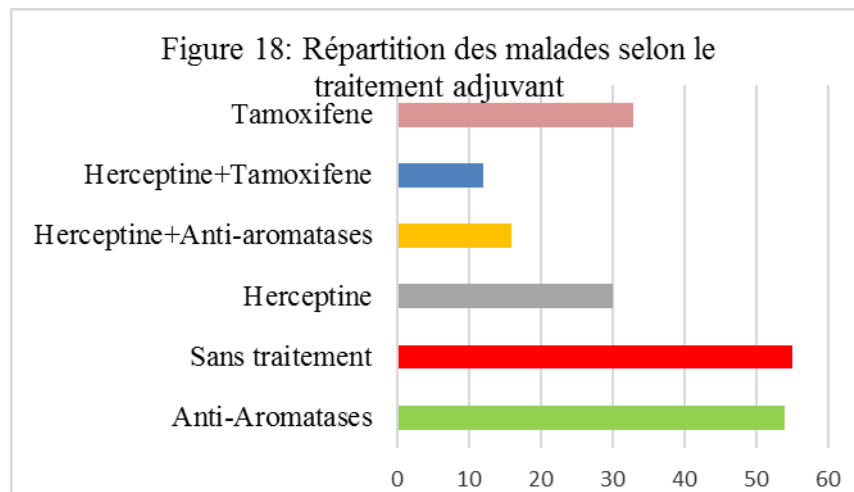
30 patientes (15%) exprimant l'HER2 étaient candidates à une thérapie ciblée.

87 patientes (43,5%) avaient des récepteurs hormonaux positifs, dont 54 ménopausées sous Antiaromatases et 33 non ménopausées sous Tamoxifene.

28 patientes (14%) avaient des récepteurs hormonaux et HER2 positifs, étaient sous hormonothérapie associée à la thérapie ciblée. (Tableau 18 et Figure 18).

Traitement adjuvant	Nombre	(%)
Antiaromatases	54	27%
Aucun traitement	55	27,5%
Herceptine	30	15%
Herceptine Antiaromatases	16	8%
Herceptine Tamoxifene	12	6%
Tamoxifene	33	16,5%
Total	200	100%

Tableau 18 : Répartition des malades selon le traitement adjuvant.





12. RADIODHÉRAPIE :

a. Répartition des malades selon la Radiothérapie

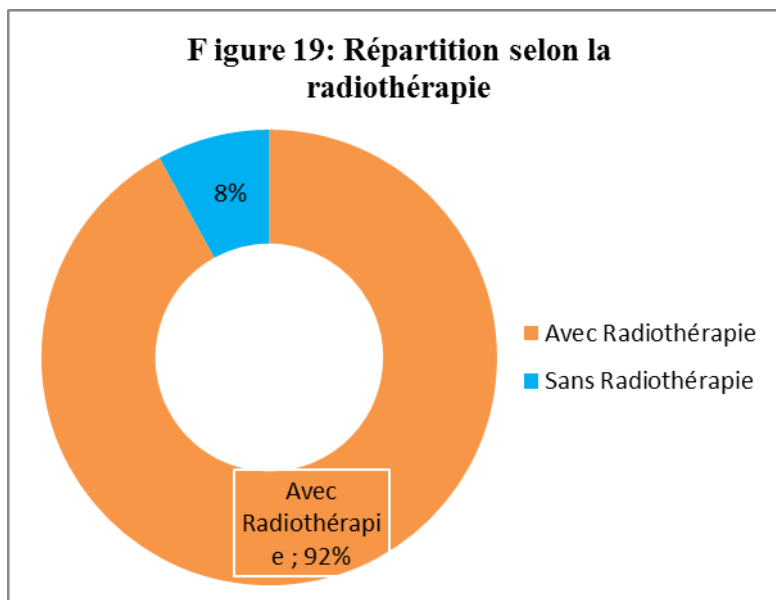
Seule Quinze patientes (7,5%) n'étaient pas candidates à la radiothérapie.

La majorité des patientes : 185 (92,5%) ont reçu une radiothérapie post opératoire.

(Tableau 19 et figure 19).

Radiothérapie	Nombre	(%)
Avec radiothérapie	185	92,50%
Sans radiothérapie	15	7,50%
Total	200	100%

Tableau 19 : Répartition des patientes selon l'accès ou non à la radiothérapie.





b. Protocoles de radiothérapie

158 malades (77%) avaient bénéficié d’une radiothérapie de la paroi thoracique, des aires ganglionnaires sus claviculaires, et de la chaîne mammaire interne.

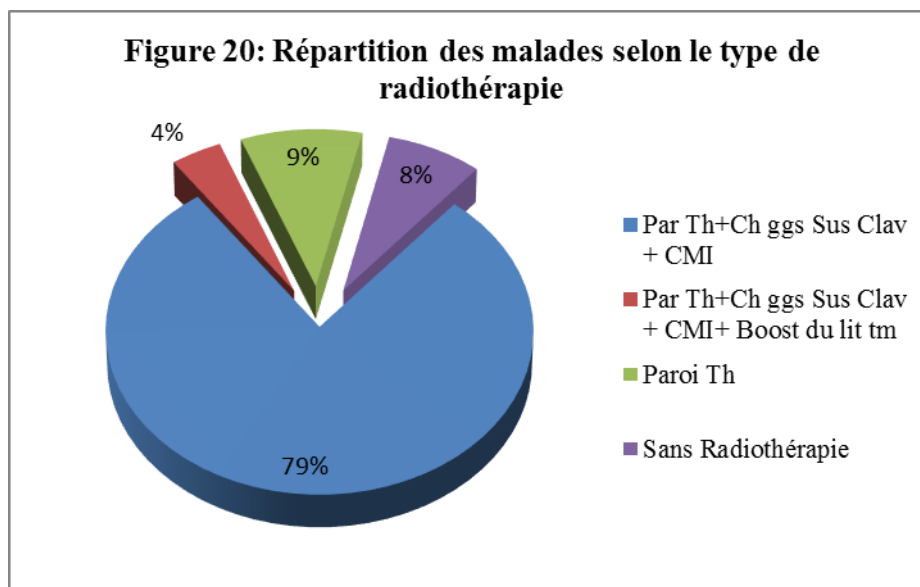
La radiothérapie de la paroi thoracique réservée aux cas avec N0 en absence des facteurs de mauvais pronostics ; réalisée chez 18 (9%) des patientes.

La radiothérapie du sein chez 03 patientes (1,5%).

(Tableau 20 et Figure 20).

Types de radiothérapie	Nombre	(%)
Paroi thoracique+ Ch ggs Sus Clav + CMI	158	79%
Paroi thoracique +Ch ggs Sus Clav+ CMI + Boost du lit tumoral	8	4%
Paroi thoracique	19	9,5%
Aucune	15	7,5%
Total	200	100%

TABLEAU 20 : Répartition des malades selon le type de radiothérapie.





13. EVOLUTION :

A. Survenue des récurrences et des métastases.

a. Fréquence des récurrences et métastases.

Le statut M du TNM représente la localisation secondaire des métastases c'est-à-dire en dehors des métastases ganglionnaires représentées par le statut N.

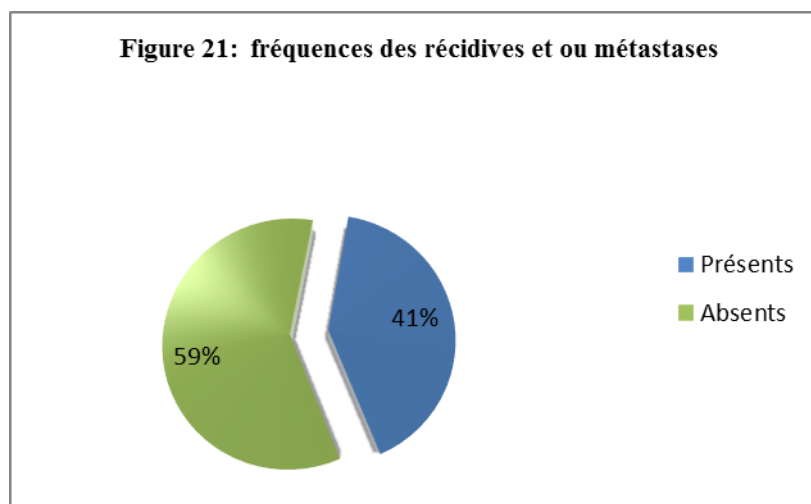
L'évaluation des métastases à distance est un facteur pronostic important dans les cancers évolués.

Lors du suivi, 82 patientes soit **41% avaient eu une rechute** de leur maladie sous forme d'une récurrence locorégionale, une dissémination métastatique ou les deux à la fois.

(Tableau 21 et figure 21)

Récurrences et/ou métastases	Nombre	(%)
Présents	82	41%
Absents	118	59%
Total	200	100%

Tableau 21 : Répartition des malades selon les récurrences et ou métastases.





b. Répartition des malades selon les formes de récurrences locorégionales.

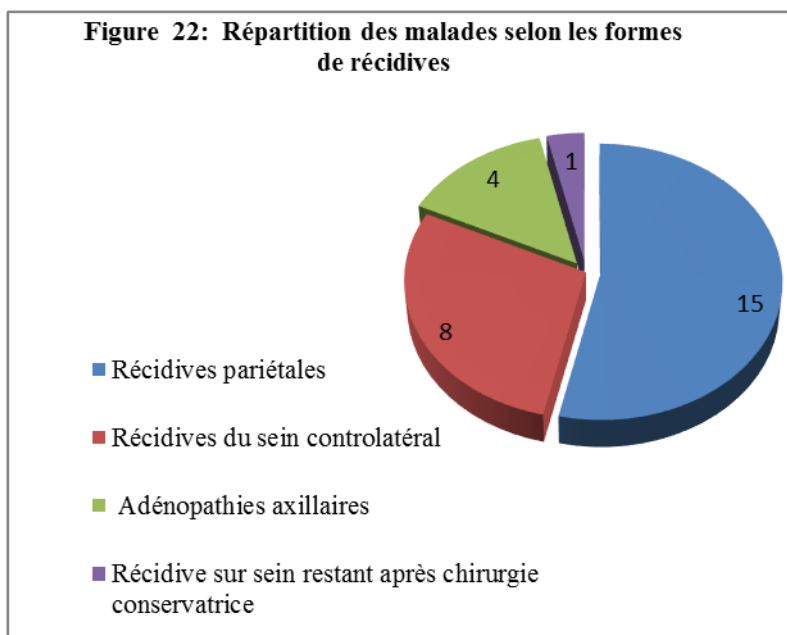
La rechute locorégionale a été observée chez 22 patientes soit 11% sous plusieurs formes qui peuvent être associées différemment chez la même patiente.

La récurrence locorégionale peut se présenter comme suit : Nodules sur la cicatrice de Patey, Nodules mammaires sur sein restant (traitement conservateur), Ulcération de la paroi thoracique, ADP axillaire, ou ADP Sus claviculaire.

(Tableau : 22 et Figure : 22)

Forme de récurrence	Nombre	(%)
Récurrences pariétales	15	7,5%
Récurrences du sein controlatéral	8	4%
Adénopathies axillaires	4	2%
Récurrence sur sein restant après chirurgie conservatrice	1	0,5%

Tableau 22 : Répartition des malades selon les formes de récurrences locorégionales





c. Répartition des malades selon la dissémination métastatique

La dissémination métastatique était retrouvée chez 85 patientes (42,5%) ;

Les métastases osseuses sont survenues chez plus de 30% de nos patientes.

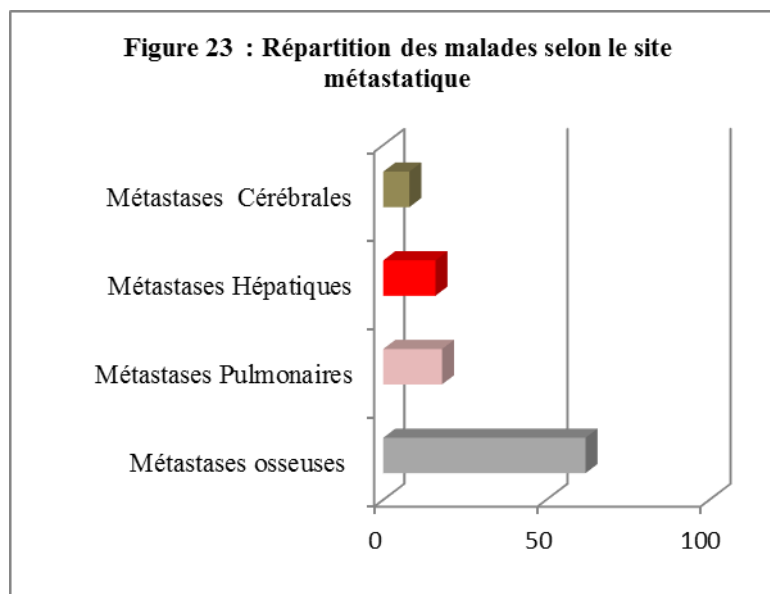
Les métastases pulmonaires, hépatiques et cérébrales sont survenues chez 9%, 8% et 4% des patientes respectivement.

À noter que ces sites métastatiques pouvaient s'associer chez une même patiente et que l'association de la rechute métastatique et la récurrence locorégionale est retrouvée dans 6,5% des cas.

(Tableau : 23 et Figure : 23)

Site métastatique	Nombre	(%).
Métastases osseuses	62	31%
Métastases Pulmonaires	18	9%
Métastases Hépatiques	16	8%
Métastases Cérébrales	8	4%

Tableau 23 : Répartition des différents sites métastatiques.





d. Délais d'apparition des récurrences et des métastases

Les métastases osseuses : Représentaient le mode métastatique le plus fréquent et le plus précoce à raison de 26(13%) après 1 an d'évolution, 28 (14%) après 2 ans d'évolution, pour devenir plus rare par la suite.

Les métastases pulmonaires et hépatiques sont survenues à partir de la deuxième année, pour devenir rares après la 3^{ème} année. Elles peuvent être associées chez la même patiente.

Les métastases cérébrales étaient les moins fréquentes, survenues durant les deux premières années d'évolution.

Pour les récurrences : le siège pariétal était le plus fréquent durant les deux premières années d'évolutions,

Délais en années	1an	2ans	3ans	4ans	5ans	6ans
Métastases Osseuses	26	28	6	0	1	
Métastases Pulmonaires	6	9	3	-	-	-
Métastases Hépatiques	4	7	2	-	-	-
Métastases Cérébrales	2	3	1	1		
Récurrences pariétales	7	5	0	1	0	
Récurrences axillaires	2	1	-	1	-	-
Récurrences sein controlatéral	4	-	1	2	-	1
Récurrences sur sein restant		-	-	-	1	-

Tableau : Délais d'apparition des récurrences et des métastases



e. Prise en charge des rechutes et ou métastases

La prise en charge des rechutes variait d'un cas à l'autre et a consisté en un ou plusieurs traitements associés.

La chirurgie a été pratiquée chez 15 patientes :

- Neuf (9) Mastectomies.
- Deux (2) exérèses d'adénopathies axillaires,
- La chirurgie décompressive devant des troubles neurologiques, deux cas (2) pour métastases du rachis lombaire et deux cas (2) pour hypertension intracrânienne sur métastases cérébrales.
- Une hépatectomie droite pour métastases hépatiques après traitement systémique.

La radiothérapie palliative

-Elle était indiquée chez 4 patientes à visée antalgique et décompressive devant des métastases cérébrales.

La chimiothérapie

La majorité des patientes avaient bénéficié d'une chimiothérapie de 1ère ligne, 2ème ligne ou 3^{ème} ligne essentiellement à base de taxanes, et les biphosphonates ont été utilisés chez des patientes présentant des métastases osseuses.

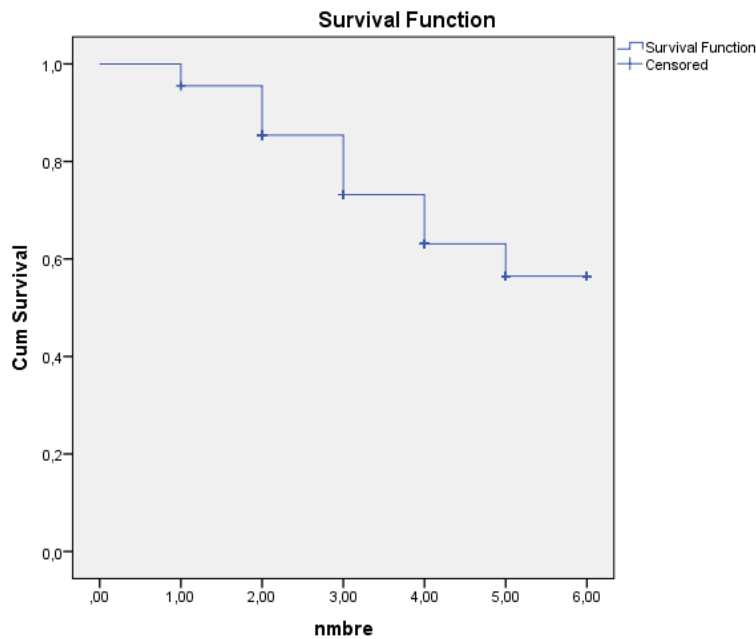


B. LA SURVIE

L'estimation de la survie globale était réalisée sur 200 patientes pour une période de 72 mois (Janvier 2010-Décembre 2016). Les résultats ont montré que 66 patientes (33%) étaient décédées, 7 patientes (3,5%) étaient portées disparu et 40% avaient présenté des récurrences et ou des métastases.

La survie globale à 5 ans est estimée à 67%.

Courbe de survie globale à 5 ans



Kaplan-Meier
CANCER DU SEIN: FACTEURS PRONOSTICS A PROPOS DE 200 CAS.
COURBE DE SURVIE GLOBALE

ANALYSE DES RESULTATS



1. CORRELATION TAILLE TUMORALE / TRANCHES D'AGE

Les tumeurs de petite taille (T1), sont rares. Elles sont fréquentes à partir de 50 ans.

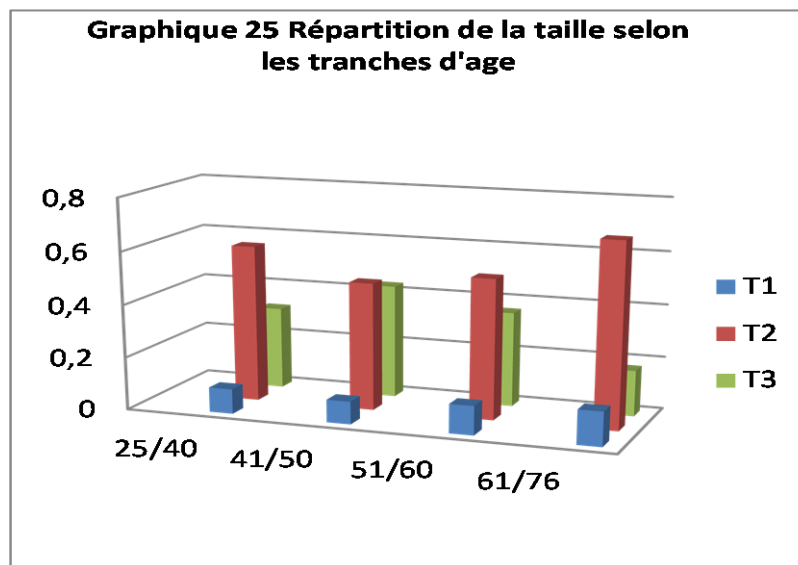
L'incidence des T3 diminue à partir de 40 ans. Elle est de 43,1% de la deuxième tranche d'âge, 36% de la troisième tranche d'âge et de 17,4% chez les patientes âgées de 61 à 76ans.

La fréquence des tumeurs T2 est la plus importante (48%à 69%), avec des taux équivalents quelles que soient les tranches d'âge.

Chi-deux =209,21 et $p < 0,00001$. (Tableau 24 et figure 24)

Tranches d'âge	T1	T2	T3	TOTAL
25/40	3 (9,4%)	19 (59,4%)	10 (31,3%)	32 (100%)
41/50	5 (8,6%)	28 (48,3%)	25 (43,1%)	58 (100%)
51/60	7 (11%)	34 (53%)	23 (36%)	64 (100%)
61/76	6 (13%)	32 (69,6%)	8 (17,4%)	46 (100%)
TOTAL	21 (10,4%)	113 (56,2%)	66 (32,8%)	200 (100%)

Tableau 24 : Corrélation taille tumorale / tranches d'âge





2. CORRELATION GRADE SBR/ TAILLE TUMORALE

L'analyse de la taille des tumeurs, montre une corrélation statistiquement significative avec le grade SBR. (Chi-deux = 201,9 et P<0.00001).

Pour T1 : aucune tumeur de grade SBR I ; 66% SBR II, et 33% SBR III

Pour T2 : Seulement 3,5% SBR I, 61% SBR II et 35,4% SBR III.

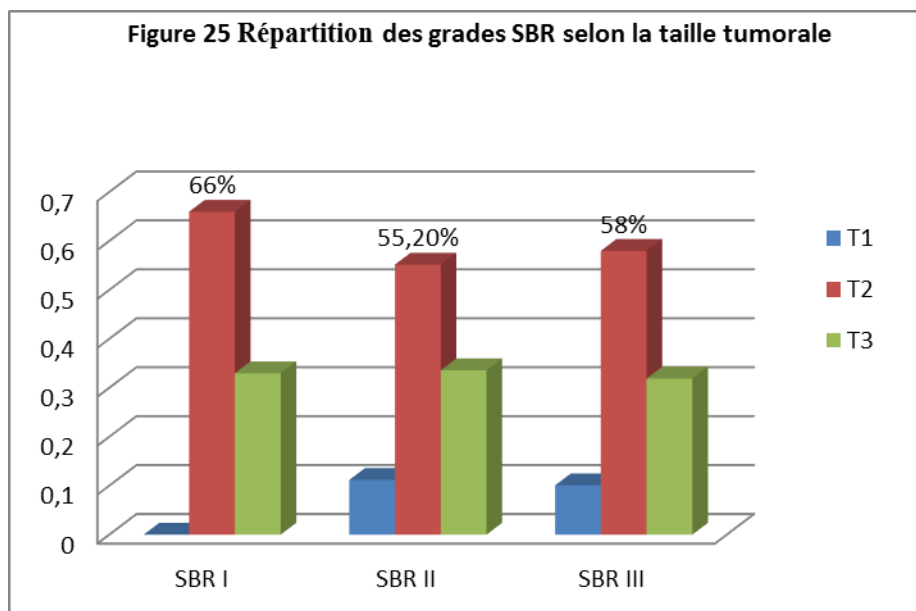
Pour T3 : 3 % des tumeurs sont de grade SBR I ; 63,6% de grade SBR II et 33 % sont de grade SBR III.

Pas de grande différence de grade SBR par rapport à la taille tumorale.

(Tableau 25 et Figure 25).

Taille de la tumeur	SBR I	SBR II	SBR III	Total
T1	0	14 (66,66%)	7 (33,3%)	21 (100%)
T2	4 (3,5%)	69 (61,06%)	40 (35,4%)	113 (100%)
T3	2 (3%)	42 (63,6%)	22 (33,3%)	66 (100%)

Tableau 25 : Répartition du grade SBR selon la taille tumorale





3. CORRELATION STATUT GANGLIONNAIRE

3.1. *En cas de chirurgie première*

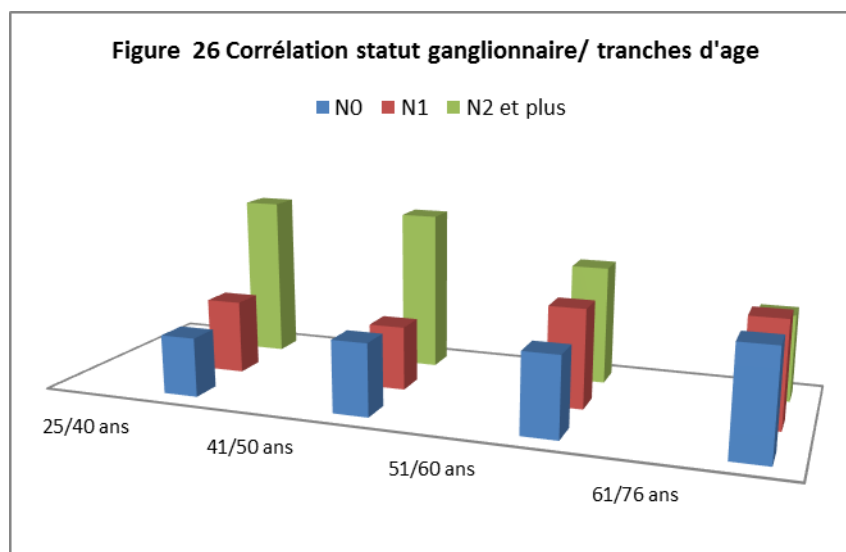
a. Corrélations selon les tranches d'âge

Le nombre de N0 augmente avec l'âge, il est de 20% pour la première tranche pour atteindre respectivement ; 24,3% ; 26,7 ; et 35,5% selon la 2eme, 3eme et 4eme tranches d'âge.

N2 représente le pourcentage le plus élevé. Il diminue avec l'augmentation d'âge. Passant de 29% pour les patientes âgées, atteint respectivement 40% ; 54% puis 55% pour la 3eme, la 2eme, puis la 1ere tranche. $\chi^2=13,90$ $p=0,60$ (Tableau 26 et Figure 26).

TRANCHES D AGE	STATUT GANGLIONNAIRE			TOTAL
	N0	N1	N>ou = à 4ganglions	
25/40 ans	4	5	11	20
%	20%	25%	55%	100%
41/50 ans	9	8	20	37
%	24,3%	21,6%	54%	100%
51/60 ans	8	10	12	30
%	26,7%	33,3%	40%	100%
61/76 ans	11	11	9	31
%	35,5%	35,5%	29,1%	100%
TOTAL	32	34	52	118
%	27,1%	28,8%	44%	100%

Tableau 26 Corrélations statut ganglionnaire et tranches d'âge





b. . **Corrélations : statut ganglionnaire et la taille tumorale.**

Pour T1, 69% sont de N+.

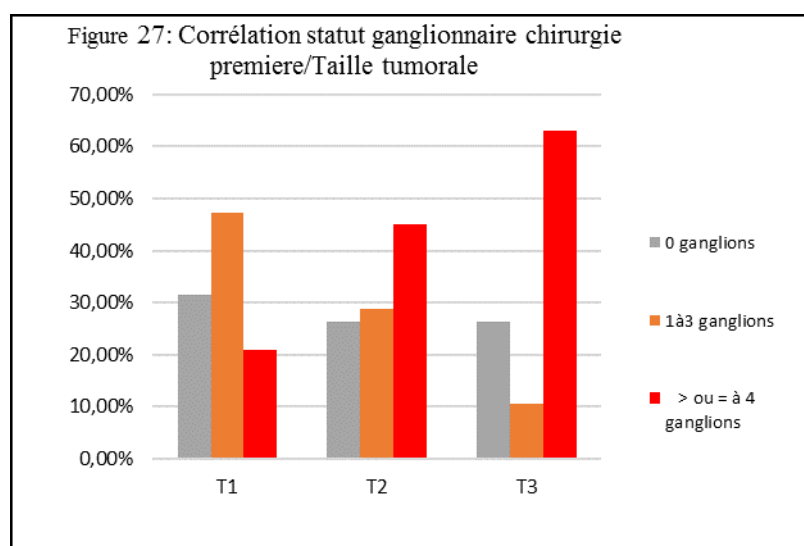
T2 présente 74% de N+ dont 45% avec plus de 4 ganglions envahis.

T3 présente 74% de N+ avec 63,2% de plus de 4 ganglions envahis

Le nombre de ganglions envahis est significativement corrélé à la taille de la tumeur ($p < 0,00001$; $\text{Chi}^2 = 51,28$). (Tableau 27 et Figure 27).

Taille Tumorale	Nombre de ganglions envahis			Total
	N0	N1= 1 à 3	> ou = à 4 ganglions	
T1	6 (31,6%)	9 (47,4%)	4 (21%)	19 (100%)
T2	21 (26,3%)	23 (28,8%)	36 (45%)	80 (100%)
T3	5 (26,3%)	2 (10,5%)	12 (63,2%)	19 (100%)
Total	32 (27%)	34 (29%)	52 (44%)	118 (100%)

Tableau 27 : Statut ganglionnaire /taille tumorale : chirurgie première.





c. Corrélation statut ganglionnaire et le grade SBR

Le grade SBR I est faible.

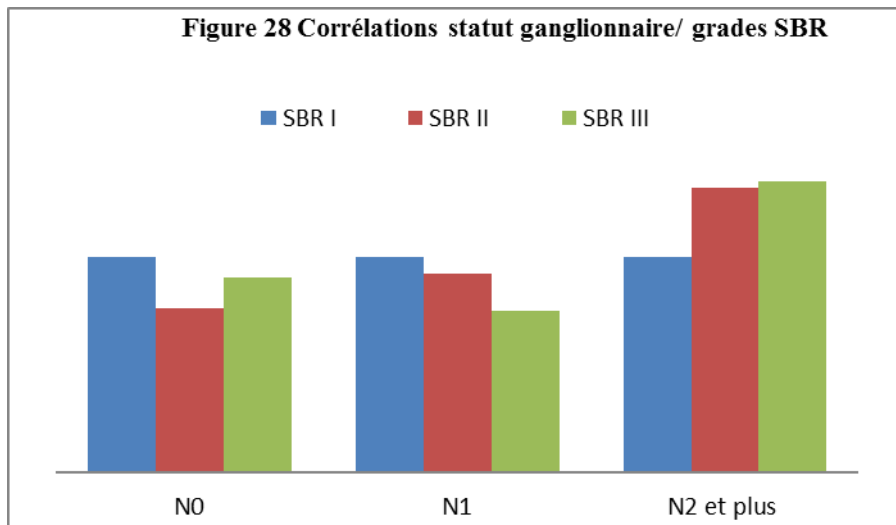
Pour les tumeurs de grade SBR II : l'envahissement ganglionnaire est fréquent : N0=25% ; N1=30,7%, N2= 44%.

Pour les tumeurs de grade SBR III : L'envahissement ganglionnaire est plus important avec : 30% de N0 ; 25% de N1 et 45% N2.

L'envahissement ganglionnaire est fréquent dans les groupes SBR II et SBR III cependant les résultats ne sont pas significatifs et p=0,60. (Tableau 28 et Figure 28).

GRADES SBR	GANGLIONS ENVAHIS			TOTAL
	N0	N1	> ou = à 4 ganglions	
I	1	1	1	
%	33,3	33,3	33,3	100%
II	19	23	33	
%	25,3	30,7	44	100%
III	12	10	18	
%	30	25	45	100%

Tableau 28 Corrélation statut ganglionnaire et le grade SBR





3.2. REPONSE A LA CHIMIOETHERAPIE NEOADJUVANTE :

a. Selon les tranches d'âge :

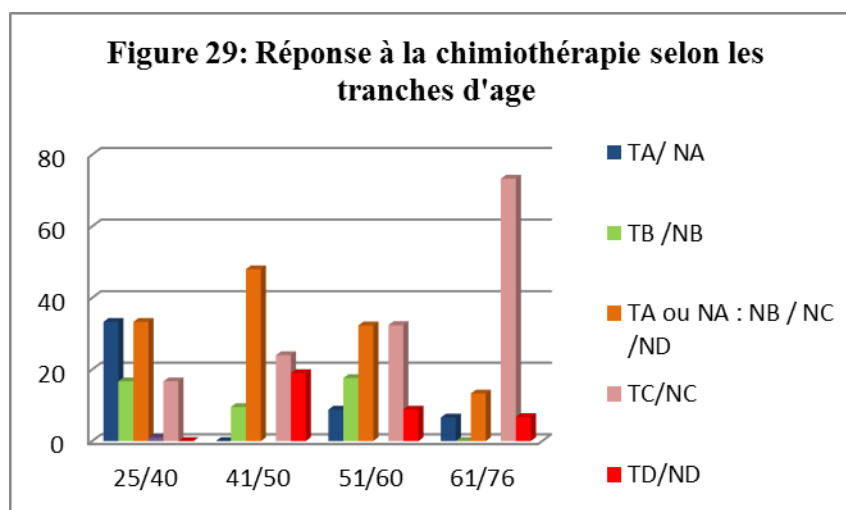
La réponse totale à la chimiothérapie (TA/NA) retrouvée dans 9,7% des cas dont 50% appartient à la première tranche, 10 patientes soit 12% avec plus de 50% de bonne réponse (TB/NB).

Pour soixante-quatre patientes (78%) la réponse était médiocre ou nulle représentée en grande partie par les tranches d'âge de plus de 41 ans.

(Tableau 29 et Figure 29).

Tranches d'âge	TA/NA	TB/NB	TA : NB / NC /ND	NA : TB /TC /TD	TC/NC	TD/ND	TOTAL
25/40	4	2	3	1	2	0	12
%	33,3	16,7	25	8,3	16,7	0	100
41/50	0	2	5	5	5	4	21
%	0	9,5	24	24	24	19	100
51/60	3	6	8	3	11	3	34
%	8,8	17,6	23,5	8,8	32,4	8,8	100
61/76	1	0	2	0	11	1	15
%	6,6	0	13,3	0	73,3	6,7	100
TOTAL	8	10	18	9	29	8	82
%	4	12,2	22	11	35,4	9,8	100

Tableau 29 Réponse à la chimiothérapie selon les tranches d'âge



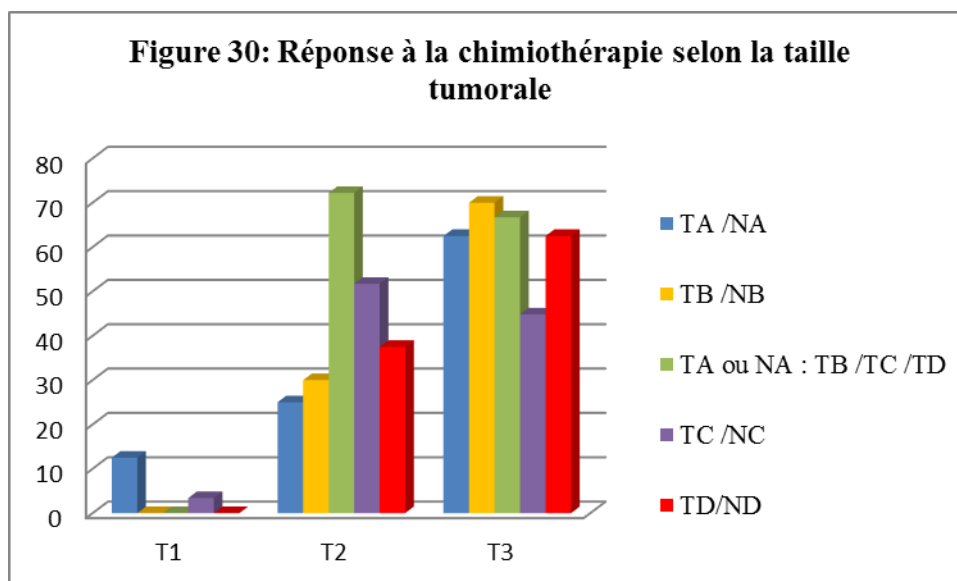
**b. Corrélations selon la taille tumorale :**

Pour les tumeurs de taille T2 et T3, la réponse à la chimiothérapie est médiocre voire nulle : 94% et 89% des cas respectivement.

(Tableau 30 et Figure 30).

TAILLE TUMORALE	TA /NA	TB /NB	TA ou NA : TB /TC /TD	TC /NC	TD/ND
T1	1	0	0	1	0
%	12,5	0	0	3,4	0
T2	2	3	17	15	3
%	25	30	72,2	51,7	37,5
T3	5	7	18	13	5
%	62,5	70	66,7	44,8	62,5
TOTAL	8	10	27	29	8
%	100	100	100	100	100

Tableau 30 Réponse à la chimiothérapie selon la taille tumorale





4. CORRELATION : SOUS-GROUPES MOLECULAIRES ET LES FACTEURS PRONOSTICS

4.1. CORRELATIONS CLASSES MOLECULAIRES SELON LES MOYENNES D'AGE :

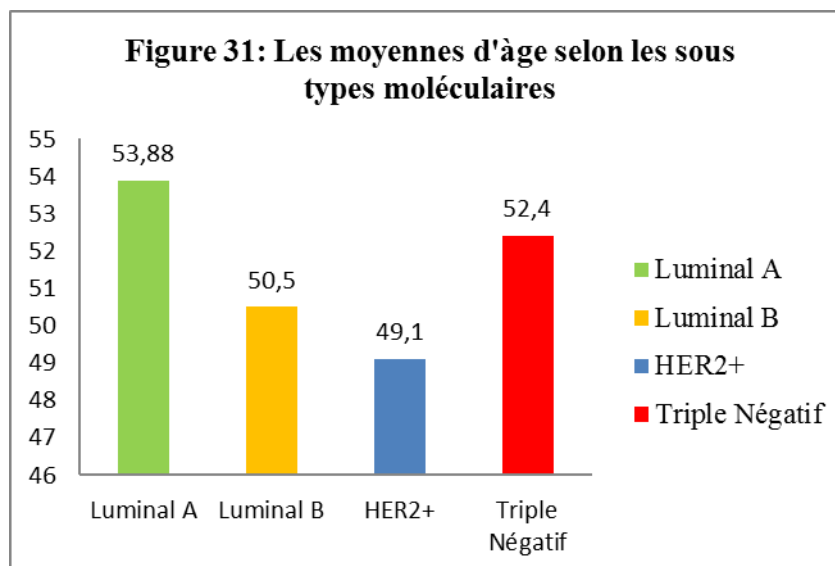
Les sous types moléculaires présentent une différence significative selon l'âge avec $\chi^2 = 344,46$ et un $p < 0,00001$.

Les patientes du sous type Her-2 et du sous type triple négatif sont les plus jeunes avec une moyenne d'âge respectivement de 49,1 et 50,5 ans en comparaison avec les patientes du sous type luminal A chez qui la moyenne d'âge se situe à 53,88 ans.

(Tableau 31 et Figure 31).

Sous type moléculaire	Luminal A	Luminal B	HER 2	Triple négatif
Nombre	87	28	30	55
Age moyen (an)	53,88	50,5	49,1	52,4

Tableau 31 l'âge moyen des différents sous types moléculaires





4.2. CORRELATIONS CLASSES MOLECULAIRES SELON LES TRANCHES D'AGE :

Les sous types moléculaires présentent une différence selon l'âge du diagnostic, $p < 0,00001$. Les patientes du sous type basal étaient plus jeunes avec 31,3% pour la tranche d'âge 25 à 40ans.

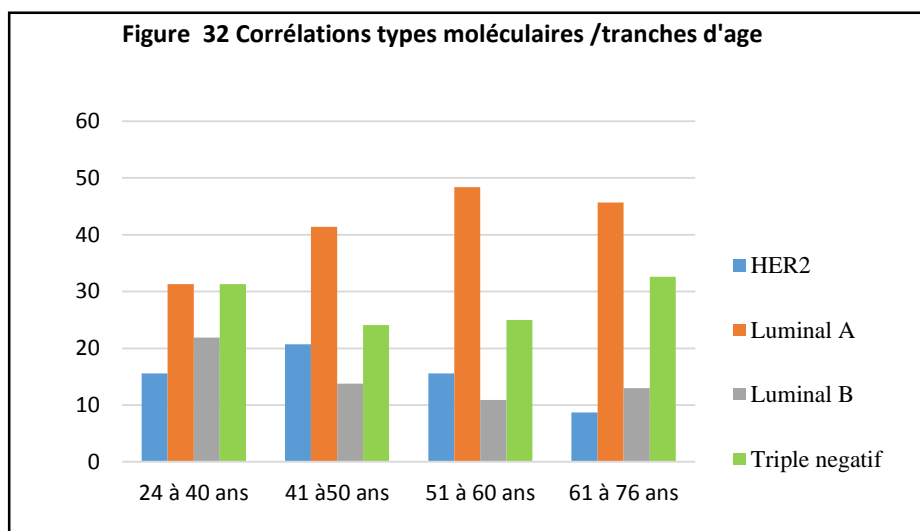
Les patientes du groupe Luminal A étaient les plus âgées pour: 41% pour la deuxième tranche, 50% pour la troisième tranche et 45% pour les patientes de 60 à 76 ans.

Le groupe Luminal B on retrouve : 22% ; 13,8% ; 11% et 13% respectivement pour la première, deuxième, troisième, et quatrième tranche d'âge.

Le groupe HER2 : représente 15,6% dans la tranche d'âge 25 à 40 ans ; 20,7% dans la deuxième tranche ; 14% dans la troisième tranche et 8,7% pour la tranche 61 à 76%.(Tableau et Figure 32).

Tranches d'âge/an	Classes moléculaires				Total	
	HER2	Luminal A	Luminal B	Triple Négatif		
25/40 (%)	5 15,6%	10 31,3%	7 21,9%	10 31,3%	32 100	
41/50 (%)	12 20,7%	24 41,4%	8 13,8%	14 24,1%	58 100	
51/60 (%)	9 14,1%	32 50%	7 10,9%	16 25%	64 100	
61/76 (%)	4 8,7%	21 45,7%	6 13%	15 32,6%	46 100	
Total	30	31	87	86	28	28
%	14,9%	15,5%	43,3%	43%	14%	14%
					55	55
					27,5%	27,5%
					200	100%

Tableau 32 Corrélations classes moléculaires selon les tranches d'âge





4.3. CORRELATIONS CLASSES MOLECULAIRES SELON LA TAILLE TUMORALE.

Les sous types moléculaires présentent une différence significative selon la taille tumorale (Chi 2= 212,30 et p<0,00001).

50% des tumeurs T3 sont du sous type triple négatif et 20,4% sont des T2.

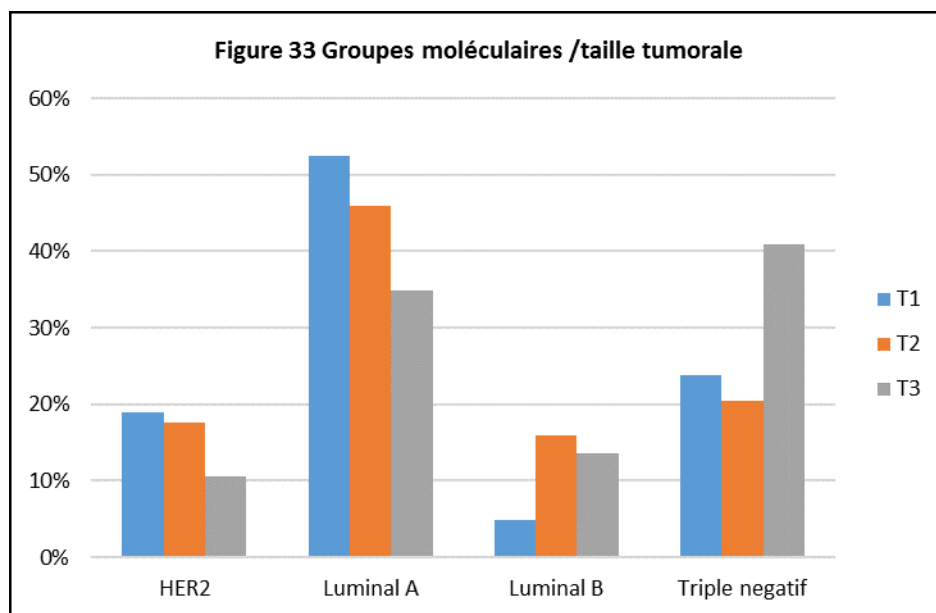
Le sous type Luminal A présente : 52,4% de T1 ; 46,9% de T2 et 34,8 % de T3.

Le sous type HER2 : 22,5% des patientes présentent un T3 et 64,5% sont T2.

(Tableau 33et Figure 33).

Taille Tumeur	Classes moléculaires				Total
	HER2	Luminal A	Luminal B	Triple négatif	
T1	4	11	1	5	21
%	(19%)	(52,4%)	(4,8%)	(23,8%)	(100%)
T2	19	53	18	23	113
%	(16,8%)	(46,9%)	(15,9%)	(20,4%)	(100%)
T3	7	23	9	27	66
%	(10,6%)	(34,8%)	(13,6%)	(50%)	(100%)
TOTAL	30	87	28	55	200
	(14,9%)	(43,3%)	(14%)	(27,4%)	(100%)

Tableau 33 variations de la taille tumorale en fonction des sous types moléculaires





4.4. CORRELATIONS CLASSES MOLECULAIRES SELON LES GRADES SBR.

Les sous types moléculaires présentent une différence significative selon le grade SBR (p<0,00001).

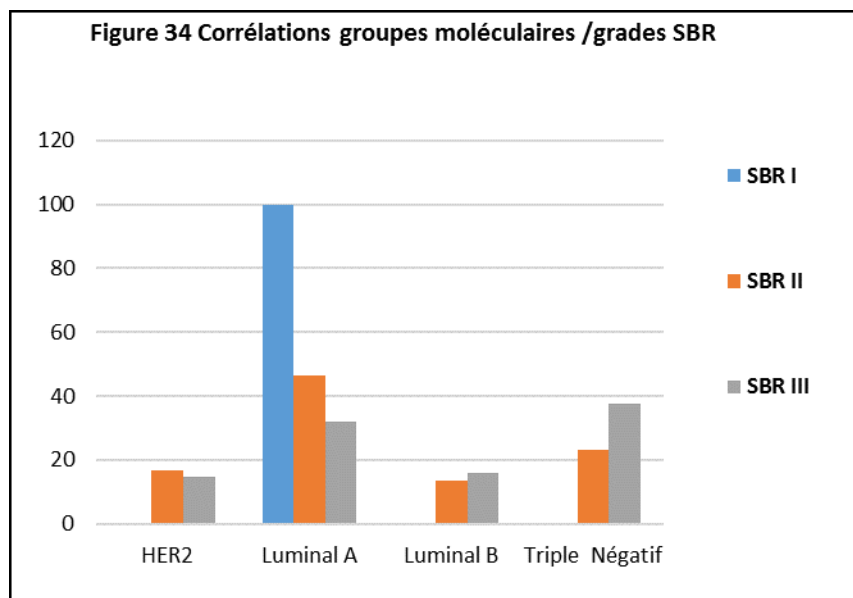
Les tumeurs triples négatives se caractérisent par le grade histologique le plus haut 37,7% de grade SBR III ; ce dernier est de 31,9% dans le luminal A et 15% pour le luminal B et HER2.

Les Tumeurs lumineales A : toutes les tumeurs SBR I ; 47,2% des SBR II ; et 31% des SBR III.

Parmi Le groupe HER2 :32,2 % des SBR III et 67,7% des SBR II. (Tableau 34et Figure 34).

GRADE S SBR	CLASSES MOLECULAIRES				TOTAL
	HER2	Luminal A	Luminal B	Triple Négatif	
SBR I %	0 (0%)	6 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)
SBR II %	20 (16%)	59 (47,2%)	17 (13,6%)	29 (23,2%)	125 (100%)
SBR III %	10 (14,5%)	22 (31,9%)	11 (15,9%)	26 (37,7%)	69 (100%)
TOTAL %	30 (15%)	87 (43,3%)	28 (14%)	55 (27,4%)	200 (100%)

Tableau 34 Corrélations classes moléculaires / grades SBR





4.5. CORRELATION SELON LA PRESENCE D'EMBOLES VASCULAIRES :

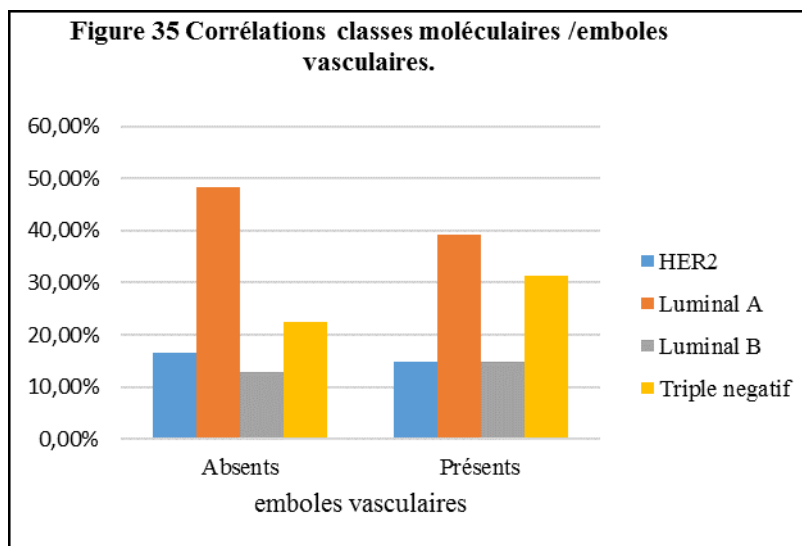
Les embolies vasculaires sont présents dans 65,5% des tumeurs du groupe triple négatif ; 60,7% des tumeurs luminal B et 55% du groupe HER2 et 52% des tumeurs luminal A.

(Chi 2 =203,75 et p<0,00001).

(Tableau 35et Figure 35)

EMBOLES VASCULAIRES	CLASSES MOLECULAIRES				TOTAL
	HER2	Luminal A	Luminal B	Triple négatif	
ABSENTS	13	42	11	19	85
%	43,3%	48,27%	39,3%	34,5%	42,5%
PRESENTS	17	45	17	36	115
%	56,7%	51,7%	60,7%	65,5%	57,5%
TOTAL	30	87	28	55	200
%	100%	100%	100%	100%	100%

Tableau 35 CORRELATION : EMBOLES VASCULAIRES SELON LES CLASSES MOLECULAIRES.





4.6. CORRELATIONS STATUT GANGLIONNAIRE SELON LES CLASSES MOLECULAIRES

a. Statut ganglionnaire et Chirurgie première

L'envahissement ganglionnaire est fréquent dans toutes les classes moléculaires.

Le sous-groupe Luminal B : avec 88,3% d'envahissement ganglionnaire.

Le sous-groupe Luminal A : 73% d'envahissement ganglionnaire.

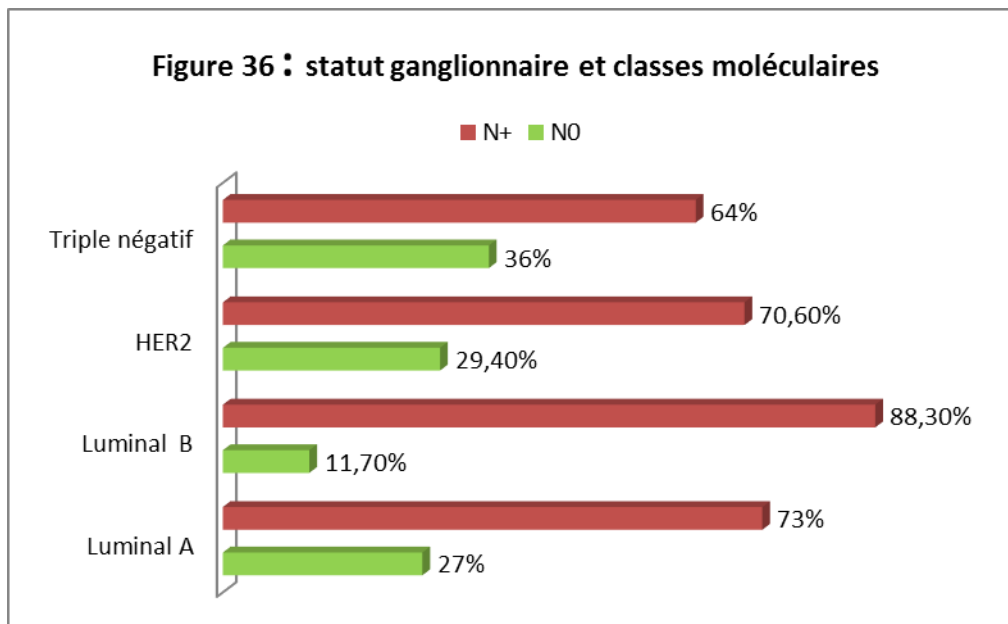
Les tumeurs de phénotype HER2 70,6% présentent un envahissement ganglionnaire.

Le sous-groupe triple négatif avec 64% d'envahissement ganglionnaire.

Chi 2=17,47 et p =0, 355. (Tableau 36et Figure 36)

Statut ganglionnaire	Classes moléculaires				Total
	Luminal A	Luminal B	HER2	Triple négatif	
N0	16 (27%)	2 (11,7%)	5 (29,4%)	9 (36%)	32
N+	43 (73%)	15 (88,3%)	12 (70,6%)	16 (64%)	86
Total	59 (100%)	17 (100%)	17 (100%)	25 (100%)	118

Tableau 36 Statut ganglionnaire selon les classes S moléculaires





b. Réponse lymphatique à la chimiothérapie selon les classes moléculaires:

La réponse complète à la chimiothérapie néoadjuvante est retrouvée seulement dans 23% des cas, avec un meilleur résultat 26,6% pour le sous type triple négatif, 26% pour le luminal A, 21,4% pour HER2,

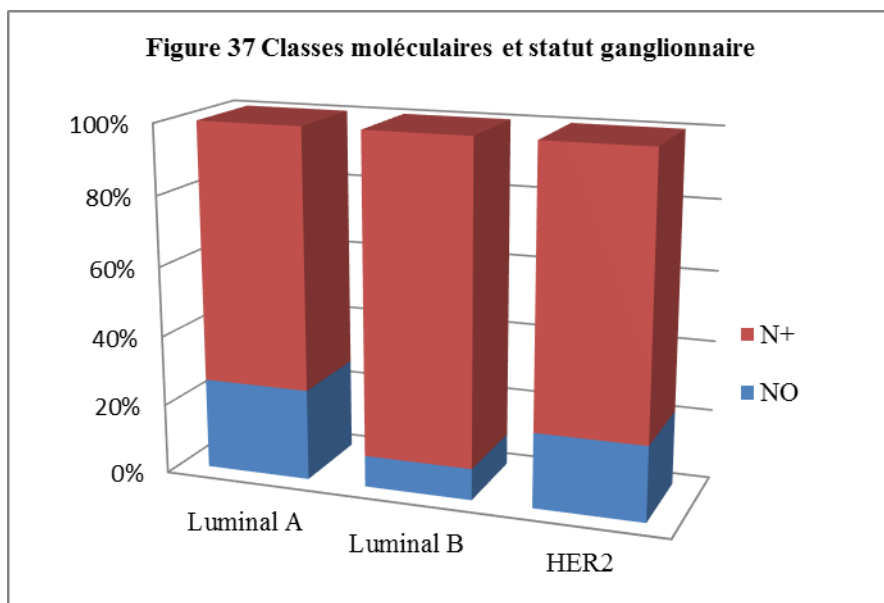
Dans le sous type Luminal B on retrouve la plus mauvaise réponse avec 91% de résidu lymphatique.

La différence entre les classes moléculaires n'est pas significative $\chi^2=18,52$ et $p=0,29$.

(Tableau 37 et Figure 37)

Réponse lymphatique	Classes moléculaires				Total
	Luminal A	Luminal B	HER2	Triple négatif	
N0	7 26%	1 9%	3 21,4%	8 26,6%	19 (23%)
N+	21 74%	10 91%	10 78,5%	22 73,33%	6 77%
Total	28 (100%)	11 (100%)	13 (100%)	30 (100%)	82 (100%)

Tableau 37 Réponse lymphatique à la chimiothérapie selon les classes moléculaires





c. Classification de SATTALOF selon les classes moléculaires :

La réponse totale TANA obtenue chez seulement 8 patientes (9,75%), dans les classes Luminal A : 50% et Triple négatif 50%.

La réponse partielle TBNB (effet thérapeutique plus de 50%) retrouvée chez 10 patientes (12,2%), répartis à des taux égales entre différentes classes moléculaires.

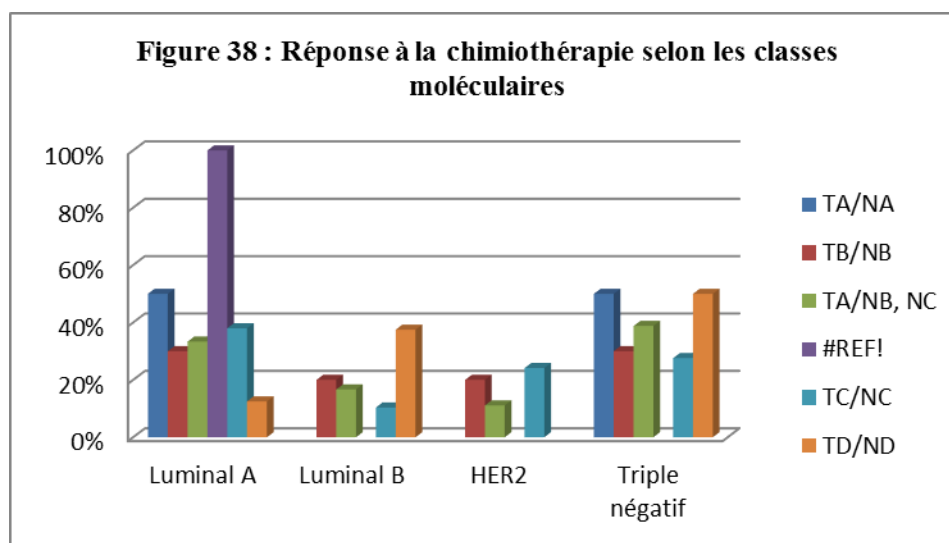
56 patientes (68,3%) présentent une résistance à la chimiothérapie avec un effet thérapeutique de moins de 50% plus marquée dans les sous type luminal A et triple négatif.

78,5% des patientes HER2 présentent une réponse médiocre à la chimiothérapie.

p=0,43 (Tableau et Figure 38).

Classes moléculaires	TA/NA	TB/NB	TA/NB, NC	NA/TB, TC	TC/NC	TD/ND
Luminal A	4 (50%)	3 (30%)	6 (33,33%)	3 (33,33%)	11 (38%)	1 (12,5%)
Luminal B	0	2 (20%)	3 (16,66%)	0	3 (10,34%)	3 (37,5%)
HER2	0	2 (20%)	2 (11,11%)	2 (22,22%)	7 (24,13%)	0
Triple négatif	4 (50%)	3 (30%)	7 (38,8%)	4 (44,44%)	8 (27,58%)	4 (50%)
Total	8 (100%)	10 (100%)	18 (100%)	9 (100%)	29 (100%)	88 (100%)

Tableau 38 Corrélation classification de SATTALOF selon les classes moléculaires.





4.7. CORRELATIONS SELON LA PRESENCE DE METASTASES A DISTANCE :

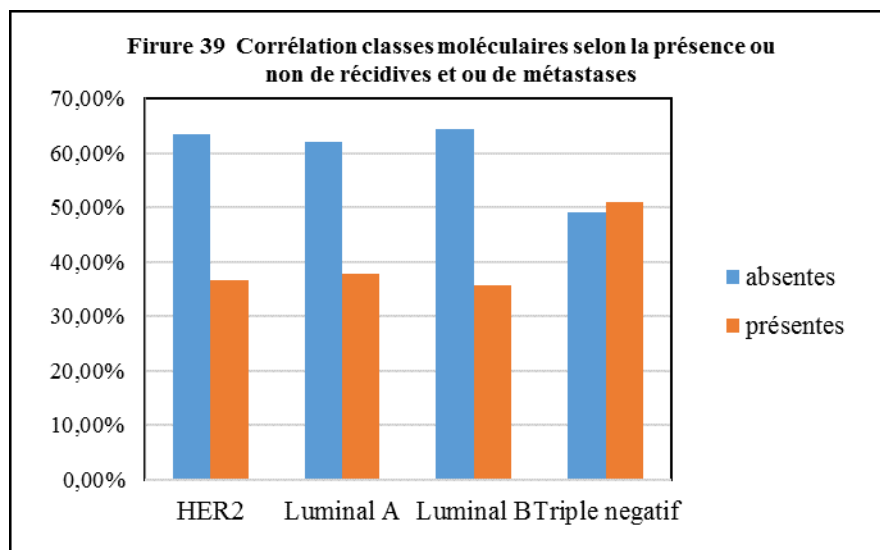
Le sous type triple négatif est fortement associé à la présence de métastases : **51%**, suivi du sous types Her-2 : **37%**, et le Luminal A : **37%** et le Luminal B : **35%**.

Cette différence est significative. **Chi-deux=204,1497** et $p < 0,00001$.

(Tableau 39 et Figure 39)

Récidives et/ou Métastases	Classes moléculaires				TOTAL
	HER2	Luminal A	Luminal B	Triple Négatif	
Présentes	11 (36,7%)	33 (37,9%)	10 (35,7%)	28 (50,9%)	82 (41%)
Absentes	19 (63,3%)	54 (62,1%)	18 (64,3%)	27 (49,1%)	118 (59%)
Total	30 (100%)	87 (100%)	28 (100%)	55 (100%)	200 (100%)

Tableau 39 Corrélation récidives ou métastases selon les classes moléculaires.





4.8. PREVALENCE DES SOUS TYPES MOLECULAIRES ET LEURS CARACTERISTIQUES TABLEAU IV

Caractéristiques	Les sous types moléculaires					P – valeur *
	Total	Luminal A	Luminal B	HER2+	Triple négatif	
Nombres de cas(%)	200 (100%)	87 (43,5%)	28 (14%)	30 (15%)	55 (27,5%)	
Age médian		53,88	50,53	49,1	52,4	
Groupes d'âge						
< ou = à 55 ans	109 (54,5%)	39 (45%)	19 (68%)	21 (70%)	30 (54,5%)	P<0,0000 1.
Plus de 55ans	91 (45,5%)	48 (55%)	9 (32%)	9 (30%)	20 (36,5%)	
Taille de la tumeur						
< ou = à 2m	21 (10,5%)	11 (12,64%)	1 (3,57%)	4 (13,33%)	5 (9,1%)	P<0,0000 1
Sup à 2cm	179 (89,5%)	76 (87,3%)	27 (96,4%)	26 (86,66%)	50 (90,9%)	
Type histologique						
CCI	185 (92,5%)	78 (89,7%)	26 (93%)	30 (100%)	51 (92,7%)	P<0,0000 1
CLI	10 (5%)	6 (6,9%)	2 (7%)	0	2 (3,6%)	



IV. ANALYSE DES RESULTATS

C Mixte	5 (2,5%)	3 (3,4%)	0	0	2 (3,6%)	
Grades SBR						
SBR I	6 (3%)	6 (6,9%)	0	0	0	P<0,0000 1
SBR II	125 (62,5%)	59 (67,8%)	17 (60,7%)	20 (66,6%)	29 (52,73%)	
SBR III	69 (34,5%)	2 (25,2%)	11 (39,2%)	10 (33,3%)	26 (47,2%)	
Emboles vasculaires						
Négative	85 (42,5%)	42 (48,27%)	11 (39,3%)	13 (43,3%)	19 (34,5%)	P<0,0000 1
Positive	115 (57%)	45 (51,7%)	17 (60,7%)	17 (56,6%)	36 (65,4%)	
Chimio adjuvante	118 (100%)	59 (67,8%)	17 (60,7%)	17 (56,6%)	25 (45,4%)	
N0	32 (27%)	16 (27%)	2 (11,7%)	5 (29,4%)	9 (36%)	p =0, 355
N+	86 (73%)	43 (73%)	15 (88,3%)	12 (70,6%)	16 (64%)	
Chimio- néoadjuvante	82 (100%)	28 (32,2%)	11 (39,3%)	13 (43,3%)	30 (54,54%)	



IV. ANALYSE DES RESULTATS

N0	19 (23,2%)	7 (26%)	1 (9%)	3 (21,4%)	8 (26,6%)	p=0,29.
N+	63 (76,8%)	21 (74%)	10 (91%)	10 (78,5%)	22 (73,3%)	
Récidives/ métastases						
M+	82 (41%)	33 (37,9%)	10 (35,7%)	11 (36,7%)	28 (51%)	P<0,0000 1
M-	118 (59%)	54 (62%)	18 (64,3%)	19 (63,3%)	27 (49%)	



5. CORRELATIONS DES RECIDIVES ET METASTASES AVEC DIFFERENTS FACTEURS PRONOSTIC.

5.1. Corrélations selon la taille tumorale

Le taux de récidives et ou métastases est de 19% pour T1, 35% pour T2 et 57,6% pour T3.

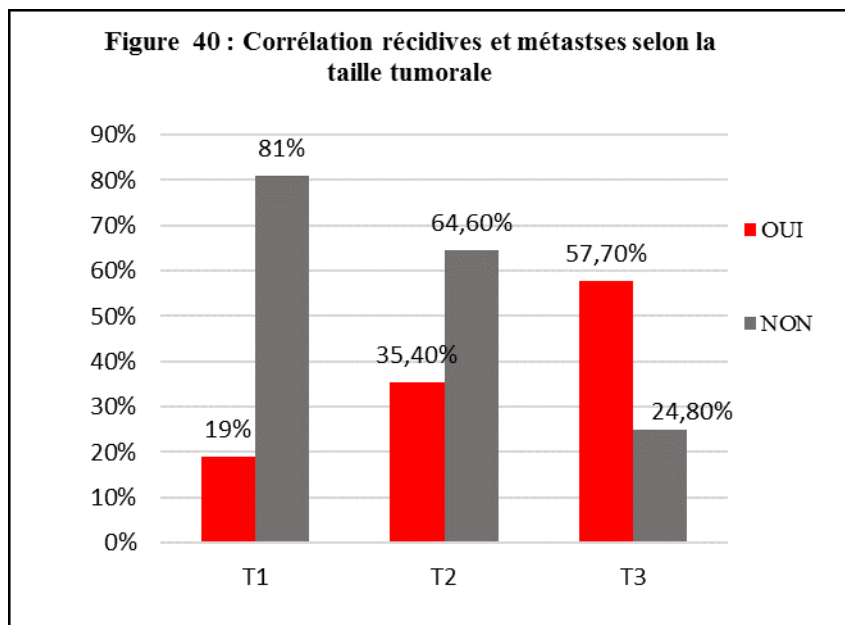
Il existe une corrélation significative entre la survenue de récidives et/ou de métastases et la taille de la tumeur.

Plus la taille de la tumeur est grande plus le taux de récidives ou de métastases est élevé.

P < ou = 0,0014. (Tableau 40 et Figure 40)

Taille tumorale	Pas de récidive et/ou métastases	Présence de récidive et/ou de métastases	Total
T1	17 (81%)	4 (19%)	21 (100%)
T2	73 (64,6%)	40 (35,4%)	113 (100%)
T3	28 (42,4%)	38 (57,6%)	66 (100%)
Total	118 (59%)	82 (41%)	200 (100%)

Tableau 40 : Corrélacion récidive et/ou métastases selon la taille tumorale





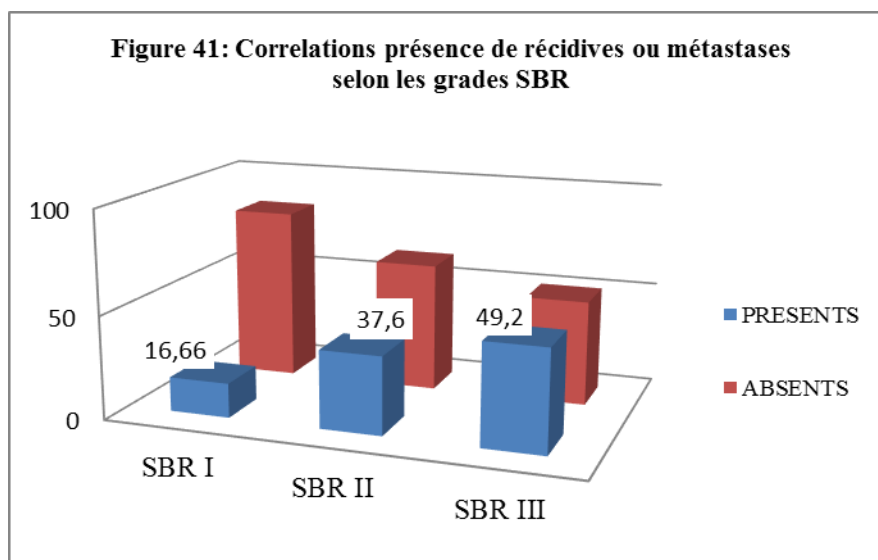
5.2. Corrélation selon le grade SBR

Le nombre de récurrences ou de métastases augmente avec le grade SBR. Ce taux est de 16% pour SBR I, 37% SBR II, il atteint 49,3% pour le grade III. ($\chi^2=205,03$ $P<0,00001$).

(Tableau 41 et Figure 41)

Grades SBR	Absence de récurrence et/ou de métastases	Présence de récurrences et/ou de métastases	Total
SBR I	5 (83,3%)	1 (16,7%)	6 (100%)
SBR II	78 (62,4%)	47 (37,6%)	125 (100%)
SBR III	35 (50,7%)	34 (49,3%)	69 (100%)
Total	118	82	200

Tableau 41 : Répartition des récurrences et métastases selon le grade SBR





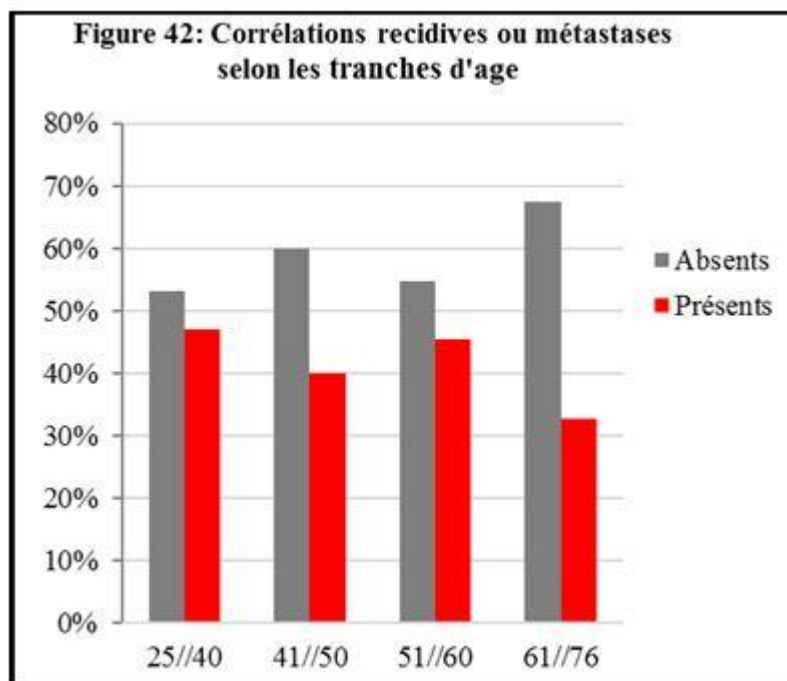
5.3. Corrélation selon les tranches d'âge.

Le taux de récurrences et/ou de métastases est inversement proportionnel à l'âge, ce taux est de 32 % pour la tranche d'âge 61-76 ans, il augmente pour atteindre 47% pour la tranche d'âge 25-40 ans.

Chi2=203,34 et $p < 0,00001$. (Tableau 42 et Figure 42).

Tranches d'âge	Absence de récurrences et/ou de métastases	Présence de récurrences et/ou de métastases	Total
25/40 ans	17 (53%)	15 (47%)	32 (100%)
41/50 ans	35 (60%)	23 (40%)	58 (100%)
51/60 ans	35 (54,7%)	29 (45,3%)	64 (100%)
61/76 ans	31 (67,4%)	15 (32,6%)	46 (100%)
Total	118	82	200

Tableau 42 : Corrélation récurrences et/ou métastases selon les tranches d'âge





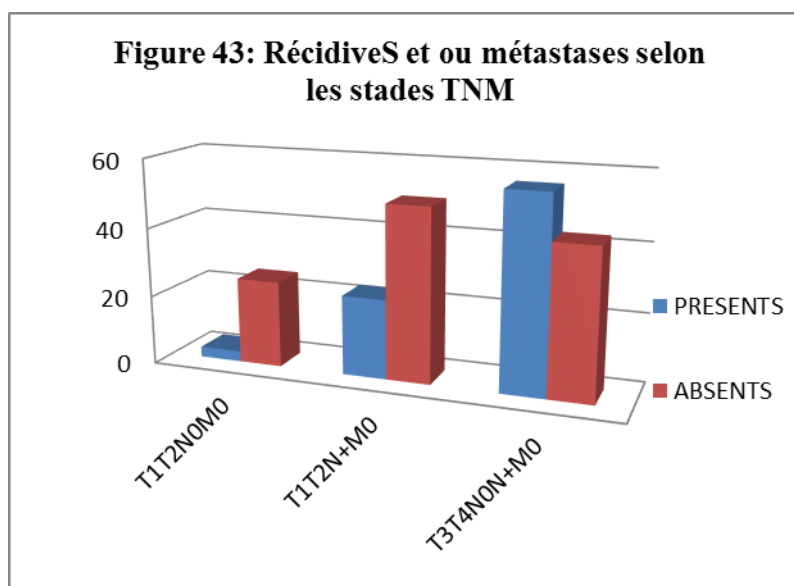
5.4. Corrélation selon la classification TNM :

La classification TNM, est un facteur pronostic important, car le taux de récurrence et/ou de métastases est de 14% pour les T1, T2, N0, il est de 30% pour les mêmes stades avec envahissement ganglionnaire(N1) et de 56,5% en cas de T3, T4, N1.

Chi –deux =222,44 et $p < 0,00001$. (Tableau 43 et Figure 43)

Récidives ou métastases	CLASSIFICATION T, N, M			TOTAL
	T1, T2, N0, M0	T1, T2, N1, M0	T3, T4, N0, N1, M0	
ABSENTS	25 (89,2%)	50 (68,4%)	43 (43,4%)	118
PRESENTS	3 (10,8%)	23 (31,5%)	56 (56,5%)	82
TOTAL	28	73	99	200

Tableau : 43 taux de récurrences et ou métastases selon les classes TNM





5.5. Récidives et/ou métastases selon le statut ganglionnaire

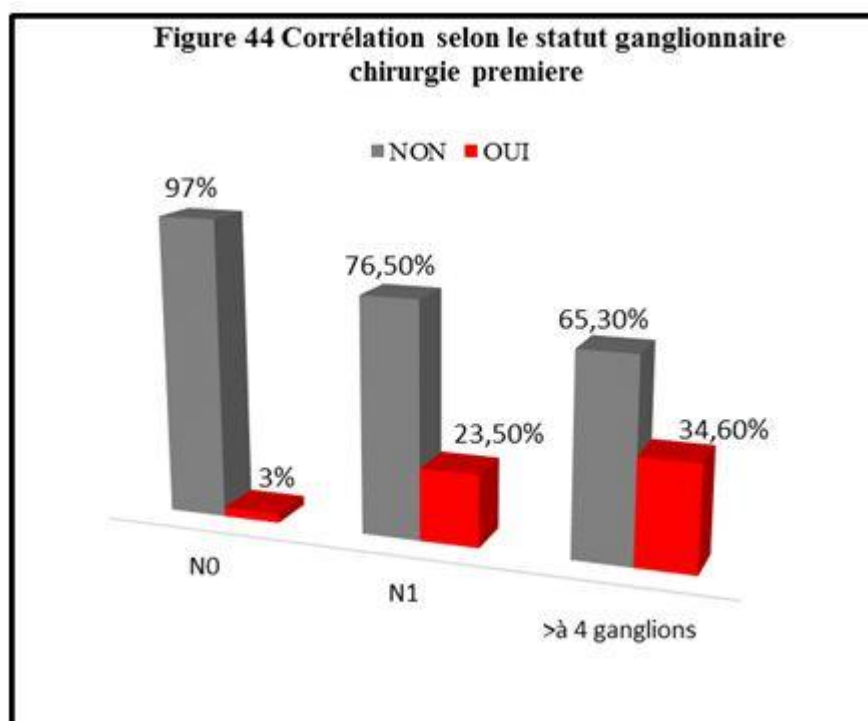
a. Chirurgie première

Le taux de récidives et/ou de métastases augmente significativement avec le nombre de ganglions envahis, ce taux est de 3% en absence d'envahissement ganglionnaire, de 23% en cas de N1 (1 à 3 ganglions envahis) ; et de 34% en cas d'envahissement de plus de 3 ganglions ($P < 0,00001$).

(Tableau 44 et Figure 44)

Récidive ou Métastases	Statut Ganglionnaire			Total
	N0	N1	N2, N3	
Absents	31 (97%)	26 (76,5%)	34 (65,3%)	91
Présents	1 (3%)	8 (23,5%)	18 (34,6%)	27
Total	32	34	52	118

Tableau 44 : Récidives et/ou métastases et statut ganglionnaire (chirurgie première).





b. Corrélations après chimiothérapie néo adjuvante :

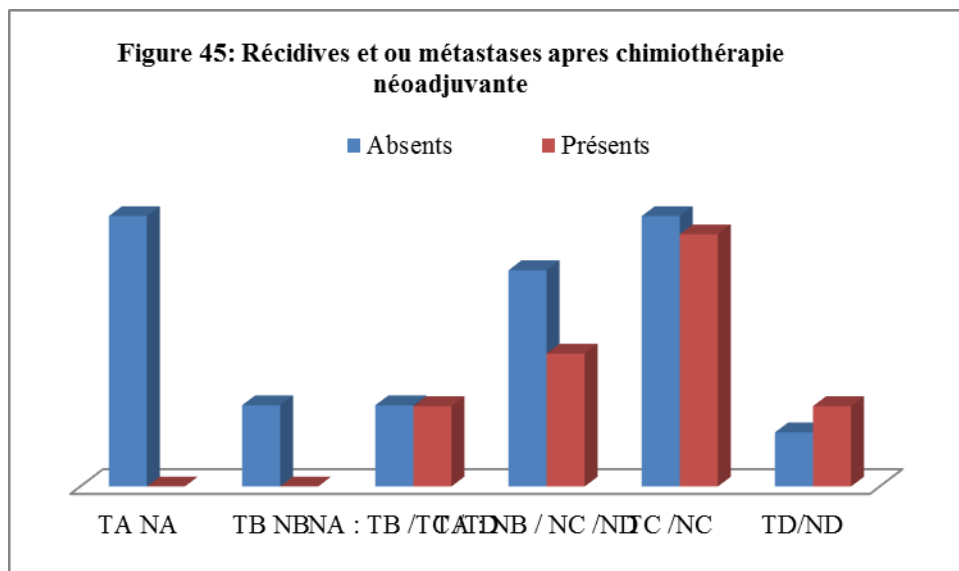
55 patientes (67%) avaient présenté une récurrence et/ou une métastase dont :

12,7% après réponse totale TANA ; 12,7% après réponse TBNB (plus de 50%), 63% après réponse moins de 50% et 11% en absence de réponse à la chimiothérapie.

p< 0,00001. (Tableau 45 et Figure 45)

Récidives et ou métastases	TA NA	TB NB	NA : TB /TC /TD	TA : NB /NC /ND	TC /NC	TD/ND	Total
Absents	1	3	3	8	10	2	27
%	3,7%	11,1%	11,1%	29,6%	37%	7,4%	100%
Présents	7	7	6	10	19	6	55
%	12,7%	12,7%	11%	18,2%	34,5%	11%	100%
Total	8	10	9	18	29	8	82

Tableau 45 : Récidives et ou métastases après chimiothérapie néoadjuvante.





5.6. Corrélations selon la classification moléculaire

La survenue de récidives et/ou de métastases est de :

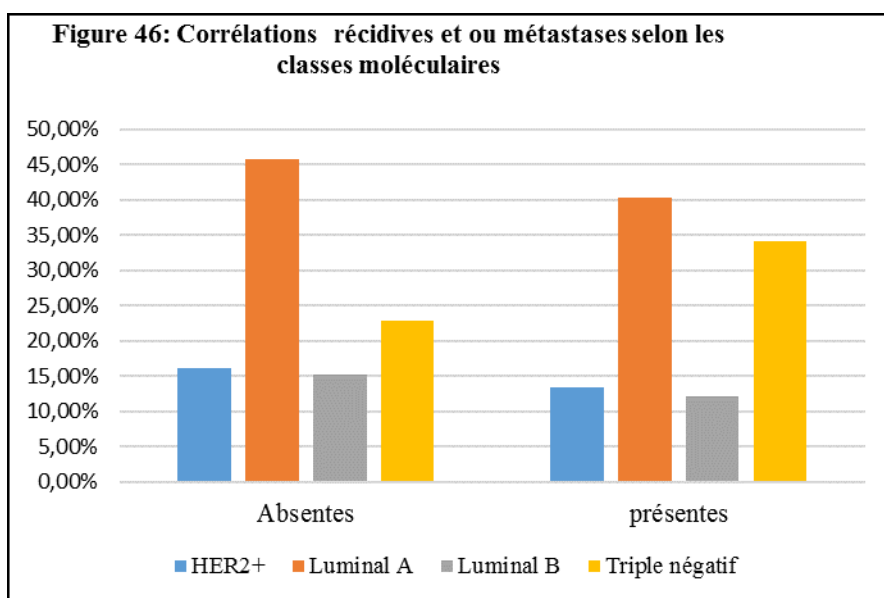
35% et 37% pour les groupes moléculaires Luminal A, et Luminal B.

36,7% de récidives pour l'HER2 et 50% de récidives pour le groupe triple négatif.

chi-deux =204,14 et $p < 0,00001$. (Tableau 46 et Figure 46)

Récidives et ou métastases	Classes moléculaires				Total
	HER2	Luminal A	Luminal B	Triple négatif	
Absents	19 (63,3%)	54 (62,1%)	18 (64,3%)	27 (49%)	118
Présents	11 (36,7%)	33 (37,9%)	10 (35,7%)	28 (51%)	82
Total	30	87	28	55	200

Tableau 46 : corrélations des récidives et ou métastases selon les classes moléculaires.





5.7. Tableau V: Répartition des rechutes locorégionales et métastatiques des patientes en fonction des facteurs pronostiques et thérapeutiques.

Facteurs pronostiques		Rechutes n=22	locorégionales	Rechutes métastatiques n=73
Taille tumorale	T1 < ou =20mm	4,5%		4,2%
	2<T2<ou = à 50mm	50%		50,7%
	T3> 50mm	45,5%		45,2%
Grades SBR	SBRI	4,5%		0%
	SBR II	50%		56%
	SBR III	45,5%		44%
Statut Ganglionnaire	Statut ganglionnaire (chirurgie première)	N0	0%	1,3%
		N+	22,7%	34,24%
	Réponse lymphatique à la chimiothérapie	N0	18,2	15%
		N+	59%	49,3%
Emboles vasculaires	Oui	77%		61,64%
	Non	23%		38,35%
Expression HER2	Oui	23%		24,65%
	Non	77%		75,3%
Sous types moléculaires	Luminal A	45%		38,35%
	Luminal B	4,5%		12,3%
	HER2	18,8%		13,7%
	Triple négatif	31,8%		35,6%



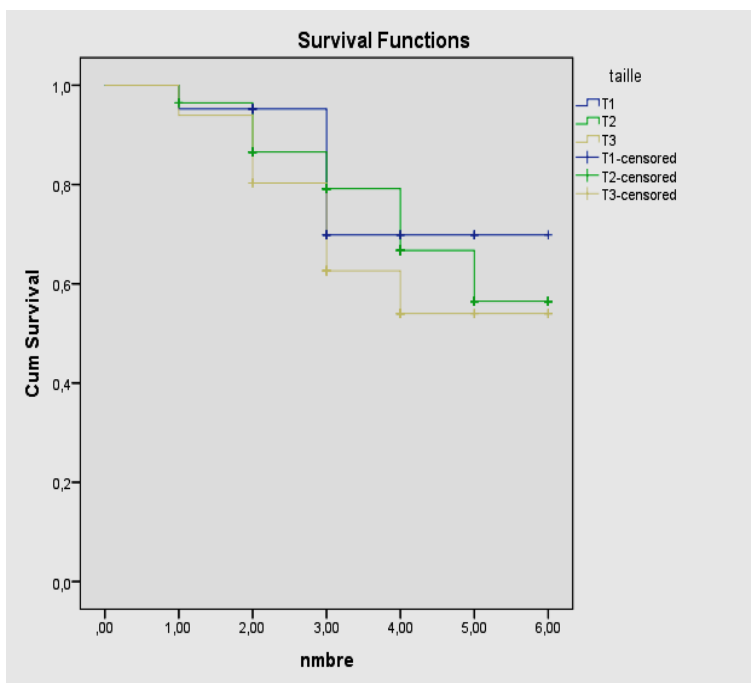
6. ANALYSE DE LA SURVIE EN FONCTION DES FACTEURS PRONOSTICS

6.1. SURVIE SELON LA TAILLE TUMORALE

La survie à 5 ans varie en fonction de la taille de la tumeur.

76,2% pour T1 ; 70,8% pour T2 et 57,6% pour T3.

Taille	Nombre total	Nombre d'évènements	Censuré	
			Nombre	%
T1	21	5	16	76,2%
T2	113	33	80	70,8%
T3	66	28	38	57,6%
Total	200	66	134	67,0%



CANCER DU SEIN : FACTEURS PRONOSTICS A PROPOS DE 200 CAS.

Courbe de survie en fonction de la taille de la tumeur selon Kaplan Meier).

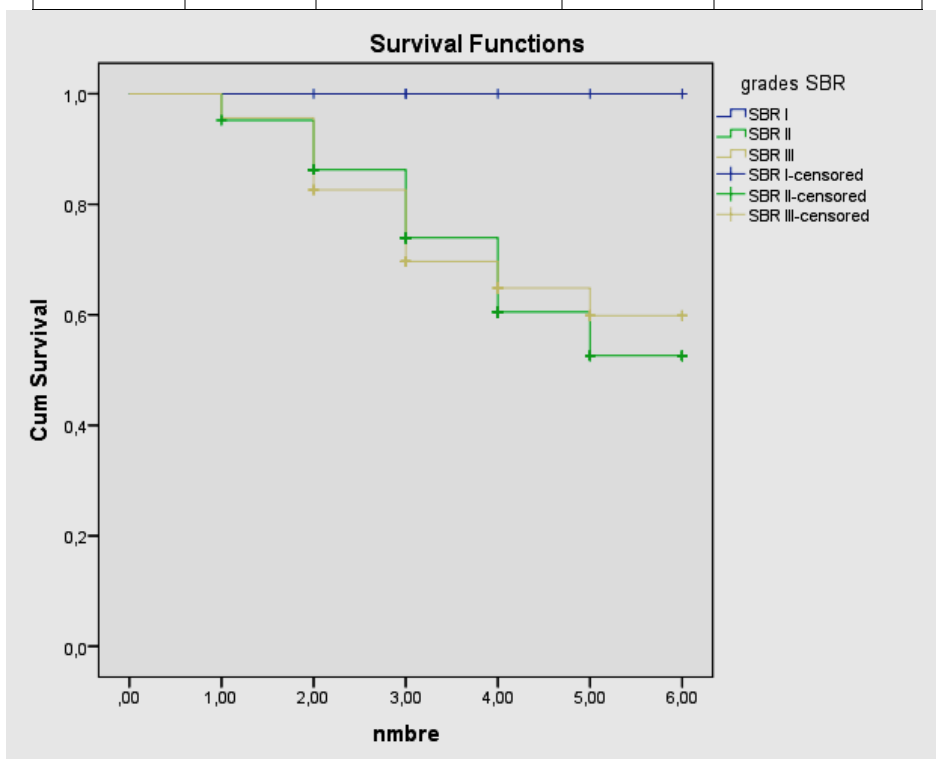


6.2. SURVIE SELON LE GRADE SBR

La survie est corrélée au grade SBR. Plus grand est le grade SBR moins est le taux de survie : **la survie à 5ans pour le SBR I est de 100%.**

Cependant, Il y'a pas une grande différence de survie entre les groupes SBR II et SBR III.

grades SBR	N total	Nombre d'évènements	Censuré	
			Nombre	Pourcentage
SBR I	6	0	6	100,0%
SBR II	125	43	82	65,6%
SBR III	69	23	46	66,7%
Global	200	66	134	67,0%



CANCER DU SEIN : FACTEURS PRONOSTICS A PROPOS DE 200 CAS.

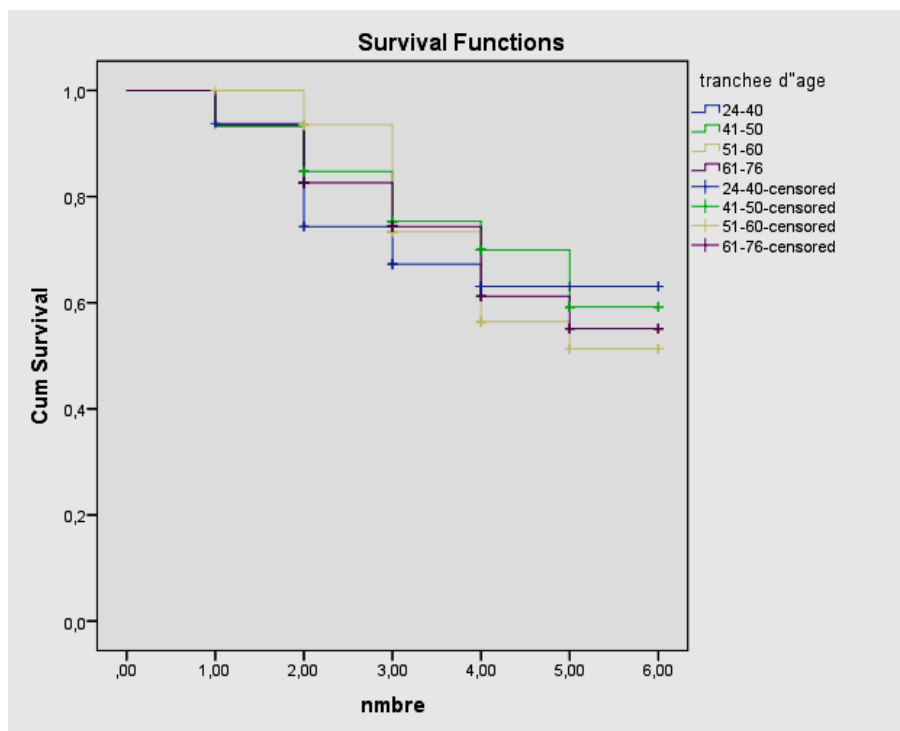
Courbe de survie selon le grade SBR selon Kaplan Meier.



6.3. SURVIE SELON LES TRANCHES D'AGE

Nos résultats montrent des taux de survie équivalents entre différentes tranches d'âge, avec un taux plus bas chez les patientes les plus jeunes.

Récapitulatif de traitement des observations				
Tranches d'âge	Nombre total	Nombre d'évènements	Censuré	
			Nombre	Pourcentage
24-40	32	11	21	65,6%
41-50	59	18	41	69,5%
51-60	63	22	41	65,1%
61-76	46	15	31	67,4%
Global	200	66	134	67,0%



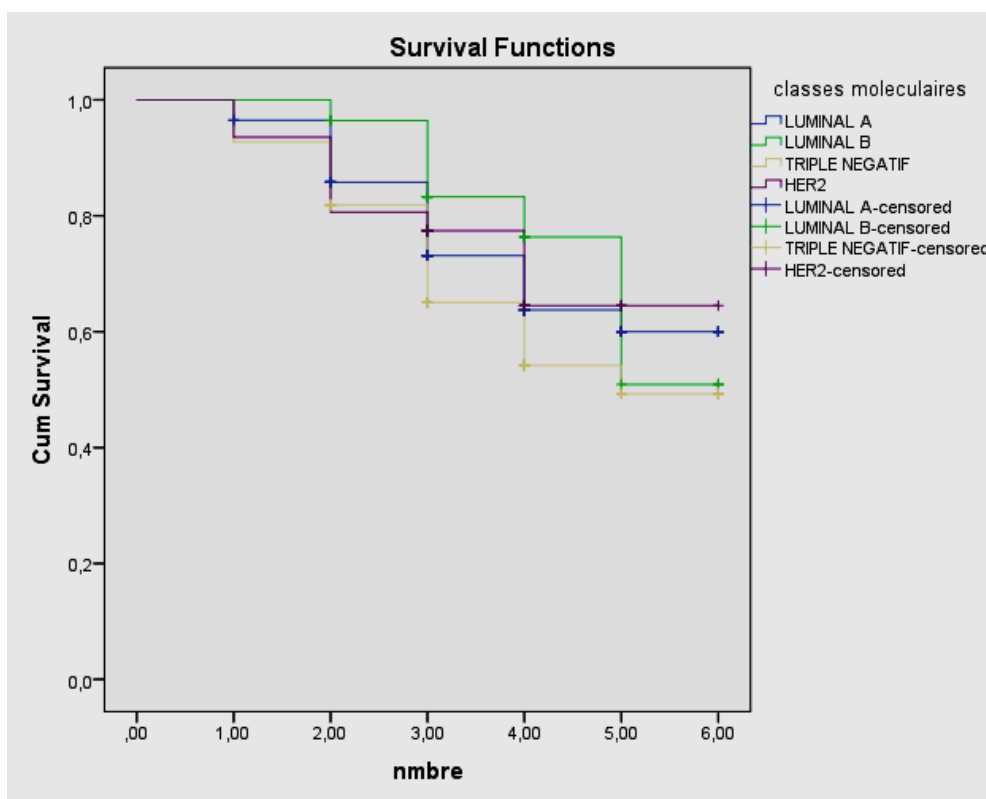
CANCER DU SEIN : FACTEURS PRONOSTICS A PROPOS DE 200 CAS.
COURBE DE SURVIE SELON LES TRANCHES D'AGE. (Kaplan Meier).



6.4. SURVIE SELON LES CLASSES MOLECULAIRES

Le meilleur taux de survie est noté dans le sous type luminal B suivi du luminal A et HER2
Le plus mauvais dans le triple (58% de survie).

Récapitulatif de traitement des observations				
classes moléculaires	Nombre total	Nombre d'événements	Censuré Nombre	Censuré Pourcentage :
Luminal A	86	27	59	68,6%
Luminal B	28	7	21	75,0%
Triple négatif	55	23	32	58,2%
HER2	31	9	22	70,0%
Global	200	66	134	67,0%



CANCER DU SEIN : FACTEURS PRONOSTICS A PROPOS DE 200 CAS.
COURBE DE SURVIE SELON LES CLASSES MOLECULAIRES (Kaplan Meier).

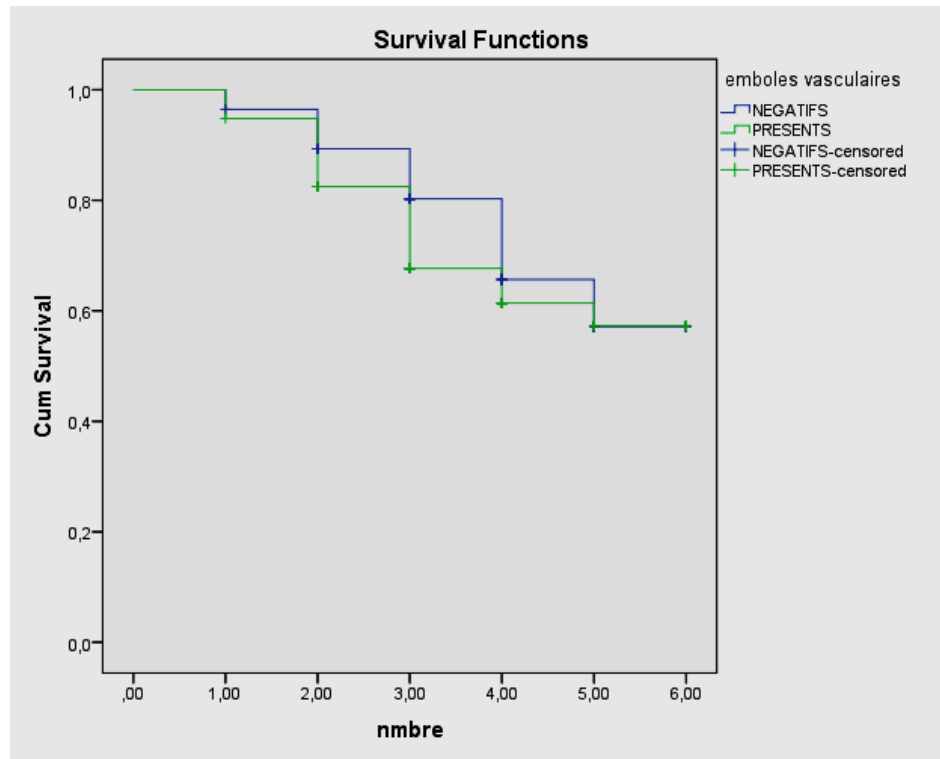


6.5. SURVIE SELON LES EMBOLES VASCULAIRES

Le taux de survie est corrélé significativement à la présence ou l'absence d'embolies vasculaires.

Il est de 75% en absence d'embolies vasculaires, et 60% en présence d'embolies vasculaires.

Embolies vasculaires	Nombre total	Nombre d'évènements	Censuré	
			Nombre	Pourcentage
Absents	85	21	64	75,3%
Présents	115	45	70	60,8%
Global	200	66	134	67,0%



CANCER DU SEIN : FACTEURS PRONOSTICS A PROPOS DE 200 CAS.

COURBE DE SURVIE SELON LES EMBOLES VASCULAIRES (Kaplan Meier).



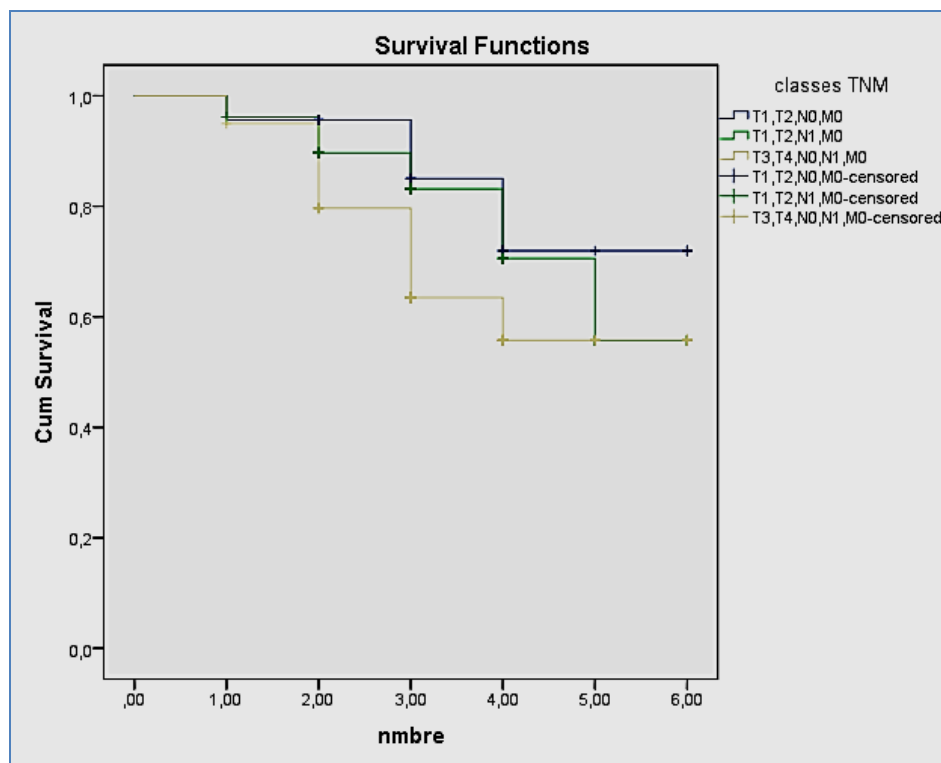
6.6. SURVIE SELON LA CLASSIFICATION TNM

Le taux de survie diminue avec l'augmentation du stade T et la présence de N+.

Le taux de survie est de 84,3% pour les stades T1 et T2 en absence d'envahissement ganglionnaire.

Le taux de survie le plus bas 59,6% dans les cancers du sein évolués avec envahissement ganglionnaire.

Classes TNM	Nombre total	Nombre d'évènements	Censuré	
			Nombre	Pourcentage
T1, T2, N0, M0	32	5	27	84,3%
T1, T2, N+, M0	73	21	52	71,3%
T3, T4, N0, N+, M0	99	40	59	59,6%
Global	200	66	134	67,0%



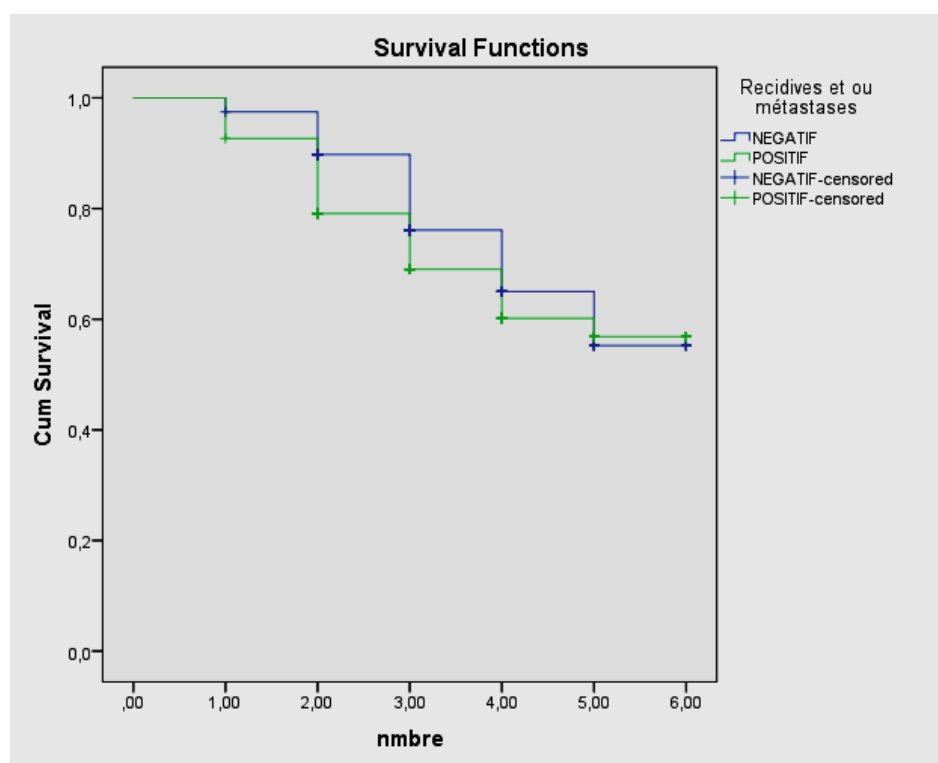
CANCER DU SEIN : FACTEURS PRONOSTICS A PROPOS DE 200 CAS.
COURBE DE SURVIE SELON LES CLASSES TNM (Kaplan Meier).



6.7. SURVIE SELON LES RECIDIVES ET OU METASTASES

Le taux de survie est de 69,5% en absence de récurrences et de métastases alors qu'il est de 63,4% en présence de récurrences et de métastases.

Récidives et où Métastases	Nombre total	Nombre d'évènements	Censuré Nombre	Pourcentage :
Négatif	118	36	82	69,5%
Positif	82	30	52	63,4%
Global	200	66	134	67,0%



CANCER DU SEIN : FACTEURS PRONOSTICS A PROPOS DE 200 CAS.

COURBE DE SURVIE SELON LA SURVENUE OU NON DE RECIDIVES ET OU DE METASTASES (Kaplan Meier).



7. . Tableau III : Caractéristiques clinicopathologiques, biologiques, thérapeutiques, et évolutives des carcinomes mammaires infiltrants à propos de 200 cas.

Critères	Nombre	Pourcentage
Nombre de cas	200	100%
Age		
25-40 ans	32	16%
41-50 ans	58	29%
51-60 ans	64	32%
61-76 ans	46	23%
Taille de la tumeur	200	100%
T1	21	10,5%
T2	113	55,5%
T3	66	33%
Types Histologiques	200	100%
CCI	186	93%
CLI	10	5%
Autres types	4	2%
Grades SBR	200	100%
SBR I	6	3%
SBR II	125	63%
SBR III	69	34%
Statut Ganglionnaire		
Chirurgie première	N=118	59%
N0	32	27%
N1	34	29%
N2	32	27%
N3	20	17%



Réponse lymphatique à la	N=82	41%
chimiothérapie néoadjuvante		
N0	19	23%
N+	63	77%
Immunohistochimie		
RE+	106	53%
RE-	94	47%
RP+	94	47%
RP-	106	53%
HER2+	57	28%
HER2-	143	72%
Sous Types Moléculaires	200	
Luminal A	87	43,5%
Luminal B	28	14%
HER2	30	15%
Triple Négatif	55	27,5%
Types de Chirurgie	200	100
Mastectomie +curage axillaire	192	96%
Chirurgie Conservatrice	8	4%
Chimiothérapie	200	100%
Adjuvante	118	59%
Néoadjuvante	82	41%
Radiothérapie		
Oui	185	92,5%
Non	15	7,5%
Hormonothérapie		
Aucune	55	27,5%
Tamoxifene	33	16,5%
Anti Aromatases	54	27%



IV. ANALYSE DES RESULTATS

Herceptine	30	15%
Hormonothérapie et Herceptine	28	14%
Récidives et Métastases	82	
Récidives pariétales	15	7,5%
Récidives du sein controlatéral	8	4%
Adénopathie Axillaire	4	2%
Récidive sur sein restant	1	0,5
Métastases osseuses	62	31%
Métastases Pulmonaires	18	9%
Métastases Hépatiques	16	8%
Métastases Cérébrales	8	4%
Survie à 5 ans	134	67%
Selon la taille		
T1	15	78,2%
T2	80	70,5%
T3	38	57,6%
Selon le grade SBR		
SBR I	6	100%
SBR II	82	65,6%
SBR III	46	58%
Selon les classes moléculaires		
Luminal A	59	68,6%
Luminal B	21	75%
HER2	22	70%
Triple Négatif	32	58,2%
Selon les classes TNM		
T1T2N0M0	18	78,3%
T1T2N+M0	57	73,1%



IV. ANALYSE DES RESULTATS

T3T4N0N+M0	59	59,6%
Selon les embolies vasculaires		
Négatifs	64	75,3%
Positifs	70	60,3%
Selon les récidives et ou de métastases		
Absents	82	69,5%
Présents	52	63,4%

DISCUSSION



Limite de l'étude

Notre étude connaît plusieurs limites :

Non disponibilité de **Ki67** : marqueur de la prolifération cellulaire qui différencie la non expression de HER2 dans le sous-type luminal B des tumeurs du sous type luminal A.

L'absence de **cytokératines 5/6**, qui contribuent à la détection des tumeurs basales like (un sous-groupe des tumeurs triple négatives).

Le non disponibilité protéine **p53** : Lorsqu'elle est altérée, il existe un risque de transformation de la cellule en **cellule tumorale**. Plus de 50 % des cancers humains résultent de l'altération du gène p53.

A travers cette étude prospective nous avons relevé plusieurs éléments caractéristiques de nos patientes, que nous avons analysés statistiquement en essayant de ressortir les facteurs influençant le pronostic d'une part et leur comparaison aux données récentes de la littérature d'autre part.

L'estimation de la survie du cancer du sein et l'identification des facteurs pronostiques sont très utiles pour une meilleure orientation du programme de dépistage du cancer du sein en Algérie, ainsi que pour une meilleure adaptation des choix thérapeutiques.



1. AGE

L'âge est un facteur de risque majeur du cancer du sein .Il est lié à l'état hormonal, et reconnu comme un facteur pronostic indépendant dans le cancer du sein, notamment chez les patientes jeunes[147, 148].

Il constitue un facteur pronostic pour les récurrences locales et l'évolution métastatique [149].

Le pronostic du cancer du sein de la femme jeune est généralement considéré comme moins bon.

Le jeune âge est corrélé à une prolifération tumorale plus rapide, un haut grade histologique, un envahissement ganglionnaire, des embolies vasculaires plus fréquentes, et des récepteurs ostrogéniques volontiers négatifs[148].

Il existe un consensus pour positionner un seuil inférieur à 35 ans en dessous duquel le pronostic est plus défavorable[150-152].

Dans Notre Série, l'âge médian des patientes atteintes du cancer du sein est particulièrement bas (52 ans), 16% ont moins de 40 ans, 60 % ont moins de 55 ans. Les mêmes données ont été constaté dans les études Maghrébines [151] et du Moyen Orient (Jordanie)[150]

Cette moyenne d'âge est inférieure à celle estimée en Occident où le cancer du sein survient à un âge plus avancé [153]. L'incidence maximale se situe entre 60 et 69 ans[154]et seulement 3 % des patientes ont moins de 35 ans pour Blamey et al [155].

La majorité de nos patientes sont jeunes, chez qui sont observées les formes les plus agressives avec un risque de récurrence local plus élevé [156].



Auteurs	Nombre	Age inférieur à 40 ans	40 à 60 ans	Sup à 60 ans	Age médian (année)
Bruno Cutuli (FR) [157]	52	5,5%	50,5%	20,4%	57
Offersen BV et al (Danemark)[158]	408	5%	54%	41%	-
Erminia Manfrin (Italie) [159]	2116	15,7%	45,7%	38,6%	-
Hammas [160] (Maroc)	130	26%	62%	12%	-
H.Bengobrane et al (Tunisie) [161]	470	22 ,1%	55,6%	22,3%	49,7
NOTRE SERIE	200	16%	61%	23%	52%

Tableau 47 : L'AGE DU DIAGNOSTIC SELON LES AUTEURS.



2. LA TAILLE TUMORALE

La taille de la tumeur évaluée chez toutes nos patientes au moment du diagnostic, constitue un facteur pronostic important.

La taille moyenne était de 43,3 mm ; ceci peut être expliqué par le fait que la majorité de nos patientes consultent tardivement.

Dans Notre Série la taille est supérieure à 20mm, dans plus de 88% des cas dont 56,5% de pT2 et 33% et de pT 3.

L'incidence basse de de pT1 dans Notre Série (10,5%) concorde avec les Etudes Algériennes 4,16% [162]; Maghrébines 24% et 7,6% [160, 161] , et diffère du taux observé dans les Etudes Européennes où le taux de p T1 est beaucoup plus élevé ; il varie de 47% ; 41% ; 37% [158, 163, 164] , la série cubaine avec plus de 49% [165] et américaines [166] où la taille pT1 est supérieure à 54%.

L'incidence de pT3 très élevé dans Notre Série 33%, elle ne diffère pas beaucoup des séries Algériennes.

58% pour moins de 35 ans [162] et des séries Maghrébines 38% ; 36% [160, 161]

Ce taux reste très bas dans les séries Européennes 1,8% [159] et 8% [158] , Cubaine 5% [165] et Américaine 1,8% [166].

Pour les stades Tx et T0 ; ils n'ont pas été retrouvés dans notre série, les mêmes résultats dans les séries : [167] et [168] cependant MARTY ; (1992) [169] trouvait 1,7% des tumeurs TX dont la taille était non évaluable et 5,4% de T0.

L'existence de T0 dans l'Etude Européenne en 1992 [169] et leur absence dans les études récentes de notre Etude réalisée entre 2010 et 2014, témoigne d'un manque de moyens de dépistage par rapport à l'Europe et du grand retard à la consultation ce qui aboutit à un diagnostic tardif avec des conséquences fatales .

D'où l'intérêt d'une politique de dépistage (plan cancer).



Auteurs	Nombre de cas	Taille tumorale (mm)				Imprécise	Taille moyenne (mm)
		<10mm	11<T<20	21<T<50	>51mm		
Colleoni[163] (Italie)	1427	14,6%	32,4%	37,8%		15,2%	-
Kollias [164](UK)	2879	41%		59%		-	36mm
Offersen BV et al [158](Danemark)	408	37%		55%	8%		
Manfrin et al [159](Italie)	2116	77,9%		20,4%	1,8%		
Rosa i et al [165] (Cuba)	1509	49,2%		45,75%	5,01%		
Chettibi, Bendib [162](Algérie)	612	0	4,16	37,5	58,33	-	78,7mm
H.Bengobrane (Tunisie)[161]	470	7,6%		55,7%	36,7%		49mm
Hammas (Maroc)[160]	130	0	24%	38%	38%		
NOTRE SERIE	200	0	10,5%	56,5%	33%	0	43,3mm

Tableau 48 : TAILLE TUMORALE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC



3. TYPES HISTOLOGIQUE

Le type histologique joue un rôle non négligeable dans le pronostic du cancer du sein. Il est admis que certaines formes particulières (médullaire, mucineux, tubuleux) sont de meilleurs pronostics.

La différence de pronostic entre les formes histologiques invasives et non invasives est nette.

Dans Notre Série, toutes les tumeurs sont invasives de moins bon pronostic.

Selon plusieurs auteurs, comme dans notre série, le carcinome canalaire infiltrant représente plus de 90% des carcinomes mammaires.

Dans les séries européennes : 92,9% et 94% [166,167] de même que dans les séries Maghrébines 90%,95% [170-172].Ce taux est plus bas dans d'autres Séries Asiatiques 73%[173] ; Européennes 85% [174] et Maghrébines : 83%,et 86% [173,156] . (Tableau 49)

AUTEURS	Nombre	TYPES HISTOLOGIQUES			
		Carcinome Canalaire Infiltrant (%)	Carcinome Lobulaire Infiltrant (%)	Carcinome Médullaire(%)	Autres Types(%)
Foxcroft[174](Australie)	239	85,1%	-	-	-
Bakkali[171](Fr)	30	90%	3%	7%	0
Jobsen[175](Hollande)	1085	92,9%	1,2%	4,7%	1,2%
Steve[176]		94%	2%	4%	0
Ben Ahmed [172] (Tunisie)	729	90%	2,1%	3,7%	4,2%
Bouamama[177](Maroc)	96	83%	-	-	-
Hammas N[160](Maroc)	130	86%	5,4%	-	-
A.Boukerche [170](Algérie)	41	95%	-	-	-
NOTRE SERIE	200	93%	5%	-	2%

Tableau 49 : REPARTITION DES TYPES HISTOLOGIQUES SELON LES AUTEURS.



4. STATUT GANGLIONNAIRE

Le principal caractère pris en compte pour prédire l'agressivité et l'évolution d'un cancer est l'atteinte ganglionnaire locorégionale qui constitue le mode métastatique le plus fréquent.

Le stade N'a été évalué chez toutes les patientes, le curage axillaire était réalisé systématiquement.

Statut ganglionnaire et chirurgie première.

L'envahissement ganglionnaire : considéré comme le facteur pronostic le plus important. Avec un taux de survie bas.

La survie sans rechute, la survie sans métastases et la survie globale sont inversement proportionnelles au nombre des ganglions atteints.

La plupart des auteurs admettent qu'au-delà d'un seuil de 3 N+ le pronostic est considéré comme péjoratif [157].

Dans la série de Marfin aux USA[166] :73% de N0 et 27% N+ dont 19% de N1 et 7% de N2 et 0% de N3. Rosa I et al CUBA [165]: retrouvent 46,8% de N0 ; 53,2% de N+ dont 25,7% de N1 et 18,1% de N2 et 9,2% de N3.

Dans les Séries Françaises : N0 varie entre 50% et 55,6%, N+ entre 50% et 44,4%. [171, 178] respectivement, alors que dans les Séries Marocaines : N0 est retrouvé entre 36% et 39% et N+ dans 64% et 61%[160, 179] respectivement.

Nos résultats se rapprochent du travail de Chettibi et Bendib [162] en marquant le taux le plus bas de N0 : 16%[162] et le taux le plus élevé de N+ qui dépasse 70% dont plus de 40% de N2.

Ces différences dans les résultats reflètent le grand retard dans le diagnostic. (Tableau 50).



AUTEURS	Nombre de cas	Statut ganglionnaire				Imprécis
		N0	N1	N2	N3	
Marfan et al (Italie) [166]	2116	73,7%	19,2%	7,10%	0%	-
Rosa I et al (Cuba)[165]	1509	46,8%	25,73	18,17%	9,23%	-
Offersen BV (Dmk) [158]	408	47%	27%		26%	-
Bruno et Cutuli (Fr)[178]	1159	55,6%	29,5%		14,9%	-
Bakkali (Fr) [171]	30	50%	26,6%	16,6%	6,66%	-
Chettibi, A. Bendib (Alg)[162]	612	28%	31,5%	40,5%		7%
Hammas (Maroc) [160]	130	39%	33%	24,35%	3,5%	-
NOTRE SERIE	200	27%	28%	27%	17%	-

Tableau 50 : REPARTITION DU NOMBRE DE GANGLIONS METASTATIQUES SELON LES AUTEURS



5. LE GRADE SBR

-La morphologie des cellules tumorales et le nombre de mitoses sont très variables d'une tumeur à l'autre. Ces différences de caractères morphologiques sont à la base de nombreux « grading » histopronostiques.

-Quel que soit le système de grading utilisé, toutes les études montrent que le risque métastatique et la survie sont fortement déterminés par le grade. Plus le grade est élevé, plus le pronostic est mauvais.

-Ainsi, le grade histopronostique constitue un facteur pronostic indépendant en matière de cancer du sein et influence significativement la survie globale[180] .

-Le grade SBR III représente un facteur de mauvais pronostic, avec un haut risque d'extension métastatique vers le foie et les poumons.

-Dans Notre Série le pourcentage des tumeurs de grade I est très faible (3 % vs 30 % en Europe) [155], alors que les grades III sont du même ordre de grandeur (34 % versus 30 %).

-Les tumeurs de grade II sont les plus fréquentes, mais de façon plus marquée dans notre Population (63 % vs 40% en Europe [155]. Nous avons également constaté que les proportions des grades SBR II et III sont élevées quelle que soit la tranche d'âge (63 % et 34 %).

-Les grades histologiques élevés sont corrélés, d'une part avec les tailles tumorales importantes (T2 et T3) et d'autres parts avec la baisse d'expression des récepteurs hormonaux (RE).

-Nous avons constaté que la proportion des tumeurs grade SBR I augmente avec l'âge ; et l'inverse se produit avec les tumeurs grade SBR III.

-L'enchaînement de nos résultats par ordre de fréquence SBR : II, III, I concorde avec la plupart des auteurs [157, 158, 160, 165, 181]. Seulement le grade I dans notre série reste très faible comparé aux résultats d'autres auteurs témoignant du retard diagnostique. [152]

-La fréquence des hauts grades SBR chez la femme jeune est une source d'agressivité de ces tumeurs :

-Le grade SBR III est de 62,2% ; 48% ; 55% [171, 182, 183]. Il est noté dans la plupart des séries une plus grande fréquence des formes indifférenciées de hauts grades (SBR II et SBR III) dans le groupe des femmes jeunes[179].

-Ces grades histologiques élevés sont significativement corrélés avec les tailles tumorales importantes (T2 et T3) avec : 47 % des tumeurs T1 sont de grade SBR I, 32 % des tumeurs T3 sont de grade SBR II, 33 % des tumeurs T3 sont de grade SBR III.



-La fréquence des formes de mauvais pronostic, ne peut s'expliquer que par le retard diagnostic

-En 1986 Hietanen [112] dans une étude rétrospective, concernant le taux de récurrence tumorale en fonction de différents facteurs a constaté que le taux de récurrence à 10 ans était respectivement de 35% pour le grade I, 56% pour le grade II et 69% pour le grade III, de plus les métastases à distance étaient nettement plus fréquentes pour le grade III (38%) comparé au grade I (9% de métastases).

Stierer et al [113] au cours d'une étude visant à évaluer les facteurs pronostics, a abouti après analyse des différents facteurs aux conclusions suivantes : l'existence d'une différence du taux de survie globale et du taux de survie sans récurrence qui est déterminé par le rôle du polymorphisme nucléaire et du nombre de mitoses.

En effet le grade avec la taille de la tumeur et l'envahissement ganglionnaire, fait partie des trois marqueurs de pronostic les plus importants dans le cancer du sein [114].

Plusieurs études ont démontré une meilleure survie au cancer du sein et ce, sans récurrence pour les tumeurs de bas grade comparativement aux tumeurs de haut grade [115] qui ont davantage tendance à former des métastases osseuses et hépatiques et correspondent à un pronostic plus grave [116].

Les tumeurs de haut grade sont plus souvent ER et PgR négatifs et de grande taille (plus de 2 cm) [117]

Elles sont également plus fréquentes chez les patientes atteintes d'un cancer unilatéral [118]

L'expression de la protéine HER2 est également plus élevée pour les tumeurs de haut grade que chez les tumeurs de bas grade [119, 120].

(Tableau 51)



Auteurs	Nombre	SBR I	SBR II	SBR III	Non précisé
Rosa I et al (Cuba)[165]	1509	20%	51%	29%	
Offersen BV [158](Dmk)	408	19%	35%	32%	14%
Bruno Cutuli (Fr)[178]	1159	24,5%	45,3%	27,5%	
Blamey RW [155](UK)	16 944	30%	40%	30%	
Abbas F (Maroc) [181]	335	14%	55,3%	30,4%	
Hammas (Maroc) [160]	130	12,5%	59%	28,5%	
NOTRE SERIE	200	3%	62,5%	34,5%	

Tableau 51 : REPARTITION DES GRADES SBR SELON LES AUTEURS



6. IMMUNOHISTOCHEMIE

6.1. Récepteurs hormonaux :

La détection des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone joue un rôle capital dans le choix du traitement.

Actuellement plusieurs études ont mis en évidence une corrélation étroite entre la présence des récepteurs hormonaux et la réponse à l'hormonothérapie anti-ostrogénique dont la durée est corrélée aux taux des récepteurs[125].

L'étude de la valeur pronostique des récepteurs hormonaux notamment celui des œstrogènes montrent un taux de rechute important pour les patientes chez qui le récepteur aux œstrogène est négatif par rapport à celui-ci lorsqu' il est positif, et la survie à 5 ans est nettement meilleure pour les tumeurs qui expriment ces récepteurs. [184].

a. Expression des œstrogènes : RE

L'expression des RE est souvent associée à des facteurs de bon pronostic comme un faible grade SBR, un âge avancé, de plus les patientes RE+ bénéficient régulièrement d'une hormonothérapie[185].

Dans Notre Série, seules 53% des patientes expriment le RE. Ce résultat est plus bas que celui décrit dans la littérature et qui est de 60 à 70% pour PAULETTI [186]; 68% pour VINCENT-SALOMON A et al[187].

Nos résultats se rapprochent de certaines études arabes notamment l'Etude Jordanienne de N.M.Almasri et al (2005) [188] , l'Etude Tunisienne de L.Ayadi et al, (2008) [189]et Marocaine de Abbass Fouad [181]qui trouvent un taux d'expression des RE bas ,évalué à 53%, et 59,4% et 54,7% respectivement ; de même que dans la Série Cubaine de Rosa Irène[165] et celle de E Manfrin[166] ou le taux d'expression des RE ne dépasse pas 49% et 58% respectivement.



b. Expression de la progestérone : PR

Dans Notre Série, l'expression de la progestérone est basse ,elle est évaluée à 47% (PR positif) ; Ce taux est comparable aux résultats de L.Ayadi [189], de Manfrin[166] et de Rosa Irène[165] avec un taux RP+ de 52,3% ; 49% et 48,8% respectivement. Contrairement à d'autres séries ou le taux de RP+ varie entre 60-70% ; 71% ; 66% pour des séries respectives : [187, 190, 191].

6.2. Expression de HER2

Cinquante-sept des tumeurs (28,5%), surexpriment la protéine HER2, (Score 3) contre 71,5% présentant un profil HER2 négatif. Ce résultat reste dans les limites du taux de positivité retrouvé dans la littérature et qui varie de 20à 30% [136, 186, 192], Ce taux est comparable à celui de plusieurs études : Jordanienne[188] de NM Almasri, l'Etude Tunisienne [189] de L.Ayadi, l'Etude Danoise [193] de B.B .Rasmussen avec des taux respectifs : 24% ; 26% ; 20,8% ; D'autre auteurs ont trouvé des taux d'expression plus élevés Manfrin [159](35,8%).

L'évaluation du statut de l'HER2 présente un intérêt thérapeutique.

Les patientes présentant une surexpression de cet oncogène bénéficient d'une thérapie ciblée basée sur des cures par Trastuzumab (Herceptine).

La connaissance du statut HER2 est importante, car sa surexpression est associée à une mauvaise réponse à certaines molécules de chimiothérapie : Doxorubicine, Méthotrexate Fluorouracile et au paclitaxel[194] Ménard et al...etc.

Les patientes RH+ doivent bénéficier d'une hormonothérapie ; Cependant lorsqu'il s'associe à une surexpression de l'HER2, la thérapie hormonale se révèle inefficace ou même nuisible et nocive. (MENRAD et al). [194] Plusieurs études montrent l'importance de l'HER2 comme facteur pronostic.

Selon OFFERSEN et al (2008) la surexpression de l'HER2 est associée à un mauvais pronostic chez toutes les patientes avec ou sans métastases ganglionnaires[158].

La distinction des différents sous types biologiques, basés sur le statut RE/RP/HER2 est nécessaires pour le choix d'une thérapie adaptée.

(Tableau 52).



AUTEURS	Nombre	RE +	RP+	HER2+
Vincent-Salomon A et al (Fr)[187]		68%	60 à70%	-
Offersen BV et al [158](Dmk)	408	71%	-	22%
Manfrin et al (Italie)[159]	2116	58,1%	49,1%	35,8%
Rosa I et al (Cuba) [165]	1509	49%	48,8%	-
Paulleti et al [186](USA)	900	-	-	20 à 30%
Rasmussen et al [193] (Dmk)	18401	-	-	20,8%
Hammas et al (Maroc) [160]	130	64%	71%	23%
N.M.Almasri, M.Hamad (Jrd) [188]	91	51,6%	50,5%	24%
Ayadi L et al[189](Tunisie)	155	59,4%	52,3%	26%
Abbass Fouad et al (Maroc) [181]	335	54,7%	66%	26%
NOTRE SERIE	200	53%	47%	28,5%

Tableau 52: pourcentage d'expression des récepteurs aux œstrogènes à la progestérone et ' HER2 selon les auteurs.



7. CLASSIFICATION MOLECULAIRE DU CANCER DU SEIN.

Le cancer du sein est une maladie hétérogène englobant une grande variété de comportements cliniques. Les études d'expression géniques ont confirmé que cette hétérogénéité peut être en corrélation avec les profils moléculaires [195] et l'hétérogénéité des résultats cliniques pourrait aider les cliniciens à individualiser et améliorer les indications de la thérapie adjuvante qui sont fondées sur des facteurs pronostics[196].

La base génétique polygénique et multifactorielle du cancer du sein confère à chaque tumeur un phénotype et un potentiel évolutif propres [184]. Des sous-groupes moléculaires ont été définis selon les récepteurs aux œstrogènes (ER), les récepteurs à la progestérone, et l'expression HER2 par l'immunohistochimie en luminal A, luminal B, HER2, et triple négatif.

La distribution des sous types moléculaires dans Notre Etude est dans la plupart du temps en accord avec les conclusions d'autres études de divers pays.

En ce qui concerne la répartition de la classification moléculaire, le sous-groupe luminal A prédomine avec (43,5%) ce qui concorde avec les données de la littérature [197, 198], il est suivi du sous -groupe triple négatif 27,5%, l' HER2 avec 15%, et le luminal B avec 14%.

La prévalence faible du groupe **luminal A** dans Notre Etude, se rapproche des résultats des études régionales :42,3% pour Chahbouni [199]; 51% pour F Cherbel [200] et le Moyen Orient, Mehdi et al qui retrouve un taux de 34,7%, [201]. Contrairement ce taux est beaucoup plus important en Occident : Carol A. Parise et al. USA retrouve un taux de 67,8%[202] ; Yang Pologne retrouve un taux de 69%[203].

La fréquence des sous types moléculaires diffère d'une population à une autre, et la plupart ont le même ordre de distribution avec des carcinomes triples négatifs en deuxième position.

la prévalence élevée des tumeurs triples négatifs dans notre série (27,5%), est du même ordre que celles rapportées dans l'Etude de Carey et al particulièrement chez les patientes afro-américaines 26% [204] ,

l'Etude de Mehdi et al avec 25,3% [201] ; L'Etude de Cheng et al 21,5% [205] ;et l'Etude de F. Cherbel 20,8% [200]. Contrairement ; Certaines Etudes régionales retrouvent des taux bas notamment , Chahbouni qui retrouve un taux de 13,8% [199] ; Gamoudi retrouve 12,% [107] , Norah A N Alnegheimish avec 14,8% [206]; de même que d'autres Etudes Occidentales : Carol A. Parise et al. (USA) 13,1%[202] ; Yang (Pologne) 18% [203].



-La moyenne d'âge est basse pour le groupe HER2 et le luminal B, alors qu'elle est plus élevée pour le luminal A et le triple négatif influencée par le statut ménopausique, les mêmes résultats ont été observés par Carey et al[204].

-La taille tumorale est élevée quel que soit le groupe moléculaire, 90% dépassant 20mm et une moyenne de 43,3mm, ce facteur conditionne la survenue de métastases et le taux de survie globale des patientes, Belkacemi Y[207]. L'étude de Tabar et al[208] a montré que le taux de survie à 10ans variait en fonction de la taille tumorale : il est de 65% pour T2 et 50% pour T3.

-Par ailleurs l'analyse des résultats montre que le sous-groupe moléculaire A s'associe avec : le type canalaire infiltrant dans 89,7% des cas c'est le cas pour [107, 204]; De même le carcinome lobulaire qui est présent presque exclusivement dans le groupe luminal A et B dans 80% ; résultat comparable à celui de Tamimi et al [209] et Yang et al[203] ; et avec la plus faible proportion de grade histologique III (25%) ce qui concorde avec les données de la littérature[204] La plupart des tumeurs de cette classe moléculaire (61 %) correspond à des patientes dont l'âge est supérieur à 50 ans ; Ce qui est comparable avec les résultats de la plupart des séries. Ce groupe est considéré de bon pronostic pour la population étudiée. Ainsi le taux de survie à 5ans de nos patientes est le plus élevé il est de : 69,5%.

-Les autres groupes moléculaires présentent des particularités différentes les uns des autres.

-Le sous-type luminal B est généralement le moins représenté dans la classification des sous types moléculaires, son taux varie de 6% à 20% selon les séries. Son évaluation dans notre série 14% est similaire à celles de Gamoudi : 10,5%[107] ; Abbas 16% [181] ; Mehdi et al 15,9% [210]; N Alnegheimish 14,5% [206]; Carol A. Parise et al USA 13,3%[202] . Il est corrélé à des facteurs de mauvais pronostic ; la taille dont 96% > à 20mm ; grade SBR avec 40% de SBR III ; un pourcentage élevé d'emboles vasculaires dépassant 60% ; 88% d'envahissement ganglionnaire et 36% de récurrence et/ou de métastases.

-Le sous-type HER2 représente 15% de nos patientes ceci se rapproche (mais reste inférieur) aux taux de positivité de 20 à 30% mentionné par Poulletti et al[211] , Mehdi (Jordanie) 24,1% [210].

-Les sous-groupes HER2 et triples négatifs sont associés à plusieurs facteurs de mauvais pronostic :



- l'âge jeune des patientes, respectivement 70% et 54,4% ont moins de 55 ans ; résultats similaires à ceux de Fourati A et Dent R [212, 213].
- Une grande fréquence des tumeurs dont la taille est supérieure à 20mm : 86,6 et 91% c'est le cas de Fourati A et Cheng H [205, 212].
- une grande fréquence des carcinomes peu différenciés SBR III : 33,3 % et 47,2% respectivement par rapport aux sous-groupes luminal A et B, c'est le cas dans les séries Carey LA et Rao C [204, 214].
- Un pourcentage élevé des embolies vasculaires 56,6% et 65% respectivement.
- L'envahissement ganglionnaire évalué à 70,6% dans le sous-groupe HER2 positif ,par contre il représente le pourcentage de positivité le plus faible dans le sous-groupe triple négatif par rapport aux autres types (64%) c'est le cas pour Wiechmann L[215], Cheang MCU et Carey L A[204, 216].
- Il est possible que les tumeurs du sous-type triple négatif soient associées à un motif de diffusion hématogène prédominant plutôt que lymphatique ; Ce qui explique l'incidence élevée des métastases viscérales et du système nerveux central évaluée à 51% dans Notre Série. Des résultats similaires ont été rapportés par Bauer KR [217].
- En l'absence de directives de traitement spécifique pour ce sous-type, les patients atteints de cancer du sein triple négatifs sont peu susceptibles de bénéficier actuellement d'un traitement systémique, disponible, ciblé et ne sont gérés qu'avec un traitement standard et leur évolution se caractérise par un taux élevé des récidives locales et systémiques agressives et un mauvais pronostic. (Tableau : 53).



LES AUTEURS	Années	Nombre de cas	Luminal A	Luminal B	HER2	Triple négatif	Non classés
Carol A. Parise et al (USA)[202]	2000-2010	143333	67,8%	13,3%	6,8%	13,1%	-
Carey et al (USA) [204]	1993-1996	196	47,4%%	12,7%	8,2%	31,6%	-
Yang et al (Pol) [203]	2000-2003	804	69%	6%	8%	18%	-
Cheng (Chine)[205]	2007-2010	628	46,5%	17%	15%	21,5%	-
Norah Alnegheimish (KSA)[206]	2010-2014	359	58,5%	14,5%	12,3%	14,8%	-
Mehdi (Jordanie)[210]	2006-2010	452	34,7%	15,9%	24,1%	25,3%	-
Abbes Fouad (Maroc)[181]	2007-2010	335	54,3%	16%	11,3%	11,3%	7%
A.Gamoudi (Tunisie) [107]	2007-2010	1514	63,4%	10,5%	13,6%	12,5%	-
Cherbel. F et al (Algérie) [200]	2008-2013	3014	50,59%	19,67%	8,92%	20,80%	-
NOTRE SERIE	2010-2014	200	43,5%	14%	15%	27,5%	-

Tableau 53 : REPARTITION DES SOUS-TYPES MOLECULAIRES DES CANCERS DU SEIN SELON LES PAYS



8. RECIDIVES ET METASTASES

Le taux de récurrence et ou métastases à 5 ans est évalué dans Notre Population à 42 %, il varie selon les facteurs pronostics. Ce taux augmente avec : l'envahissement ganglionnaire, la taille tumorale, le grade SBR,

Pour les sous types moléculaires : ce taux diffère largement selon les séries, il est de 21,4% pour O'Brien [218]. Ce taux varie entre **0,8% à 8,5%** pour les récurrences et **3,3% et 19%** [217] ; il est élevé dans la série [218] où les taux de récurrences sont plus élevés allant de **25,5% à 41,9%**.

Toutes les séries montrent que le taux de récurrences et métastases est plus élevé dans les sous-groupes triples négatifs et HER2

Dans Notre Série, le taux de récurrence et ou métastases selon les types moléculaires est très proche de celui noté dans la série de Paul Nguyen [217] qui retrouve : 0,8% ; 1,5% ; 8,4% et 7,1% de récurrences selon les sous types luminal A, luminal B, HER2+ et triple négatif respectivement versus 2% ; 0% ; 1,5% et 3,5% respectivement dans Notre Série.

Les taux de métastases dans la série de Paul Nguyen sont de 3,3% ; 12% ; 19% et 16% respectivement versus 12,5% ; 7,5% ; 7% ; et 17% respectivement dans Notre Série.

(Tableau : 54)



AUTEURS	Paul L. Nguyen (USA) [217] 793		Manal Elidrissi Errahhali, (Maroc) [218] 2260		NOTRE SERIE 200
	Récidives	Métastases	Récidives	Métastases	
Luminal	0,8%	3,3%	27,6%	2%	12,5%
Luminal B	1,5%	12%	25,5%	0%%	7,5%
HER2	8,4%	19%	41,9%	1,5%	7,5%
Triple Négatif	7,1	16%	-	3,5%	17%

Tableau 54 : RECIDIVES ET METASTASES A 5 ANS DES SOUS TYPES MOLECULAIRE

**9. SURVIE**

La survie globale à 5 ans de notre population est de **67%**, ce taux est proche des Séries Maghrébines : Sanae Bennis **76,9%** [219]; Ben Gobrane 61% [161]; alors qu'il est relativement plus faible que le taux global rapporté dans d'autres études notamment, l'Occident où Carey retrouvait **80%** [204]; Yerushalmi et al avec **85,9%** [219]; Boyages et al avec 88,1% [220]; En France à Institut national du cancer on a retrouvé 82% de survie à 5 ans [221].(tableau 55)

Auteurs	Nombre de malades	Survie à 5 ans
Carey, L. A. USA[204]	495	80%
Institut National du Cancer (FR) [221]	4233	82%
Yerushalmi et al. (canada) [219]	25320	85,9%
Boyages et al. (Australie) [220]	848	88,1%
Sanae Bennis (Maroc) [219]	366	76,9%
H Ben Gobrane (Tunisie) [161]	470	61%
Notre série	200	67%

Tableau 55 : SURVIE GLOBALE A 5 ANS SELONLES SERIES



L'envahissement ganglionnaire est un facteur pronostic majeur : le taux de survie est meilleur en absence de métastases ganglionnaires : 82% pour 61% en cas de N+ [220] ; 86% pour 68% en cas de N+[221] ;

84,3% pour 66,3% en cas de N+ dans Notre Série.

Les résultats dans toutes les séries montraient un taux de **survie bas pour les patientes jeunes** comparativement à celui des patientes âgées : 62,5% contre 68,6% dans Notre Série. 36% et 70% [220] .

Les meilleurs taux de survie sont notés pour les tumeurs de petites tailles.

Plus la taille est grande moins est la survie.

La survie pour T1,T2, et T3 est de 92%, 74%, et 38% respectivement [220] ; Ces taux sont de 93%, 75%, et 56% .[221] et de 85,7%, 73,5% et 56,1% dans notre série.

Le taux de survie varie en **fonction des grades SBR.**

Plus le grade est élevé moins est le taux de survie. Nos résultats : 100% de survie pour SBR I, 73,6% pour SBR II, 58% pour SBR III ; ces résultats ne diffèrent pas beaucoup de celui des autres auteurs 100% , 73% , et 60% respectivement[220].

On constate que pour les mêmes grades et stades des facteurs pronostics ; nos résultats sont comparables à ceux des Séries Européennes et Américaines. (Tableau : 56)



Auteurs		Maria Teresa Mexique 2009 [220]	Institut National du cancer (FR) [221]	Notre Série
Nombre de cas			4233	200
Survie globale à 5ans		-	82%	67%
Survie et âge	< 40 ans	36%	-	62,5%
	>40 ans	70%		68,6%
Taille	T1	92	93%	85,7%
	T2	74	75%	73,5%
	T3	38	56%	56,1%
Grades SBR	SBRI	100		100%
	SBR II	73	-	73,6%
	SBR III	60		58%
L'envahissement ganglionnaire	N+	61	68%	78,3%
	N-	82	86%	66,3%

Tableau 56 : LA SURVIE A 5 ANS SELON : L'AGE, LA TAILLE TUMORALE, LE GRADE SBR, ET L'ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE.



La survie à 5 ans selon les sous types moléculaires dans Notre Série retrouvait le meilleur taux dans le sous-groupe **luminal B 75%**, suivi du sous-groupe **luminal A 68,6%**, le sous type **HER2 60%** et enfin le sous type **triple négatif 58%**.

- Ces résultats restent bas comparativement à d'autres études où le taux de survie était important notamment pour le sous type luminal A et le sous type luminal B : 84% et 77% [204] ; 91% et 88% [218] ; 75% et 73% [217] ; 88% et 77% [181] ; 90% [222].

-Le taux de survie du sous types HER2 vient au troisième rond avec des taux de 60% à 75% selon les séries, alors que le sous type triple négatifs garde le taux de survie le plus bas dans toutes les séries: allant de 49% à 62,9%. Ces résultats témoignent de l'agressivité de ces deux sous types qui constituent des facteurs de mauvais pronostics. (Tableau 57)

Auteurs	Nombre	Luminal A	Luminal B	HER2	triple Négatif
Carey, L. A. USA [204]	495	84%	77%	52%	75%
Katie M. O'Brien USA [218]	1149	91%	88%	74%	58%
Paul L. Nguyen [217]	793	75,75%	73,07%	71,8%	62,9%
Abbes Fouad (Maroc) [181]	335	88%	77%	75%	49%
S Aloulou (Maroc)[222]	130	90%	-	62,1%	-
Notre Série	200	68,6%	75%	60%	58%

Tableau 57: LA SURVIE SELON LES SOUS TYPES MOLECULAIRES



Si on prend en considération les facteurs pronostics de nos patientes, essentiellement : La taille tumorale, le grade SBR, le stade TNM, la classification moléculaire, la présence d'embolies vasculaires, les récurrences et ou métastases, On constate que la survie des formes de bon pronostic est comparative aux Série Maghrébines et Occidentales où les stades précoces sont prédominants.

CONCLUSION



L'incidence du cancer du sein en Algérie ne cesse d'augmenter ces dernières années. On compte 11 000 nouveaux cas par an, il représente la première cause de mortalité par cancer chez la femme et touche de plus en plus les femmes jeunes. Les formes avancées de mauvais pronostic sont encore fréquentes malgré les campagnes de sensibilisation et de dépistage.

La prise en charge du cancer du sein est pluridisciplinaire et ne peut se concevoir que dans le cadre d'une RCP afin de personnaliser le traitement en fonction des facteurs pronostics tout en respectant les recommandations et les différents consensus.

Le cancer du sein est une maladie hétérogène englobant une grande variété de comportements cliniques et d'expression géniques. Les études récentes ont confirmé que cette hétérogénéité est en corrélation avec les profils cliniques, histologiques, moléculaires et génétiques de la maladie. Ces résultats pourraient aider les cliniciens à individualiser et améliorer les indications de la thérapie adjuvante qui sont fondés sur des facteurs pronostics.

De ce fait la connaissance des facteurs pronostics classiques (envahissement ganglionnaire, taille tumorale, grade SBR ...) connus depuis longtemps pour leur impact sur l'évolution et le pronostic et l'association des facteurs récents ; résultats de l'immunohistochimie, et de la biologie moléculaire ont rendu la stratégie thérapeutique de sa prise en charge de plus en plus ciblée.

Pour cela nous avons adopté une stratégie de prise en charge et l'organisation d'une consultation hebdomadaire de sénologie où les patientes sont vues par une équipe pluridisciplinaire conforme aux recommandations (OMS, Plan Cancer).

L'objectif principal de ce travail prospectif descriptif et analytique est l'identification des différents facteurs pronostics d'une part et l'analyse du statut ganglionnaire du curage axillaire classique d'autre part.

A travers cette étude portant sur 200 cancers du sein opérés durant la période de janvier 2010-décembre 2014, avec une incidence de 23% parmi l'ensemble des cancers opérés durant la même période. Nous avons constaté certains éléments spécifiques à nos patientes et qui ont une influence directe sur le pronostic à savoir : le jeune âge ou la majorité des patientes avaient moins de 55 ans (60%), une taille tumorale moyenne de 43,3mm, le stade T3 et T4 représentaient plus de 50% des cas.



L'existence de T0 dans l'Etude Européenne des années 1990 et leur absence dans les études récentes (notre étude) témoigne d'un manque de moyens de dépistage par rapport à l'Europe, du grand retard à la consultation, et du retard diagnostique, d'où l'intérêt d'une politique de dépistage (Plan Cancer).

Les grades SBR II et SBR III sont présents dans 97% des cas. L'envahissement ganglionnaire est le facteur pronostic le plus important, ainsi la présence d'envahissement des ganglions axillaires est corrélée à un taux de survie significativement bas.

La survie sans rechutes, la survie sans métastases et la survie globale sont inversement proportionnelles aux nombre de ganglions atteints. La plupart des auteurs admettent qu'au-delà d'un seuil de 3 ganglions envahis, le pronostic est péjoratif.

Le curage ganglionnaire classique systématique a permis le prélèvement entre 12 et 31 ganglions en moyenne, l'envahissement axillaire avoisine 90% des cas dont 50% avec plus de 4 ganglions envahis, la chirurgie radicale réalisée chez 96% des malades.

27,5% des patientes sont du sous type triple négatif, et 15% du sous type HER2.

Le taux de récurrences locales est de 7,5%, le cancer du sein controlatéral dans 4% des cas.

Cependant le taux de métastases à distance était de 31% pour les métastases osseuses, 8% et 9% pour les métastases pulmonaires et hépatiques et 4% pour les métastases cérébrales.

Le délai d'apparition des récurrences et des métastases est de 24 à 36 mois dans la majorité des cas.

La survie globale à 5 ans est estimée à 67%.

A noter que la survie est hautement corrélée à la taille tumorale, le grade SBR, le degré d'envahissement ganglionnaire, les sous types HER2+ et triple négatif. (Taux de survie le plus bas), La présence d'embolies vasculaires (60%) et le stade TNM (T1 et T2 ou la survie est de : 84,3% versus 59,6% pour T3 T4)

16% de N0 versus 84% de N+ :

Taille T1 versus T3 (76,2% ; 57,6%), SBR I VS SBR III (100% ; 66,7%), Le sous type luminal A : 68,6% ; luminal B 75% ; le triple négatif 58%, la présence d'embolies vasculaires, la survie : 60,8%.



Notre étude était limitée par la non disponibilité des, oncogènes tel que : Ki67, Cytokératines 5 et 6, et la protéine P53.

Malgré les facteurs de mauvais pronostics qui caractérisent notre population, il est nécessaire de souligner qu' en comparant nos résultats aux données récentes de la littérature surtout Européennes et Américaines, des éléments qui rappellent le retard du diagnostic dans notre population (la taille de la tumeur, le statut ganglionnaire), où on retrouve dans certaines séries Européennes des taux de 73,7% de ganglions négatifs alors que ce taux est de 16% dans notre série, le grade SBR I de 20à30% dans les séries Européennes est de 3 % dans notre série

L'incidence du sous-groupe triple négatif ou le taux de récurrences est le plus important, elle est de 13,1% dans certaines séries Américaines alors qu'elle est de 27,5% dans notre série.

La survie en fonction de l'envahissement ganglionnaire (N+) est de 78,3% dans notre série, et de 61,68% dans des séries Européenne ceci peut être expliqué par l'adoption du curage classique de routine dans notre pratique.

La révolution dans le domaine de la recherche a donné un nouvel éclairage sur l'orientation des modalités thérapeutiques par la mise à la disposition d'une multitude de nouveaux facteurs pronostics grâce à l'immunohistochimie et la biologie moléculaire ; ce qui a permis l'évaluation du pronostic propre à chaque cas de cancer du sein et la stratification des malades en groupes de pronostic homogène selon les variations des récepteurs hormonaux, de l'oncogène HER2, des marqueurs de prolifération cellulaire et d'autres facteurs moléculaires.

Si on prend en considération les facteurs pronostics de nos patientes, la survie des formes de bons pronostics est comparable aux résultats des séries Occidentales où les stades précoces prédominent.

**PERSPECTIVES ET
RECOMANDATIONS**



VII. PERSPECTIVES ET RECOMMANDATIONS

L'Algérie s'est mobilisée en collaboration avec les experts de la santé et avec tous les moyens humains et matériels pour réaliser et réussir de manière effective le programme National du Cancer. La réussite de ce programme est tributaire de l'engagement, la mobilisation et l'adhésion de tous.

À travers les constats relevés dans notre étude, nous pouvons ressortir avec les recommandations suivantes :

Remettre les professionnels de santé au cœur du dispositif de santé publique par leur sensibilisation et implication dans le processus du dépistage du cancer du sein.

Renforcement de la formation médicale et paramédicale pour les bonnes pratiques professionnelles.

Promouvoir l'information sur l'intérêt du dépistage et la garantie de la prise en charge, dans tous les centres de santé de base publique, privés et des centres spécialisés universitaires.

Associer les médecins des centres de santé et les gynécologues plus étroitement aux processus d'élaboration des contenus des messages d'information et de communication relatifs au dépistage

Évaluer des actions de sensibilisation et d'information réalisées auprès des professionnels de santé et de la population

Instaurer un processus d'invitation des femmes aux dépistages.

Assurer une gestion prévisionnelle des ressources matérielles pour éviter les problèmes d'ordre organisationnels en se basant sur les résultats des études épidémiologiques et des analyses statistiques très poussées qui par leur recommandation organisationnelle doivent s'inscrire dans cette optique car sans surveillance épidémiologique, il est impossible de mettre en place un plan national ou même régional de lutte contre les cancers.

BIBLIOGRAPHIE



1. Mousseau M: Cancer du sein : épidémiologie, bilan d'extension, modalités thérapeutiques. *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique* 2002, vol.26.
2. Boussen H, A. GAMOUDI: Classification Moléculaire Du Cancer Du Sein: Etude Retrospective De 1514 Cas A L'institut Salah Azaiez De Tunisie, *Revue De La Littérature*. 2012.
3. Sorlie TEA: Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(19): p. 10869-10874.
4. Ries L.A.G. MBA, Hankey B.F., et al: eds SEER Cancer Statistics Review, 1973-1991 1994: tables and graphs. *NIH publ n° 94-2789*.
5. Beral V. HC, Reeves G., and Peto R Sudden fall in breast cancer death rates in England and Wales. *Lancet* 1995: 1642-1643.
6. Meyer K.K. BWC: Mastectomy performed by Lawrence Heister in eighteenth century. *Surg Gyneco Obstet*. 1984;159: 391-394.
7. Harlesh. Moore, F.R.C.S: On the influence of inadequate operations on the theory of cancer. *R Med Chir Soc Lond* 1867;1: 244-180.
8. W.S. Halsted: The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Annals of Surg* 1907:p.1-10.
9. Veronesi U B, Del Vecchio M, Saccozzi R, Clemente C, Greco M, et al: Comparaison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in early of breast cancer : long term results. *Euro J Cancer Clinical Oncology* 1986:P1085-1089.
10. Henry Harrington Janeway: Radium therapy in Cancer, at Memorial Hospital. New York: *New York: Hober* 1917:184-190.
11. Maddox W. CJ, Laws H., et al: A randomized prospective trial of radical (Halsted) mastectomy versus modified radical mastectomy in 311 breast cancer Patients. *Ann Surg* 1983;198: 207.
12. Turner L. SR, Bell W: Radical versus modified radical mastectomy for breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 1981;63 / 239.
13. Boyd S: On oophorectomy in cancer of the breast. *British Medical Journal* 1900;2: 1161-1167



14. Ravdin R.G. LET, Slack N.H., et al: Results of a clinical trial concerning the worth of prophylactic oophorectomy for breast carcinoma.
Surg Gynecol Obstet 1970;31 : 1055.
15. Muss H H: Endocrine therapy for advanced breast cancer a review.
Breast Cancer Res 1992;21: 15.
16. Fisher B. CP, Economou S.G., et al Phenylalanine mustard (L- PAM) in the management of primary breast cancer : a report of early findings.
N Engl J Med 1975;292 : 117.
17. Bonadonna G. BE, Valagussa P, et al: Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976.
18. The early breast cancer trialists' collaborative group: : Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trials involving 31 000 recurrences and 24 000 deaths among 75 000 women.
The Lancet 1992, 339(8784):1-15.
19. Sappey C, Paris: Delahaye 1885.
20. Tanis P-J. NO, Valdes Olmos R.A, et al Anatomy and physiology of the lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy,
J Am Coll Surg 2001 192(193) :399-409.
21. Rouviere H: Anatomie des lymphatiques de l'homme. Paris;
Masson, 1932.
22. Dunnwald LK, M.A. Rossing, and C.I. Li: Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients.
Breast Cancer Res 2007;9(1): p. R6.
23. Olivier J. B VL, Butarelli M, et al ;Functional anatomy of the lymphatic drainage of the breast contribution of sentinel lymph node biopsy.
Ann Chir 2006;131(110) :608-115.
24. Espié.M. GA: Le sein normal et ses explorations. In Le sein du normal au pathologique. état de l'art, 3eme ed ; ESKA.2007:38-53.
25. Caplan I: Révision anatomique du système lymphatique de la glande mammaire (à propos de 200 cas).*Bull,Assoc,Anatomie(Nancy)* 1975;59 :121-137.
26. Forouzanfar MH FK, Delossantos AM, et al: Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2011; published online Sept 15:DOI:10.1016/S0140-6736(1011)61351-61352.



27. Christina Fitzmaurice et al: Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015 A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *Jama Oncol* 2016:01-09.
28. Ries LAG MD, Krapcho M, et al: SEER Cancer Statistics Review (1975-2004) *National Cancer Institute, MD Bethesda*, 2006.
29. Dumitrescu RG CI: Understanding breast cancer risk- where do we stand in 2005? *J Cell Mol Med* 2005:9(1):208-221.
30. Bray F SR, Ferlay J, et al: Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002 38(31): 99-166.
31. Terki N et col: Incidence annuelle du cancer du sein dans la population Algérienne diagnostiquée au niveau des centres de référence d'anatomopathologie en Algérie. *Le fascicule de la santé* n°19 2015.
32. *Registre du cancer d'Alger. Année 2012.*
33. *Registre du cancer de Sétif*
34. Michel P Coleman MQ, Franco Berrino, Jean-Michel Lutz, Roberta De Angelis and al: Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD), . *Lancet Oncology* 17 July 2008:, DOI: 10.1016/S1470-2045(1008)70179-70177.
35. *Registre du cancer d'Oran .*
36. *Registre du cancer d'Alger: 2012.*
37. Bendib: Dépistage du cancer du sein : réalités en Algérie. *9ème Séminaire Intensif en Oncologie Mustaga Hôtel, Mostaganem* 2011
38. Tavassoli FA, Devilee P: Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genetal Organs. *LARCpress* 2003.
39. Singletary SE, C Allred, P Ashley, LW Bassett...: Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast *Clin Oncol* 2002:20(17) :3628-3636.
40. Singletary SE, FL Greene :revision of breast cancer staging : the 6th addition of the TNM classification, *semin surg Oncol*.2003: ;21(21) :53-29.
41. Sobin LH: TNM Classification of Malignant Tumours. *7th Édition WileyBlackwell* 2009.



42. Bloom H.J. RWW: histological grading and prognosis in breast cancer a study of 1409 Cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957 11(13) :359-377.
43. oncoprofnet/Generale2000/g06_Classification/sch04_sein/sch04_br20.html.
44. Chevalier et Sattaloff. Charafe-Jauffret E, et al: Towards an integrated cellular and molecular: definition of breast cancers. *Med Sci (Paris)*, 2007;23(26-27): p. 626-632.
45. Park K, et al: c-myc amplification is associated with HER2 amplification and closely linked with cell proliferation in tissue microarray of nonselected breast cancers. *Hum Pathol* 2005: 36(36): p. 634-639.
46. Carey LA, et al: The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 2007;13(18): p. 2329-2334
47. Weigelt B, et al: Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. *J Pathol* 2008: 216(212): p. 141-250.
48. Cheang MC, et al: Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res* 2008;14(15): p. 1368-1376.
49. e-cancer.fr/les-facteurs-de-risque/les-antecedents-familiaux./les-cancers/cancer-du-sein
50. Tardivon A. MC: Cancer du sein (I). Epidémiologie, facteurs de risque, imagerie. *Encycl Med Chir* (Elsevier SAS, Paris) 2009:vol. 34-8000-A-8040.
51. Perry N, deWolf C et al: European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis. 4th edition Luxembourg: European Commission Office for Official Publications of the European Communities 2006.
52. HAS.Santé.fr: Place de l'IRM dans le bilan d'extension locorégionale pré thérapeutique du cancer du sein. *Rapport d'évaluation technologique* 2010.
53. Bourguet HA, Houvenaeghel G, Vinatier D, Bosquet L, Bonichon F, Corone C, Giard-Lefevre S., Morett J.L., Touboul E: Synthesis bulletin of 2005 surveillance Clinical practice recommendations: the use of PET-FDG in cancers of the breast, ovary and uterus. *Bull Cancer* 2006, vol. 93 n° 4:385-390.
54. Groheux D. MJL, Giacchetti S., Hindie E., Teyton P., Cuvier C., Bousquet G., Misset J.L., Boin C., Espie M: PET/CT in breast cancer: an update. *Bull Cancer* 2009 vol. 96, n° 11:1053-1070.
55. Tardivon A. EKC, Meunier M., Thibaut F: Imagerie interventionnelle en pathologie mammaire. *Encycl Med Chir* (Elsevier SAS, Paris) 2004, vol. 34: 810-B-810.
56. Trettare B G, Fontaine D: Cancer du sein chez la femme :incidence et mortalité, France 2000 :*Bulletin epidemiologique hebdomadaire de l'institut de veille sanitaire* 2003 41 :209-210.



57. Lyman GH, Edge SB et al: Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update, *J Clin Oncol* 2014;32: 1365–1383.
58. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials *Lancet* 2000;355 (9217): 1757-9270.
59. Cutuli B: Radiotherapy in DCIS, an underestimated benefit? *Radiother Oncol* 2014;211,211-218.
60. Cancer INd: Recommandations de prise en charge spécialisée carcinome canalaire in-situ et carcinome lobulaire in-situ 2009.
61. Bartelink H, Poortmans P et al: Whole breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-years follow-up of a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:47-56.
62. Institut Nationale de Cancer France: Recommandations de prise en charge spécialisée cancer du sein non métastatique Questions d'actualité 2012. en ligne :
63. Belkacemi Y, FA, Cutuli B, Bourgier C, Hery M, Ganem G, Marsiglia H, Namer M, Gligorov J, Azria D: Radiotherapy for invasive breast cancer guidelines for clinical practice from the French expert review board of Nice/Saint-Paul de Vence *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;79:91–102.
64. (NICE) NNI fCE: Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009. <https://www.nice.org.uk/guidance>.
65. Overgaard M, Overgaard J: Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 breast randomized trials. *Radiother Oncol* 2007;82:247–253
66. The early breast cancer trialists' collaborative group: Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet Oncol* 2014. Mar 19: pii: S0140–6736(0114)60488-60488. doi:60410.61016/S60140-66736(60414)60488-.
67. Institut Nationale De Cancerologie : Cancer du sein non métastatique 2010.
68. Poortmans P, KC, Budach V et al: Irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph nodes in stage I to III breast cancer: 10 years results of the EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups phase III *EJC* 47(Suppl 2) 2013
69. Whelan T, OI, Ackerman I et al: NCIC-CTG MA. 20: an intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011:(Suppl); abstract LBA 1003.
70. Budach W, Boelke E et al Adjuvant radio-therapy of regionallymph nodes in breast cancer—a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol* 2013;8:267.



71. Adair F, Joubert L, et al: Long term follow up of breast cancer patients The 30 –year report *Cancer* 1974;33: 1145- 1150.
72. Fisher B RC, Fisher ER, et al Relative worth of estrogen or progesteronr receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-06. *J Clin Oncol* 1988;6: 1076- 1087.
73. Andrulis IL BS, Blackstein ME, et al CerbB2 amplification identifies a poor prognosis group of women with negative breast cancer. Toronto Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16: 1340-1349.
74. Brown RW AC, Clarck GM, et al Prognostic value of Ki 67 compared to S phase fraction in axillary node negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 1996;2: 585-592.
75. Hilsenbeck SG RP, De Moor CA et al Time-dependance of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998 52: 227-237.
76. De la Roche fodière A AB, Campana F, et al Age as a prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993;341: 1039.
77. Peto R: Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. . *Lancet* 2012;379: 432–444.
78. Gianni L BJ, Eiermann W et al Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer *J Clin Oncol* 2009;27: 2474–2481.
79. Bear HD, Anderson S, Brown A and al: The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-27. 2003, *J. Clin. Oncol* 4165-4174.
80. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA and al: Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Eng J Med* 2008 ;358:1663-1671.
81. Henri Roché, Pierre Fumoleau and al: Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: The FNCLCC PACS 001 trial. *J Clin Oncol* 2006;24:5664-5671.
82. Martin M et al ; Breast Cancer International Research Group 001 Investigators. Adjuvant docetaxel for node positive breast cancer. *N. Engl. Med.* 352 (2005): 2302- 2313.
83. Blajman C et al. A prospective randomized phase III comparing combination chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin and 5-fluorouracil with vinorelbine plus doxorubicin in the treatment of advanced breast carcinoma. *Cancer* 85 (1999): 1091-1097
84. Ejlersten B et al. Improved outcome from substituting methotrexate with epirubicin: results from a randomized comparison of CMF versus CEF in patients with primary breast cancer. *Eur. J. Cancer* 43 (2007): 877-884.



85. Evan TR et al. Phase III randomised trial of doxorubicine and docetaxel versus doxorubicine and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer : an AngloCeltic cooperative oncology group study. *J.Clin.Oncol* 23(2005): 2988-2995.
86. Stephen E. Jones, Michael A. Savin and al: Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24 : 5381-5387.
87. Bonadonna G et al. 30 years follow up of randomized studies of adjuvant CMF in operable breast cancer : cohort study. *B M J* 330 (2005) : 217-222.
88. Slamon D et al. Adjuvant trastuzumab in HER2 positive breast cancer. *N Eng J Med* 2011;365: 1273-1283
89. Romond TH PEa: Trastuzumab plus chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. *N Eng J Med* 2005;353: 1673-1684.
90. Spielmann M et al. Trastuzumab for patients with axillary node - positive breast cancer: results of FNCLCC PACS 004. *J. Clin . Oncol* 2009; 27: 6129-6134.
91. Tolaney S et al. A phase II study of adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node negative, HER2 positive breast cancer. *San Antonio Breast Symposium Meeting Abstract* 2013: abstract S 1-04
92. Early breast cancer trialist's collaborative group: Tamoxifen for early breast cancer : an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;351:1451-1467.
93. Alain Bremond: Maladies du sein. *Masson* 2004, 1ère éd. Paris.
94. Albain KS, Ravdin PM et al: Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374: 2055–2063. .
95. Dowsett M CJ, Ingle J and al: Meta analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatases inhibitors versus tamoxifene. *J Clin Oncol* 2010;28: 509-518.
96. Burstein HJ PA, Seidenfeld J et al American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010: 28: 3784–3796.
97. Clarke M, Collins R, Darby S, et al : Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 years survival an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;365:1687- 1717.
98. Francis PA RM, Fleming GF et al: Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372: 436–446. .
99. Pagani O RM, Walley BA et al: Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014;371: 107–118.
100. Davies C PH, Godwin J et al: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381: 805–816.



101. Goldhirsch A GR, Piccart-Gebhart MJ et al: 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 1021–1028.
102. Pivotal X RG, Debled M et al: 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14: 741–748.
103. E. Senkus SK, S. Ohno, F. Penault-Llorca, Poortmans, E. Rutgers, S. Zackrisson and F. Cardoso: On behalf of the ESMO Guidelines Committee*. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5) 2015, v8–v30.
104. A. S. Coates, Goldhirsch, Gelber, Gnant, Piccart-Gebhart, Thürlimann, J. Senn and Panel Members: Tailoring therapies improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of Oncology* 2015;26: 1533–1546
105. Lester S, Chen YY, et al. : Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133(110): 1515–1538.
106. Anderson WF CB, Jatoi I, Rosenberg PS Effects of estrogen receptor expression and histopathology on annual hazard rates of death from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100(101): 121–106.
107. Elkin EB, C. Hudis, C.B. Begg, et al: The effect of changes in tumor size on breast carcinoma survival in the U.S.: 1975-1999
108. Foulkes WD, M.J. Grainge, E.A. Rakha, et al Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. *Breast Cancer Res Treat* 2009;117(111): p. 199-204.
109. Huang HJ, P. Neven, M. Drijkoningen, et al: Association between tumour characteristics and HER-2/neu by immunohistochemistry in 1362 women with primary operable breast cancer. *J Clin Pathol* 2005;58(56): p. 611-616.
110. Quiet, Weichselbaum RR, Hellman S. : Natural history of node-positive breast cancer: the curability of small cancers with a limited number of positive nodes. *J Clin Oncol* 1996, 14:3105–11.
111. Arnaout-Alkarain A KA, Narod SA, Sun PA, Marks AN: Significance of lymph vessel invasion identified by the endothelial lymphatic marker D2-40 in node negative breast cancer. *Mod Pathol* 2007; 20:183—191.
112. P Hietanen: Relapse pattern and follow-up of breast cancer. *Ann Clin Res* 1986 18 :134-143.
113. M Stierer, H Rosen, et al: Immunohistochemical and biochemical measurement of estrogen and progesterone receptors in primary breast cancer correlation of histopathology and prognostic factors. *Ann of Surgery* 1993; Vol 218, 213-221
114. Sundquist M, S. Thorstenson, L. Brudin, et al: Applying the Nottingham Prognostic Index to a Swedish breast cancer population. South East Swedish Breast Cancer Study Group. *Breast Cancer Res Treat* 1999;53(51):p. 51-58.



115. Rakha EA, M.E. El-Sayed, A.H. Lee, et al: Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26(19): p. 3153-3158.
116. Porter GJ, A.J. Evans, S.E. Pinder, et al: Patterns of metastatic breast carcinoma: influence of tumour histological grade. *Clin Radiol* 2004; 59(12): p. 1094-1098.
117. Volpi A, F. Bacci, A. Paradiso, et al: Prognostic relevance of histological grade and its components in node-negative breast cancer patients. *Mod Pathol* 2004;17(19): p. 1038-1044.
118. Matsuo K, T. Fukutomi, S. Akashi-Tanaka, et al: Histological grade, p53, HER2 and hormone receptor status of synchronous bilateral breast carcinoma. *Breast Cancer* 2002; 9(2): p. 127-133.
119. Iwaya K, H. Tsuda, T. Fukutomi, et al: Histologic grade and p53 immunoreaction as indicators of early recurrence of node-negative breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1997;27(21): p. 26-12.
120. Masood S, Bui MM.: Prognostic and predictive value of HER2/neu oncogene in breast cancer. *Microsc Res Tech* 2002;59(52): p. 102-108. 195.
121. Sanchez-Deneux M: Immunosuppresseurs et antistéroïdes dans les cellules de cancers de sein humains : effets sur la prolifération cellulaire, les récepteurs des œstrogènes et sur la transcription des gènes qu'ils régulent, *thèse de doctorat de l'institut national agronomique Paris-Grignon* Décembre 2003:p 30
122. V. Speirs RAW: New perspectives into the biological and clinical relevance of oestrogen receptors in the human breast. *J Pathol* 2007 211: 499–506.
123. S. Badve HN: Oestrogen-receptor-positive breast cancer: towards bridging histopathological and molecular classifications, *Journal of Clinical Pathology* 2009: 62:66-12.
124. GG Kuiper, Enmark E, Pelto-Huikko M, Nilsson S, et al Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary Proc, *Natl Acad Sci USA* 1996;93, 5925-5930.
125. J. P. Brettes CM, B. Gairard J P Belloq Cancer du sein 2007
126. Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer: Cancers du sein infiltrants non métastatiques. *Editions John LibbeyEurotext 2ème édition* 2001.
127. A Zidan, J S Christie Brown et al: Oestrogen and progesterone receptor assessment in core biopsy specimens of breast carcinoma. *Journal of Clinical Pathology* 1997 50:27-29
128. A.J. Balaton et al: Recommandations pour l'évaluation immunohistochimique des récepteurs hormonaux sur coupes en paraffine dans les carcinomes mammaires. *Annales de Pathologie Mise à jour* 1999 Vol 19, N° 4
129. Manner L. MG, PenaultLlorca F., Merlin J.L: Targeting of membrane receptor tyrosine kinase: is there resistance in the HER? . *Bulletin du cancer* 2004, Vol 91, No 9:685-694.
130. A. Perez M: HER-2 as a Prognostic, Predictive, and Therapeutic Target in Breast Cancer *Cancer Control* 1999;6(3):233-240.
131. Révillion F et al :ErbB2 oncogene in human breast cancer and its clinical significance *Eur J Cancer* 1998;34 : 791-808.
132. Bartlett J et al: The clinical evaluation of HER-2 status : which test to use ? . *J Pathol* 2003; 199: 411-417.



133. Dansereau S FD: La thérapie ciblée en oncologie et la pointe de l'Iceberg. Première partie : le récepteur épidermique humain HER/ErbB *Pharmactuel* Vol. 39 ; N° 3 2006 ; p 2135-2043.
134. Moreno A , Lloveras B , et al: Ductal carcinoma in situ of the breast: correlation between histologic classification and biologic markers. *Modern pathology* 10 1997: 1088-1092.
135. DJ Slamon, et al: Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu Oncogene. *Science* 235 1987 177-182
136. Lauren Hammock et al: Strong HER-2/neu protein over expression by immunohistochemistry often does not predict oncogen amplification by fluorescence in situ hybridization. *Human pathology* October 2003, Vol 34, :1043-1047.
137. Shahla Masood; Marilyn M B: Prognostic and Predictive Value of HER 2 Neu Oncogene In Breast Cancer Microscopy Research And Technique 2002: 59: 102-108.
138. RA Walker: Immunohistochemical markers as predictive tools for breast cancer *Journal of clinical pathology* 2008: 61: 689-696
139. F. Penault-Llorca, J. Jacquemier: Le défi de la qualité en immunohistochimie : exemple du statut ERBB-2 dans le cancer du sein. *Annales de pathologie* 1999, Vol 19; N°4:280-280.
140. Maryse. Fiche : Hybridation in situ en fluorescence (FISH) : actualité et perspectives en anatomie pathologique. *Ann pathology* Oct 2001 21 (25): 383-385
141. F. Penault-Llorca: L'évaluation immunohistochimique du statut HER2 dans les carcinomes mammaires infiltrants : mise au point du protocole technique et de la lecture des résultats : recommandations. *Annales de pathologie* N° 2-Avril 2002 Vol 22 150-157.
142. Dowsett M .Nielsen TO et al: Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *DJ Natl Cancer Inst* 2011:103:1656-1664.
143. J. Bartlett: The clinical evaluation of HER-2 status : which test to use ? . *J Pathol* 2003: 199: 411-417.
144. Prives C: The p53 pathway. *J Pathol* 1999 187 : 112-126.
145. Hurlimann J Chaubert-P, Benhattar J.: p53 gene alterations and P53 protein accumulation in infiltrating ductal breast carcinomas : correlation between immunohistochemical and molecular biology techniques. *Mod Path* 1994 7 : 423-428.
146. Tavassoéli F.A: Pathology and genetics. Tumors of the breast and femal genital organs. 2003.
147. Colleoni M RN, Peruzzotti G, et al: Role of endocrine responsiveness and adjuvant therapy in very young women (below 35 years) with operable breast cancer and node negative disease. *Annals of Oncology* 2006:1497-1503.
- 148 Maggard MA1, O'Connell JB, Lane KE, Liu JH, Etzioni DA, Ko CY.: Do young breast cancer patients have worse outcomes? *J Surg Res* 2003:113 : 109-113.
149. al S-ZBe: EPU pathologie mammaire 2007.
150. Isabelle Treilleux: Pronostic des cancers du sein. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Gynécologie 2002, 865-F-20 7 4.



- 151.M. Espie PHC: Cancer du sein de la femme jeune : problèmes et questions Pathologie Biologie 51 2003: 391–392.
- 152.Ciara Barrett, Hilary Magee , and Michael Jeffers: Amplification of the HER-2 gene in breast cancers testing 2+ weak positive by herceptest TM immunohistochemistry: false positive or false negative IHC? Doi. *JCP* 2006:039602
153. J BPF: Guide Pratique de la santé mammaire .*Bureau national de l organisation mondiale de la santé*. 2006:83-89.
- 154.Remontet L EJ, Bouvier AM, et al: Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000 *Revue d Épidémiologie et de Santé Publique* 31 March 2003 3-30.
- 155.Blamey RW, Hornmark-Stenstam B: ONCOPOOL – a European database for 16,944 cases of breast cancer. *European Journal of Cancer* 2010:46:56–71.
- 156.Gros claude P, Hedelin G, Tretarre B, Arveux P, Lesec'h JM, Raverdy N, Sauvage-Machelard M. : Survival of women with breast cancer in france: variation with age, stage and treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2001 Nov, 70:137-143.PMID:11768604.
- 157.Turner B, Matloff E, Smith T, Gumbs AA, Beinfield M, et al: BRCA1/BRCA2 germline mutations in locally recurrent breast cancer patients after lumpectomy and radiation therapy: implications for breast-conserving management in patients with BRCA1/BRCA2 mutations *J Clin Oncol* 1999, 17:3017-3024.
- 158.Birgitte Vrou Offersen: A comparison among HER2, TP53, PAI-1, angiogenesis, and proliferation activity as prognostic variables in tumours from 408 patients diagnoses with early breast cancer. *Acta Oncologica* 2008:47: 618-632
- 159.Manfrin, al: Invasive Breast Cancer With Extensive Peritumoral Vascular Invasion © American Society for Clinical Pathology, *Am J Clin Pathol* 2014:142:299-306.
- 160.Hammas N. : Evaluation de l'immuno-marquage par les RH et IH erceptest dans le cancer du sein. 2009(*Sidi Mohamed ben abdellah.FES*):47.
- 161.Ben Gobrane H FR, Rahal K et al: Pronostic du cancer du sein à l'Institut de Carcinologie Salah Azaïez de Tunis. *East Mediterr Health J* 2007; :13:309-318.
- 162.Chettibi et A.Bendib. Chetibi W BA: Cancer du sein de la femme de moins de 35 ans et chimiothérapie postopératoire immédiate a propos de 608 cas. *Bull Cancer* 2006:93:581-582.
- 163.Colleoni NR, , C. Robertson, L. Orlando, G. Viale, G. Renne: Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol* 2002: 13:273-279.
- 164.J Kollias CE, 10 Ellis, JFR Robertson and RW Blamey Early-onset Breast cancer : histopathological and prognostic considerations. *British Journal of Cancer* 1997:75(79), 1318-1323.
165. Rosa Irene Álvarez Goyanes, Xiomara Escobar Pérez: Hormone Receptors and Other Prognostic Factors in Breast Cancer in Cuba. *Journal of the Instituto Nacional de Cancerología Mexico* 2008:19–27.
166. E Manfrin: Invasive Breast Cancer With Extensive Peritumoral Vascular Invasion © American Society for Clinical Pathology, *Am. J Clin Pathol* 2014: 142:299-306.



167. Agali Wélé: Etude Clinique du cancer du sein en chirurgie à l'HP.G à propos de 94 cas. *These Med Bamako* (1998), N°65 p103.
168. Mahamadou Alou Keita: Etude des caractères anatomocliniques des cancers du sein au MALI *thèse Med Bamako* 2005.
169. Marty m RC, Srrys G, Peterissans JL, Baillet F: Le cancer du sein au moment du diagnostic, étude nationale de la CANAM :analyse de 3007cas. *press Med* 1992;21(22).
170. A. Boukerche AY, R. Madouri , C. Bechekat , N. Benaicha , A.F. Dali-Youcef: Cancer du sein de la femme jeune dans l'ouest de l'Algérie. *Cancer/Radiothérapie* 12 2008:713_753.
171. Bakkali CM, A. Lesur-Schwander and J. -L. Verhaeghe. : Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins. *Cancer/Radiothérapie* 2003;7(3) : 153-159.
172. S. Benahmed: Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes : analyse d'une série hospitalière de 729 patientes. *Santé publique* 2002, 3, N° 14:231-241.
173. Chek Siang Foo DS, Chee Keong Chong, Hong Chee Chng, Khoon Hean Tay, Sze Chuan Low: Breast cancer in young Asian women: Study on survival, *J Surg* 2005;75 :54-76.
174. LM Foxcroft, EB Evans, AJ Porter : The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. *Breast Cancer Res Treat* 2004, 13 (4):297-306.
175. Jobsen JJ , van der Palen J , Meerwaldt JH : The impact of age on local control in women with pT1 breast cancer treated with conservative surgery and radiation therapy. *Eur J Cancer* 2001;37(15) :1820-1827.
176. Kim SH, Simkovich-Heerd A, Tran KN, Maclean B, Borgen PI.: Women 35 years of age or younger have higher loco regional relapse rates after undergoing breast conservation therapy, *J Am Coll Surg* 1998: 187 (181) : 181-188.
177. I. Bouamama : Le cancer du sein chez la femme jeune : particularités épidémiologiques, génétiques, pathologiques, biologiques et thérapeutiques *Cancer/Radiothérapie* 2009, 13: 644-697.
178. B Cutuli: A French national survey on infiltrating breast cancer :analysis of clinico-pathological features and treatment modalities in 1159 patients w breast cancer research and treatment. 95 :55-64 *Springer* 2005 2006, 10.1007/:10549-10005-19034-10546.
179. Melinda A, Maggard MD, Jessica B, O'Connell MD, Karen E, Lane MD, et al. : Do young breast cancer patients have worse outcomes? . *J Surg Res* 2003: 113 (111) :109-113
180. Porter Aea: Patterns of metastatic breast carcinoma: influence of tumor histological grade *Clin Radiol* 2004;59(12): 1094-1098.
181. Abbass Fouad AY, Znati Kaoutar, El Mesbahi Omar, Amarti Afaf, et Bennis Sanae Molecular classification of breast cancer in Morocco *Pan Afr Med* 2012;13: 91.
182. Morgan A OG, E-Saify W, Vaughan-Williams E, Williams RJL: Young women with breast cancer; clinical, histopathological and prognostic considerations Royal Glamorgan Hospital 2004
183. LM Foxcroft, EB Evans, AJ Porter: The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. *Breast Cancer Res Treat* 2004, 13 (4):297-306.



184. Bertucci F HR, Nguyen C et al. : Gene expression profiling of cancer by use of DNA arrays : how far from the clinic. *Lancet Oncol* 2001 2: 674-682
185. FJ Esteva: Prognostic molecular markers in early breast cancer *Breast Cancer Res* 2004;6: 109-118
186. G Pauletti: Assessment of methods for tissue-based detection of the HER-2/neu alteration in human breast cancer: a direct comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3651-3664.
187. R L: Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. . (rapport) *Institut de de veille sanitaire, Saint-Maurice* 2003.
188. Nidal M Almasri and Mohammad Al Hamad: Immunohistochemical evaluation of human epidermal growth factor receptor 2 and estrogen and progesterone receptors in breast carcinoma in Jordan. *Breast Cancer Research* 2005;7:R598–R604.
189. Lobna Ayadi, Abdelmajid Khabir and Habib Amouri : Correlation of HER-2 overexpression with clinico-pathological parameters in Tunisian breast carcinoma. *World J of Surgical Onc* 2008;6: 112.
190. B P: Rôle pronostique à long terme des récepteurs stéroïdiens dans le cancer du sein *Bull du cancer* 1998, V 85, N°4:347-352.
191. A L: Evaluation immunohistochimiques des récepteurs hormonaux en routine : comment assurer la relève? . *Bulletin De La Division Française De L'académie Internationale De Pathologie* 2000 32 : 17.
192. Vysis, Downers. Grove, IL: Determination of HER-2 status and chromosome 17 polysomy in breast carcinomas comparing Herceptest and PathVysion FISH assay. *Am J Clin Pathol* 2004;121: 170-177
193. Rasmussen: Evaluation of and quality assurance in HER2 analysis in breast carcinomas from patients registered in Danish breast cancer group (DBCG) in the period of 2002-2006. a nationwide study including correlation between HER-2 status and other prognostic variables. *Acta oncologica* 2008; 47: 784-788
194. Ménard, al: Role of HER2 Gene Over expression in Breast Carcinoma. *Journal of cellular physiology* 2000, 182:150
195. Perou CM ST: Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000 406(6797):6747-6752.
196. Bertucci F NV: Profils d'expression génique et puces à ADN dans le cancer du sein : intérêt pronostique. *Bulletin du Cancer* 2002, 89:N° 6. 571-574.
197. Ihemelandu CU, Leffall LD Jr, Dewitty RL, Naab TJ, Mezghebe HM, Makambi and al : Molecular Breast Cancer Subtypes in Premenopausal and Postmenopausal African-American Women: Age-Specific Prevalence and Survival. *J Surg Res* 2007 143(141):109-118.
198. Bhargava R SJ, Beriwal S, Flickinger JC, Onisko A, Ahrendt G, et al. : Prevalence, Morphologic Features and Proliferation Indices of Breast Carcinoma Molecular Classes Using Immunohistochemical Surrogate Markers. *Int J Clin Exp Pathol* 2009; 2(5):444-455.



199. Sanae C: la classification moléculaire du cancer du sein. *These Med Sidi Mohamed ben Abdellah FES, Maroc* 2009: 135.
200. Cherbel F, Cherbal F W, Mahfouf H. : Distribution of molecular breast cancer subtypes among Algerian women and correlation with clinical and tumor characteristics: A population-based study. *Breast Dis* 2015;35: 95-102.
201. Mehdi I BB, Ramadhan FA: Breast cancer molecular subtypes in oman: correlation with age, histology, and stage distribution-analysis of 542 cases. *Gulf J Oncolog* ,2014;1: 38-48.
202. Parise CA, Bauer KR, Caggiano V: Variation in breast cancer subtypes with age and race/ethnicity. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010 76(71):44-52.
203. Yang XR SM, Peplonska B, et al Les différences dans les facteurs de risque pour les sous - types moléculaires du cancer du sein dans une étude basée sur la population , *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16: 439-443.
204. Carey LA, Perou CM, Livasy CA: Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006;295: 2492-2502.
205. Cheng H, Huang T, Wang W, Yue J, Shen N, Guo H, et al: Clinicopathological features of breast cancer with different molecular subtypes in Chinese women. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2013: 33: 117-121.
206. Norah A. Alnegheimish MMA, MD, KSUFP, Ammar C. AlRikabi, MD, FRCPath, Sufia Husain: Molecular subtypes of breast carcinoma in Saudi Arabia A retrospective study. *Saudi Med J* 2016, Vol. 37 506-512.
207. Belkacémi Y, Penault-Llorca F, Gligorov J, Azria: The use of breast cancer subtype classification to predict local and distant recurrence. *review Cancer Radiother* 2008;12(16-17):577-583.
208. Tabar L, Chen HH, Prevost TC : Duffy SW Update of the Swedish Two-County Trial of breast cancer screening: histologic grade-specific and age-specific results.. *Swiss Surg*, 1999:199-204.
209. Tamimi DM, Shawarby MA, Ahmed A, Hassan AK. : Protein expression profile and prevalence pattern of the molecular classes of breast cancer - a Saudi population based study. *BMC Cancer* 2010: 10: 223.
210. Mehdi I , Monem AA, Ramadhan FA: Breast cancer molecular subtypes in oman: correlation with age, histology, and stage distribution-analysis of 542 cases.. *Gulf J Oncolog* 2014: 38-48.
211. Pauletti G, Dandekar S, Rong H and al : Assessment of methods for tissue-based detection of the HER-2/neu alteration in human breast cancer: a direct comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2000:3651-3664.
212. Fourati A, Boussen H, El May MV, Goucha A, Gamoudi A and al: Descriptive analysis of molecular subtypes in Tunisian breast cancer *Asia Pac J Clin Oncol* 2014;10: e69-e74.



213. Dent R, Trudeau M, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA and al: Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. *Clin Cancer Res* 2007;13: 4429-4434.
214. Rao C, Shetty J: Immunohistochemical profile and morphology in triple - negative breast cancer. *J Clin Diagn Res* 2013; 7: 1361-1365.
215. Wiechmann L, Sampson M, Jacks LM, Patil SM, King T, al: Presenting features of breast cancer differ by molecular subtype. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2705-2710.
216. Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK and al: Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res* 2008;14: 1368-1376.
217. Bauer KR, Brown M, Parise CA, and al: Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry 2007;109(109):1721-1728.
218. O'Brien KM, Cole SR, Tse CK, Perou CM, Carey LA and al: Intrinsic Breast Tumor Subtypes, Race And Long-Term Survival In The Carolina breast cancer study. *clinical Cancer research* 2010, 16:6100-6110.
219. Sanae Bennis, Fouad Abbass, Akasbi Y, Al: Prevalence of molecular subtypes and prognosis of invasive breast cancer in north-east of Morocco: Retrospective study. *BMC* 2012, 5:436.
220. María Teresa Álvarez-Bañuelos, Ligia María Rosado-Alcocer and al: Prognostic Factors Associated with Survival in Women with Breast Cancer from Veracruz, Mexico. *Journal of Cancer Science & Therapy* 2016, 8(4) 092-098.
221. Paul L. Nguyen et al Breast Cancer Subtype Approximated by Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER-2 Is Associated With Local and Distant Recurrence After Breast-Conserving Therapy . *J Clin Oncol* ,2008;26:2373-2378.
222. Elidrissi Errahhali M, Elidrissi Errahhali M, Ouarzane M, El Harroudi T, Bellaoui M. First report on molecular breast cancer subtypes and their clinico-pathological characteristics in Eastern Morocco: series of 2260 cases. *BMC Women's Health*. 2017;17:3. doi:10.1186/s12905-016-0361-z
223. Yerushalmi R, Kennecke H, Woods R, Olivotto IA, Speers C, Gelmon KA. Does multicentric/multifocal breast cancer differ from unifocal breast cancer? An analysis of survival and contralateral breast cancer incidence. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 117:365–370.
224. Boyages J, Jayasinghe UW, Coombs N. Multifocal breast cancer and survival: each focus does matter particularly for larger tumors. *Eur J Cancer*. 2010;46:1990–1996.
225. Institut national du cancer. Survie attendue des patients atteints de cancers en France : état des lieux. Boulogne-Billancourt : *Institut national du cancer*, 2010 ; 58.
226. Aloulou S, El Mahfoudi A, El Omrani A, Khouchani M. Facteurs liés au diagnostic tardif du cancer du sein: expérience du CHU Mohammed VI Marrakech. *The Pan African Medical Journal*. 2015;21:162. doi:10.11604/pamj.2015.21.162.4363.

ANNEXE



FICHE D'EXPLOITATION CANCER DU SEIN
HOPITAL MILITAIRE REGIONAL UNIVERSITAIRE DE CONSTANTINE
SERVICE DE CHIRURGIE GENERALE
PR ABDELHAK LAMARA
DR ZAHIA FRIMECHE

FICHE D'EXPLOITATION CANCER DU SEIN

Identité :

Nom : _____ épouse : _____
 Prénom : _____
 Sexe : _____
 Age : _____
 Etat matrimonial : Célibataire Marié Divorcée Veuf (vé)
 Niveau social : haut moyenne bas
 Fonction : _____ Niveau intellectuel _____
 Adresse : _____
 Tel : _____
 Email : _____

Interrogatoire :

Age des premières règles : |__|
 Age de la première grossesse : |__| |__|
 Parité : G : |__| P : |__|
 Allaitement : oui non
 Contraception Orale : oui non
 Ménopause : oui Age non
 Obésité : oui non

Antécédents :

- Mastopathies : oui non
- Exposition aux irradiations : oui non
- ATCD Famille KC (Mère ou sœur ou tante) oui non
- ATCD personnel néo : oui non

Si oui :

1 -sein controlatéral 2 -Ovaire 3-Colon 4-Autres :

Tares associées

OBESITE : oui/ non HTA oui/ non. DIABETE : oui/ non

AUTRES :

Motif de consultation :

- 1-Nodule du sein :
- 2-Mastodynie :
- 3-adénopathie axillaire :
- 4-Ecoulement mammaire :
- 5-Signes cutanés :



Voussure/
Rougeur /
Ulcération/
Abscess /
Fistule /
6-Dépistage
7-Autres...

Examen clinique :

Inspection :

Asymétrie :	oui	non
Rougeur :	oui	non
Voussure :	oui	non
Rétraction mamelonnaire :	oui	non
Écoulement mamelonnaire :	oui	non
Peau d'orange :	oui	non

Palpation :

Nombre de nodules : |_|_| (nodule)
 Taille : |_|_| (cm)
 Siège :

QSE QSI QII QIE JQS JQI JQE JQI Retromamelonnaire

**Sein
Droit**

**Sein
Gauche**

<i>Forme :</i>	rond _	Ovale _
Contours :	bien limités _	mal limités _
Consistance :	ferme _	molle _
Mobilité :	mobile par/au plan pds _	mobile par /plan
superficielle _	Fixe par rapport au plan profond _	fixe par rapport au
plan superficiel _		
Sensibilité :	douloureux _	indolore _
ADP axillaire :	oui _	non _
.....		si oui description
N _	M _	TNM : T _
PEV :	PEV 0 _	PEV1 _
PEV3 _		PEV2 _



Examens para cliniques :

➤ **Mammographie :**

✓ **Opacité(OP)**

-Nombre (nodules)

-Forme : ronde ovale lobulée

-Taille : |_|_| (cm)

-Contours : circonscrits indistincts spicules micro lobules
masqués

-Densité : forte moyenne faible grasseuse

Siège :

Coté	QSE	QSI	QII	QIE	JQS	JQE	JQI	RETROMAMMELONNAIRE
Sein Droit								
Sein Gauche								

✓ **Micro calcifications**

-morphologie: coralliformes en bâtonnets punctiformes poudreuses
vermiculaires

-distribution : épars/diffuse linéaires

-classification : (ACR) 2 /3 /4 /5.

✓ **Désorganisation architecturale** Oui non

✓ **Signes associés**

- Rétraction cutanée Rétraction du mamelon
- Épaississement cutané Epaissement du stroma
- ADP axillaire Lésions cutanée
- Autres :.....

✓ **ACR BIRADS**

➤ **Echographie :**

Masse

-Nombre :.....(nodules)

-taille :cm

-Forme : rond ovale irrégulier

-Contours : circonscrit non circonscrit halo hyper échogène



Siège	QSE	QSI	QII	QIE	JQS	JQI	JQE	JQI	RETRO-MAMMELONNAIRE
Sein Droit									
Sein Gauche									

-**Echogénicité** : Anéchogène isoéchogène Hypoéchogène complexe
 -**Ombre** : Atténuation Renforcement
 -**Effet sur les tissus voisins** : Compression Infiltration Œdème
 -**vascularisation Doppler** : oui non NP
 -**Signes associés** :

Autres

-**calcifications** : oui non si oui class ACR(CALCI)
 -**ADP axillaires** : oui nombre : non
 -**Autres**:.....

Diagnostic

➤ **anatomopathologique** :

▪ **nodule**

***Cytologie** : Bénigne Maligne

***Biopsie** :

Biopsie exérèse

Micro biopsie

Macro biopsie

Extemporane

▪ **Ganglion** : oui..... bénin ; malin

▪ **Peau** oui bénin ; malin

➤ **Bilan radiologique** :

❖ **Téléthorax** face :

Normal. /pathologique : épanchement / nodules.

❖ **Echographie abdominopelvienne** :

Normale /Métastases hépatiques /autres.

❖ **TDM thoracique** : Normale métastases

❖ **Scintigraphie osseuse** : Normale. / métastases osseuses.

➤ **Bilan biologique** :

✚ Formule numération sanguine : Hg , TP

✚ Fonction rénale

✚ Fonction hépatique

✚ Hémostase

✚ CA15-3.



+ ACE,

Chimiothérapie néoadjuvante

Non

Oui : 2c 3c 4c 5c 6c 7c

PROTOCOLE :

Chimiothérapie adjuvante

2c 3c 4c 5c 6c 7c 8c plus

Traitement chirurgical :**Protocole opératoire****1. Traitement conservateur :**

-Tumorectomie :

-Quadrantectomie :

-Biquadrantectomie

2. Traitement radical

Mastectomie:

Curage axillaire :

Suites opératoires et complications :

- Hématome
- Lymphocèle
- Abscesses ou suppuration.
- Désunion des sutures cutanées
- Nécrose cutanée
- Troubles sensitifs de la face interne du bras
- Lymphœdème.
- Raideur de l'épaule
- Troubles esthétiques...

Etude de la Pièce opératoire : Résultats anapath :**✓ Pièce :**

- quadrant :.....
- Sein :/droit /
- Sein gauche /
- sein droit +curage axillaire /
- sein gauche +curage axillaire.
- Cicatrice de Biopsie macroscopique oui non
- Mamelon : rétracté non rétracté.
- Mamelon : sain infiltré.
- Maladie de Paget : oui non
- Base de résection : Saine : oui :.....cm. non
- Peau : saine infiltrée.
- Nombre de nodules :.....



- Taille tumeur.....mm.

Type histologique : CCI ; CLI ; C MIXTE., C papillaire infiltrant, C médullaire, C épidermoïde ;

SBR : I II III

Nombre de ganglions prélevés : |_|_|

Taille :.....cm

Nombre de ganglions atteints : |_|_|(gg)

Nombre de ganglions avec effraction capsulaire :.....

Différenciation architecturale 1 / /2 /3.

Pléomorphisme nucléaire : 1/ 2/ / 3

Activité mitotique : score : 1/ 2/ /3

Emboles vasculaires : présents /absents.

Lésions associées : 1. Carcinome lobulaire

2. Cc insitu

3. C insitu mixte,

4. Mastose fibrokystique

5. Adénofibrome

✓ Effet thérapeutique :

✓ sur le sein : TA TB TC TD

Sur les ganglions : NA NB NC ND

Récepteurs hormonaux

✓ Recherche des RO: Positifs Négatifs.

✓ Recherche des RP : Positifs Négatifs.

✓ Expression HER2 : Positive Négative.

Radiothérapie :

Non

Oui : Aires ganglionnaires :

Creux axillaire

Sus claviculaire

Chaîne mammaire interne

Paroi thoracique

Hormonothérapie :

Non

Oui : Tamoxifene

Antiaromatases

Thérapie ciblée :

Non

Oui

Evolution :

Récidive : Pariétale

Sein Restant

Axillaire

Sein Controlatéral

Lymphoedeme : non oui



Metastases :
Osseuses : non oui
Pulmonaires non oui
Hépatiques : non oui
Cérébrales : non oui
Autres localisations

EVOLUTION survie

1ere année	1^{er} trimestre	2*Trimestre	3*Trimestre	4*trimestre
2eme				
3eme				
4eme				

RESUMES



X. RESUME

Contexte :

Le cancer du sein, maladie complexe et hétérogène est actuellement la localisation cancéreuse la plus fréquente et la première cause de mortalité par cancer chez la femme. Son incidence est en hausse ; plus de 10000 nouveaux cas par an sont recensés en Algérie.

Les données épidémiologiques relatives aux critères diagnostics, thérapeutiques, et pronostics sont peu informatives.

Le but de Notre Etude était de documenter nos résultats sur les caractéristiques cliniques, histologiques, biologiques, thérapeutiques des patientes incluses dans notre Etude afin de déterminer les facteurs pronostics spécifiques à notre population ainsi que les résultats des taux de récidives et de survie.

Matériel et méthode :

Il s'agit d'une **étude descriptive, analytique et prospective**, monocentrique menée sur une période de 72 mois, allant de janvier 2010 au 31 décembre 2016 portant sur 200 femmes, opérées pour cancer invasif du sein au niveau du service de chirurgie générale de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine durant la période : janvier 2010 au 31 décembre 2014.

Après confirmation histologique du diagnostic, réalisation d'un bilan d'extension de la maladie et décision de l'équipe multidisciplinaire ; une attitude thérapeutique appropriée est envisagée.

Lors de l'étude analytique, les patientes ont été réparties en plusieurs groupes selon différents facteurs pronostics, liés aux patientes elles-mêmes, ou spécifiques à la tumeur.

Les résultats ont été analysés selon le logiciel Epi-Info 3.3.2 et exprimés en pourcentages et en tables de fréquence. Les courbes de survie de Kaplan- Meier ont été tracées pour chaque groupe, et un test d'égalité des fonctions de survie Log-Rang a été appliqué à chaque groupe. La valeur p inférieure à 0,05 a été jugée significative.

**Résultats :**

Il s'agit de 200 patientes :

L'âge moyen était de 52ans. 60% avaient moins de 55ans.

La taille tumorale moyenne était de 43,3mm, elle dépassait 20mm dans 90% des cas.

Seuls 11% de nos patientes étaient classées en T1 et T2 sans envahissement ganglionnaire (N0) et 89% de stades T1, T2, T3 et T4 avec envahissement ganglionnaire.

Le type histologique canalaire infiltrant prédominait dans 93% des cas.

Les grades SBR II et III étaient les plus fréquents, ils étaient retrouvés dans 63% et 34% respectivement.

118 de nos patientes soit 59% avaient bénéficié d'une chirurgie première et l'envahissement ganglionnaire était retrouvé chez 86 patientes (72,8%) dont 52 patientes (60,4%) avec plus de 4 ganglions envahis.

La chimiothérapie néoadjuvante était réalisée chez 82 patientes (41%), la réponse lymphatique totale a été retrouvée chez 19 patientes (23%), et restait médiocre dans le reste des cas.

A l'étude immunohistochimique, les récepteurs aux œstrogènes étaient positifs dans 53% des cas, les récepteurs à la progestérone étaient positifs dans 47% des cas, et l'oncogène HER2 était exprimé chez 57 patientes (27,5%).

Parmi les sous-types moléculaires le Luminal A était le plus fréquent, retrouvé dans 43,5% des cas suivi par le sous-type triple négatif dans 27,5% des cas, le sous-type HER2 dans 15% et enfin le luminal B dans 14% des cas.

La chirurgie a été réalisée chez toutes nos patientes. Elle était radicale dans 96% des cas et conservatrice dans 4% des cas.

La chimiothérapie a été réalisée chez toutes les patientes ; en adjuvant dans 59% des cas et en néoadjuvante dans 41% des cas.

Seules 15 patientes (7,5%) n'étaient pas candidates à la radiothérapie.

L'hormonothérapie était indiquée chez 87 patientes (43,5%) dont 54 (27%) patientes ménopausées sous Antiaromatases et 33 patientes (16,5%) non ménopausées sous Tamoxifène. Elle était associée à l'Herceptine lorsque l'expression de l'HER2 était associée.



La thérapie ciblée était indiquée chez 15% des patientes surexprimant l'HER2 avec des récepteurs hormonaux négatifs.

Au cours de l'évolution sur 6 ans le taux de récurrences et de métastases était retrouvé dans 41% des cas dont 11% de récurrences locorégionales alors que la dissémination métastatique était retrouvée 85 fois, cette dernière était associée chez la même patiente dans 6,5% des cas. La survie globale à 5 ans était évaluée à 67%.

Conclusion et perspectives

L'étude des caractéristiques de Notre Population a permis de mettre en évidence la fréquence des facteurs de mauvais pronostic témoignant essentiellement d'un retard diagnostique. D'où la nécessité de mener des actions de sensibilisation par la mise en place des programmes de dépistage afin de promouvoir un dépistage et des soins précoces.

Mots clés Cancer du sein, facteurs pronostics, récurrence et métastases, survie.



Context

Breast cancer, a heterogeneous complex disease, is currently the most frequent malignant tumor and the leading cause of cancer death in women. Its incidence is on the rise; more than 10000 new cases are recorded every year in Algeria.

The purpose of our study is to document our findings on the clinical, histological, biological and therapeutic characteristics of the patients included in our study in order to determine the prognostic factors specific to our population as well as the result of the rate of recurrence and survival.

Materials and Methods

It is a descriptive, analytical and prospective, monocentric study conducted over a period of 60 months, from January 2010 to January 2015, of 200 women, operated for invasive breast cancer in the general surgery department of the military regional university hospital of Constantine.

After histological confirmation of the diagnosis, completion of an assessment of the spread of the disease and decision of the multidisciplinary team; an appropriate therapeutic attitude is initiated.

In the analytical study, the patients were divided into several groups according to different prognostic factors either related to the patients themselves, or specific to the tumor.

The results were analyzed according to the Epi-Info 3.3.2 software and expressed in percentages and in frequency tables. Kaplan-Meier survival curves were plotted for each group, and an equality test of Log-Rang survival functions was applied to each group. The p value of less than 0.05 was found to be significant.

Results

Characteristics of the population, it is 200 patients, the average age is 52 years and 60% are under 55 years, the average tumor size is 43,3mm, it exceeds 20mm in 90% of the cases. Only 11% of our patients are classified in T1 and T2 without lymph node invasion (N0) and 89% of stage T1, T2, T3 and T4 with lymph node invasion. Infiltrating ductal histology predominates in 93% of cases. Grades SBR II and III were the most frequent in 63% and 34% respectively. 118 of our patients underwent primary surgery and lymph node involvement was found in 86 patients, including 52 patients with more than 4 invaded lymph nodes.

The néoadjuvant chemotherapy carried out in 82 cases, and the total lymphatic response found in 19 patients remains mediocre in the rest of the cases. In the immune-histochemical study, estrogen receptors are positive in 53% of cases, progesterone receptors are positive in 47% of cases, and HER2 oncogene is expressed in 57 patients. Among the molecular subtypes, Luminal A is the most frequent in 43.5% of the cases followed by the triple negative subtype in 27.5% of the cases, the HER2 subtype in 15% and finally the luminal B in 14% of cases.

The surgery carried out in all our patients was radical in 96% of the cases and conservative in 4% of the cases. The chemotherapy carried out in all the patients was adjuvant in 59% of the cases and néoadjuvant in 41% of the cases. Only 15 patients were not candidates for radiotherapy. The



hormone therapy indicated alone in 87 patients including 54 menopausal patients under Antiaromatases and 33 non-menopausal under Tamoxifene is associated with Herceptin when the expression of the HER2 is associated. Targeted therapy indicated in 15% of patients overexpressing HER2 with negative hormone receptors. During the 5-year course, the rate of recurrence and metastasis was found in 41% of cases, 11% of which were loco-regional recurrence whereas metastatic disseminations were found 85 times, the latter being associated in the same patient in 6.5 % Of cases. Overall survival is evaluated at 67%.

Conclusion

The study of the characteristics of our population has made it possible to highlight the frequency of the factors of bad prognosis which are essentially delayed diagnosis, hence the need to carry out desensitization actions and to set up screening programs in order to promote Screening and early care.

Key words

Breast cancer, prognostic factors, recurrence and metastasis, survival