



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



PLACE DE LA CHIMIOOTHERAPIE NEOADJUVANTE DANS LES CANCERS DU SEIN LOCALEMENT AVANCES

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur CHAACHOUÉ HAJAR

Née 30/08/1986 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : Oncologie médicale

Sous la direction de:

Professeur Nawfel Mellas

Session Juin 2017

PLAN

PLAN.....	1
INTRODUCTION.....	7
MATERIELS ET METHODES	12
A. type de l'étude.....	13
B. Critères d'inclusion :	13
C. Critères d'exclusion :	13
D. Recueil des données :	13
1. Les données démographiques et cliniques:	14
2. Les caractéristiques anatomopathologiques et moléculaires :	14
3. Les paramètres biologiques :	14
4. Les traitements reçus :	14
5. La réponse au traitement :	15
6. Le suivi :	15
RESULTATS	16
A. Données épidémiologiques :	17
1. La fréquence des CSLA :	17
2. L'âge :	18
3. Statut hormonal:	18
4. Antécédents :	18
B. Caractéristiques cliniques :	19
1. Délai du diagnostic et bilatéralité :	19
2. Circonstance de découverte :	19
3. taille tumorale :	19
4. Performance statut :	20
C. Caractéristiques anatomo–pathologiques et moléculaires :	20
1. Sous type histologique :	20
2. Grade histologique SBR :	21
3. Emboles vasculaires :	21

4. Récepteurs Hormonaux (RH) :	21
5. L'expression de la protéine HER 2 par IHC et/ou FISH:	21
6. Le marqueur de prolifération Ki67 :	22
7. Classification moléculaire basée sur IHC :	22
D. Traitement et réponse thérapeutique :	23
1. Traitements reçus	23
2. Réponse histologique :	26
3. Evolution et survie :	26
4. Facteurs pronostiques :	26
DISCUSSION	29
A. Epidémiologie des CSLA:	30
1. L'incidence :	30
2. L'âge :	30
3. Statut hormonal :	31
4. Antécédents :	31
5. circonstances de découverte :	32
6. Délai de consultation:	32
B. Caractéristiques cliniques :	33
C. Bilan d'extension :	33
D. Le statut pondéral:	35
E. Caractéristiques histologiques et moléculaires :	36
1. Type histologique :	36
2. Etude du grade histopronosique SBR :	36
3. Les marqueurs moléculaires :	37
4. Les récepteurs hormonaux (RH) :	37
5. Les récepteurs aux facteurs de croissance épidermique HER2 :	38
6. Ki67 :	38
7. Classification moléculaire :	39

F. Traitement des CSLA:	41
1. Chimiothérapie conventionnelle néo-adjuvante :	42
2. La chirurgie :	49
3. Radiothérapie :	50
G. Réponse thérapeutique et facteurs pronostiques :	52
1. La Réponse thérapeutique :	52
2. Les facteurs pronostiques :	53
CONCLUSION	54
Annexes	56
REFERENCES	65

Abréviations :

AC : adriamycine–cyclophosphamide

AD :Adriamycine/Docetaxel

ADN : Acide Désoxyribo–Nucléique

AJCC : American Joint Committee on Cancer

ARN : Acide Ribo–Nucléique

ARNm : Acide Ribo–Nucléique messenger

ASCO : American Society of Clinical Oncology

BRCA1 : BReast CAncer genes 1

CAM : Cyclophosphamide/Doxorubicin/5– Methotrexate

CCI : Carcinome Canalaire Infiltrant

CCR7 : C–C Chemokine Receptor type 7

cDNA : complementary Deoxyribo–Nucléic Acid

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CK : Cytokeratin

CLI : Carcinome Lobulaire Infiltrant

CMF : cyclophosphamide–méthotrexate et 5–fluoro–uracile

CS : Cancer du Sein

CSI : Cancer du Sein Inflammatoire

CSLA : Cancer du Sein Localement Avancé

CLSA NI : Cancer du Sein Localement Avancé Non Inflammatoire

CXCR 4 : C–X–C Chemokine Receptor type 4

EC : Epirubicin/Cyclophosphamide

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

EGR1 : Early Growth Response 1

EV : Emboles Vasculaires

FAC / CAF : 5-fluoro-uracile, doxorubicine-cyclophosphamide

FDA : Food and Drogues Administration

FDG : Fluoro-Deoxy-Glucose

FEC : Fluorouracil/Epirubicin/Cyclophosphamide;

FISH : Hybridation In Situ Fluorescente

5FU : 5-Fluoro-Uracil

GATA3+ : Globin Transcription Factor 3

G-CSF : Granulocyte- Colony Stimulating Factor

HER2 : Human Epidermal Receptor 2

IC : Intervalle de Confiance à 95%

IHC : Immuno-Histo-Chimie

IMC : Index de Masse Corporelle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MDACC : MD Anderson Cancer Center

MUC 1 : Mucin 1

Nb : Nombre

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

ND : Non Disponible

OR : Réponse Objective

PARP : Poly ADP-Ribose Polymerase

pCR : Réponse Histologique Complète

PS : Performance Statut

RCRC : Registre des Cancers de la Région du grand Casablanca

INTRODUCTION

Le cancer du sein représente un problème majeur de santé public. Il constitue le deuxième cancer le plus fréquent au monde et le premier cancer de la femme ; avec 1,67 millions nouveaux cas diagnostiqués en 2012, ce qui représente 25% de tous les cancers(1). Il s'agit de la cinquième cause de décès par cancer(522.000 de décès) dans le monde, deuxième après le cancer bronchique dans les pays développés (198000 décès) et la première cause de décès par cancer chez la femme dans les pays sous développés (324000 décès) (1).

L'incidence du cancer du sein ne cesse d'augmenter. Elle est très variable en fonction des régions. Au Maroc, l'incidence est d'environ 39,9 et 54,7 nouveaux cas pour 100000 femmes en 2007, selon le registre de Casablanca et de Rabat respectivement (Figure1) (2)(3).L'incidence est plus élevée dans les tranches d'âge[45–54 ans] (144 pour 100000) et [55–63 ans] (131 pour 100000), et reste relativement faible chez la femme jeune entre 25 à 34 ans (15 pour 100000)(3).Comparée aux autres pays, l'incidence du cancer du sein au Maroc reste nettement inférieure aux incidences observées en Europe et en Amérique du nord ; elle est de 89.9 pour 100000 aux Etats Unis et de 102,5 pour 100000 en France (figue 2) (4)(5). Cependant les incidences retrouvées au niveau des trois pays du Maghreb sont comparables ; 29,6 pour 100000 en Tunisie (Nord) et 55,8 pour 100000 à Alger (Figure2) (6)(7).

La distribution par stade montre que 58% des cas sont diagnostiqués à un stade I–II. Les stades III représentent 24,4% (figure3) (3). La fréquence des cancers du sein stade III au Maroc est nettement supérieure à celle rapportée dans la littérature (6%), et ceux malgré les avancées importantes en matière de diagnostic précoce(8). Au centre hospitalier universitaire (CHU) Hassan II de Fès, le stade III représente 35% des cas (9). Ainsi, le cancer du sein localement avancé (CSLA) qui correspond aux cancers du sein stade III selon la classification de 2010 du Comité Américain Mixte du Cancer

(American Joint Committee on Cancer AJCC 2010) (voir Annexe 1) constitue un problème majeur dans la pratique oncologique quotidienne au Maroc(10).

Noter que le cancer du sein localement avancé (CSLA) recouvre une grande hétérogénéité tumorale. Il regroupe le cancer du sein inflammatoire (CSI) qui est exclu de l'étude et le CSLA « non inflammatoire » qui englobe, les cancers du sein négligés, mais aussi les cancers rapidement progressifs à agressivité locorégionale (11). Le pronostic des CSLA non inflammatoire est très mauvais, la survie à 10 ans est de 30% versus 60% pour les stades II (15).

La prise en charge thérapeutique de CSLA est multidisciplinaire faisant appel à un traitement multimodal associant une chimiothérapie néo-adjuvante associée ou non à une thérapie ciblée, une chirurgie, une radiothérapie, et/ou une hormonothérapie.

La chimiothérapie néo-adjuvante est un standard thérapeutique dans la prise en charge des CSLA, elle permet de réduire le volume tumoral, de tester la chimio-sensibilité tumorale in vivo et d'éradiquer la maladie micro-métastatique. Les protocoles thérapeutiques utilisés chez ces patientes sont identiques, cependant d'importantes différences de réponse thérapeutique et de survie sont observées traduisant une hétérogénéité tumorale qui mérite d'être étudiée. Ainsi, des sous groupes plus au moins homogènes au sein des CSLA pourraient être définis. Des marqueurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante, considérés de façon isolée ou combinée, pourraient être identifiés, et permettraient aux cliniciens de prédire l'évolution d'une tumeur sous traitement et d'orienter une décision thérapeutique. Les CSLA restent peu explorés, avec une littérature très pauvre et des essais cliniques souvent critiquables pour leur méthodologie. La fréquence élevée des CSLA dans notre département offre une base de données très intéressante à l'étude qui permet d'étudier les différentes caractéristiques des CSLA.

La présente étude a pour objectifs d'éclaircir les particularités épidémiologiques, thérapeutiques et évolutives; et surtout la place de la chimiothérapie néo-adjuvante dans la prise en charge des cancers du sein localement avancés non inflammatoires

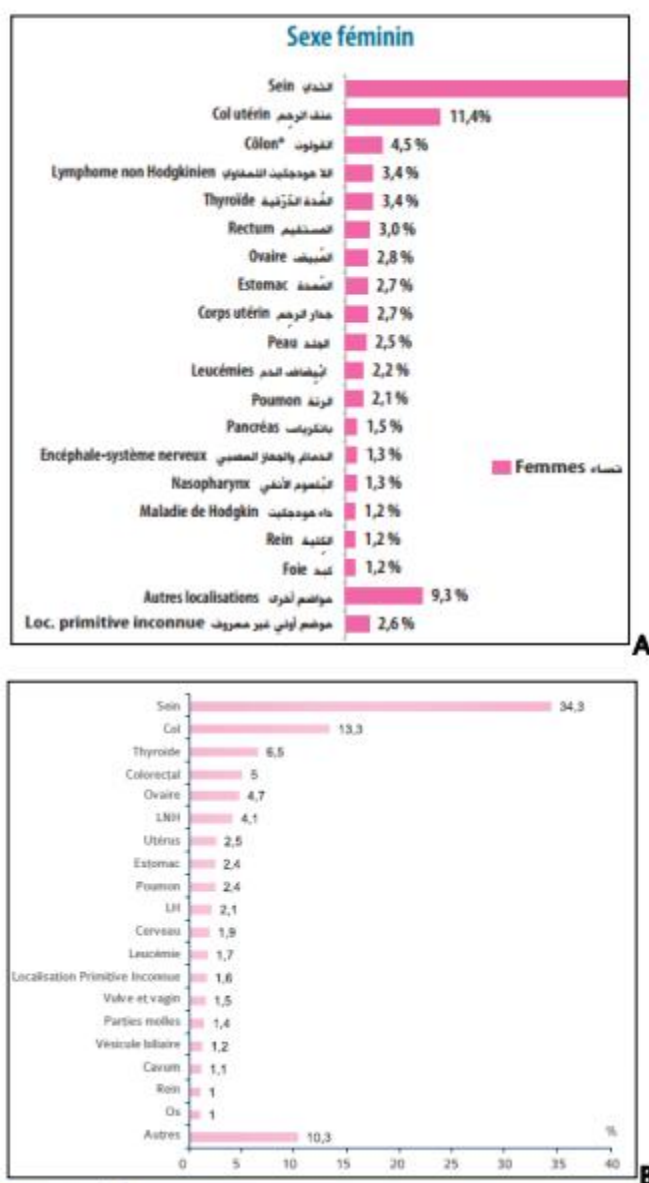


Figure 1 : Distribution (%) des cancers selon la localisation et le sexe (A : Registre de Rabat, 2006-2008 ; B : Registre de la grande région de Casablanca 2005-2007).

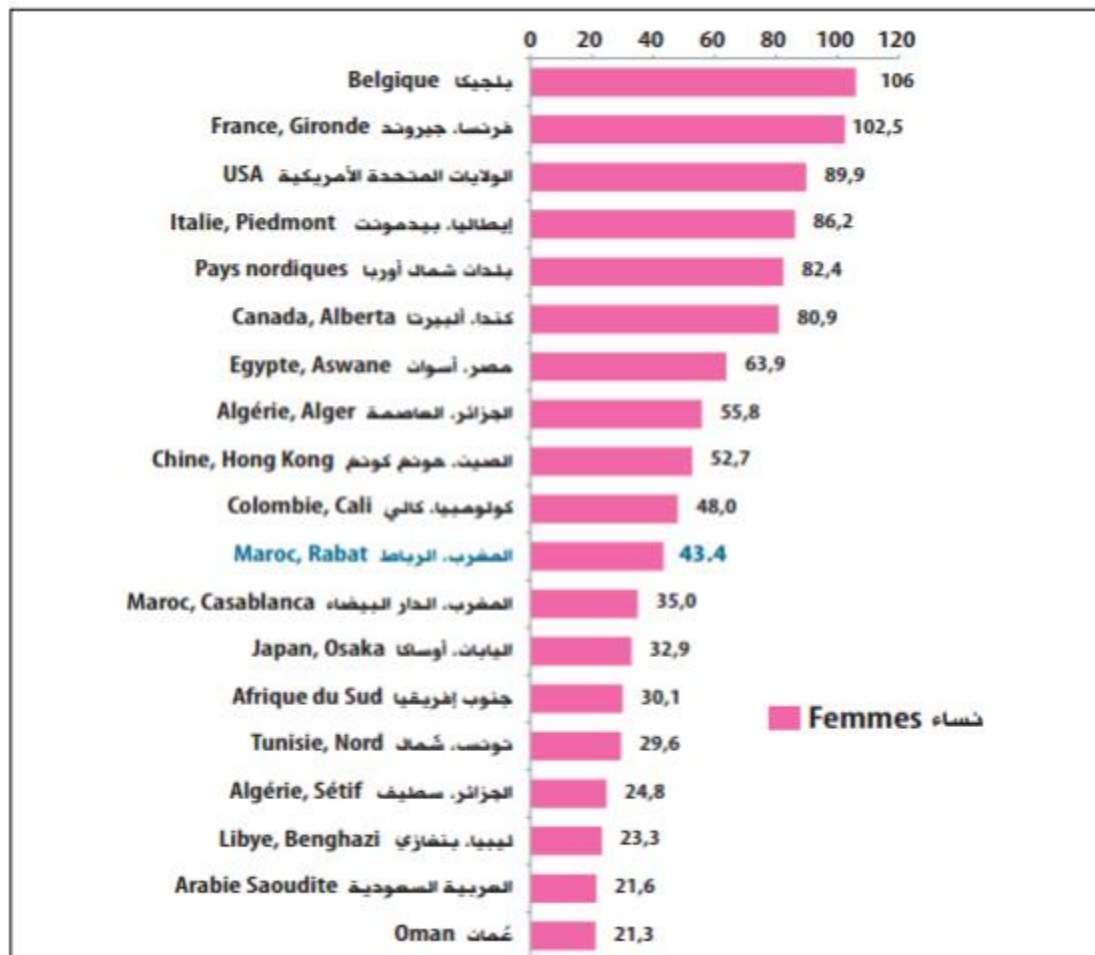


Figure 2 : Comparaison de l'incidence du cancer du sein chez la femme entre registres(16)(17)(18)(19)(20)(21)(6)(7)(22)(23)(24)

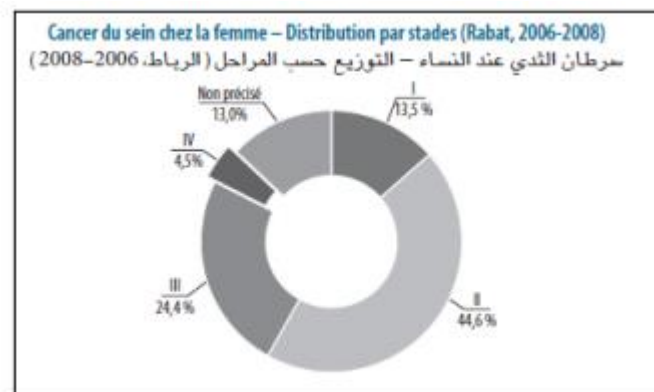


Figure 3 : Cancer du sein chez la femme – Distribution par stades (Rabat, 2006–2008)(3)

MATERIELS ET METHODES

A. type de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective d'une série de 150 cas de CSLA non inflammatoires colligés au service d'oncologie médicale du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès durant la période Janvier 2012 à Décembre 2015 ayant bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante.

Il s'agit d'une étude descriptive et analytique ayant porté sur les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques, moléculaires et évolutives des CSLA non inflammatoire et surtout sur la place de la chimiothérapie néo-adjuvante dans la prise en charge des CSLA

B. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus toute patiente ayant :

- Un âge supérieur à 18ans
- Un Cancer invasif du sein confirmé histologiquement ;
- Un Stade III selon la classification de l'AJCC 2010 (Annexe 1) ;
- Traitée au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

C. Critères d'exclusion :

- Sexe masculin ;
- Cancer du sein inflammatoire
- Un traitement préalable pour un cancer du sein ou tout autre cancer ;
- La présence de métastases à distance ;
- Une rechute locorégionale

D. Recueil des données :

Les différents paramètres à l'étude sont issus des dossiers sources des patientes ; soit à partir des dossiers papiers classés aux archives du service soit à partir des dossiers électroniques du système Hosix.net.

1. Les données démographiques et cliniques:

L'âge, le statut ménopausique, les antécédents personnels et familiaux de cancers du sein et/ou de l'ovaire, la localisation, la durée de l'évolution, la bilatéralité, le stade selon la classification TNM, et AJCC 2010 (Annexe 1-2)), le statut de performance (PS) (Annexe 3), et l'indice de masse corporelle (IMC).

2. Les caractéristiques anatomopathologiques et moléculaires :

Le type histologique (le carcinome canalaire infiltrant (CCI), le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) ou autres), le grade de Scarf Bloom Richardson (SBR) (Annexe 4), la présence d'emboles vasculaires, l'expression des récepteurs hormonaux (RH) ; oestrogéniques (RE) et progestéroniques (RP), ainsi, les tumeurs sont considérées RH positif si marquage $> 1\%$ pour l'un des deux récepteurs (RE ou RP), L'expression de l'HER2 évaluée par IHC ou par hybridation in situ fluorescente (FISH), l'expression du Ki 67, avec la définition de trois catégories ; Ki 67 $> 20\%$ considéré comme étant élevé, un Ki 67 inférieur à 10% est considéré très bas, et un Ki67 intermédiaire compris entre 10 et 20% . Les différents cas ont été classés selon la classification moléculaire du cancer du sein selon le consensus de la conférence de Saint Gallen 2015 ; en Luminal A, Luminal B Her2 -, Luminal B Her2+, Her2+ non Luminal, et les cancers triples négatifs (Annexe 5).

3. Les paramètres biologiques :

Le taux de leucocytes (neutrophiles et lymphocytes) avant le début de la chimiothérapie a été noté.

4. Les traitements reçus :

Nous avons relevé les différents types de traitement reçus ainsi que la séquence thérapeutique selon laquelle ils étaient administrés. Ainsi nous avons identifié le type de protocole de la chimiothérapie, le nombre de cycles reçus, le timing de la chimiothérapie par rapport à chirurgie (néo-adjuvante, adjuvante ou péri-opératoire),

les thérapeutiques anti-Her2 (en néo-adjuvant et/ou en adjuvant), le type d'hormonothérapie, le type de chirurgie réalisé, la radiothérapie adjuvante, ou la radio-chimiothérapie concomitante exclusive.

5. La réponse au traitement :

La réponse histologique à la chimiothérapie d'induction a été évaluée sur la pièce opératoire selon la classification de chevalier (Annexe 6).

6. Le suivi :

La médiane de suivi est calculée depuis la date des dernières nouvelles (soit la dernière consultation pour les sujets vivants, soit la date du décès pour les sujets morts) par rapport à la date du diagnostic.

Survie sans maladie (SSM) est définie par la période entre la date du diagnostic et la date de la rechute ou de la progression.

La survie globale (SG) correspond à la période entre la date du diagnostic et la date du décès quelque soit sa cause.

RESULTATS

A. Données épidémiologiques :

1. La fréquence des CSLA :

150 cas de CSLA ont été colligés au département d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès durant 4ans, soit 10,4% de l'ensemble des cancers du sein traités dans notre institution durant la même période

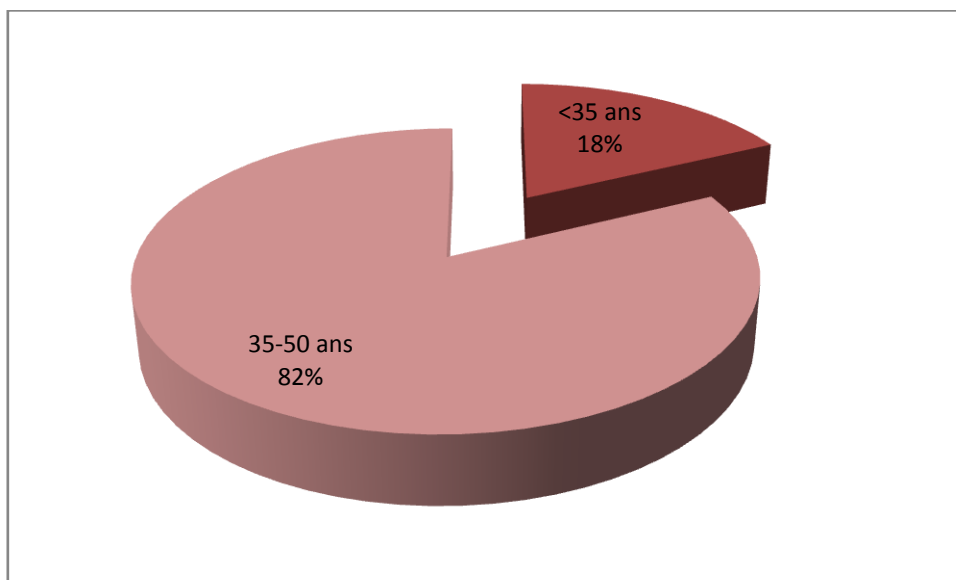


Figure4: Répartition des cancers CSLA dans notre série

2. L'âge :

L'âge médian de la population étudiée est de 47 ans [24–82 ans], 32% des cas avaient un âge compris entre 50 et 60 ans, et 40% avaient un âge compris entre 35ans et 50 ans.

Les patientes jeunes d'un âge inférieur ou égal à 35 ans représentent seulement 8,7% de l'ensemble des cas inclus.

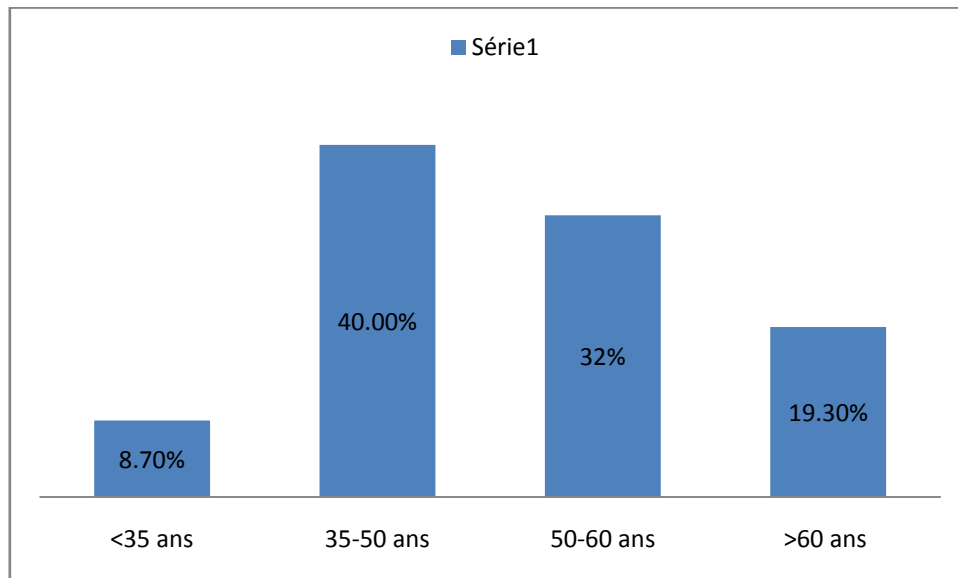


Figure5: Répartition selon l'âge

3. Statut hormonal:

Les patientes en pré-ménopause représentent 54% des cas et les patientes ménopausées ont représenté 34% des cas.

Les patientes en activité génitale ont représenté 12 % des cas .

4. Antécédents :

24% des cas ont eu des antécédents familiaux de mastopathie à des degrés différents de parenté, dont 16% ont été des cancers du sein confirmés histologiquement.

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

B. Caractéristiques cliniques :

1. Délai du diagnostic et bilatéralité :

La durée médiane d'évolution des symptômes est de 6 mois [1–72 mois] et une seule patiente présentait un cancer du sein bilatéral non inflammatoire.

2. Circonstance de découverte :

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

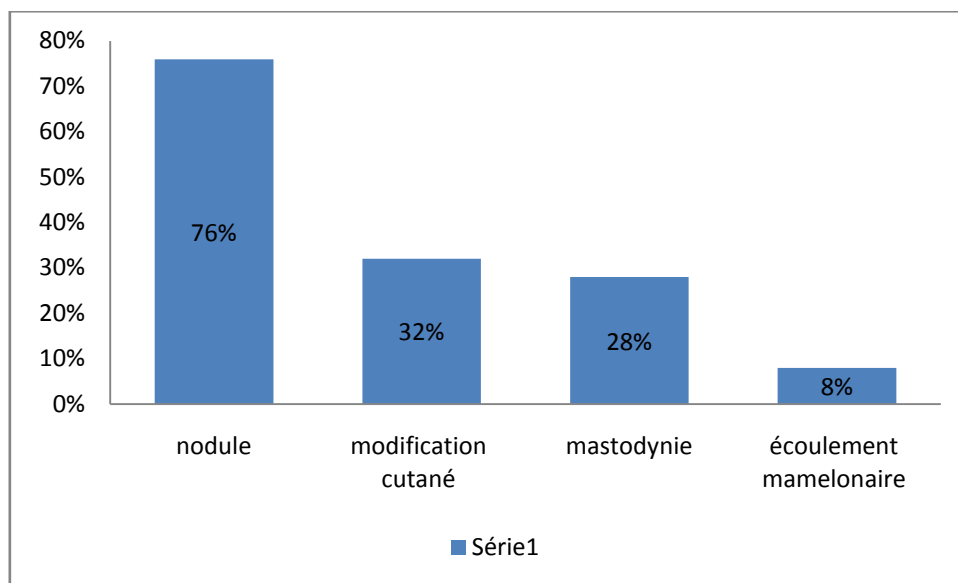


Figure 6 : Les signes révélateurs

3. taille tumorale :

La taille tumorale médiane est de 9,5 cm [0,6–20cm]. L'évaluation de l'extension pariétale, telle que définie par la classification TNM 2010 (annexe 1), retrouve 32,2% de tumeurs T4a, 41% de tumeurs T4b, 26.2% de tumeurs classées T4c.

Le statut ganglionnaire selon la classification c TNM était précisé dans 152 cas, 48% des cas sont N0, 35,5% sont classés N1, 12,5% N2, et 3,9% sont N3. 100 % des cas sont classé stade IIIB selon AJCC 2010

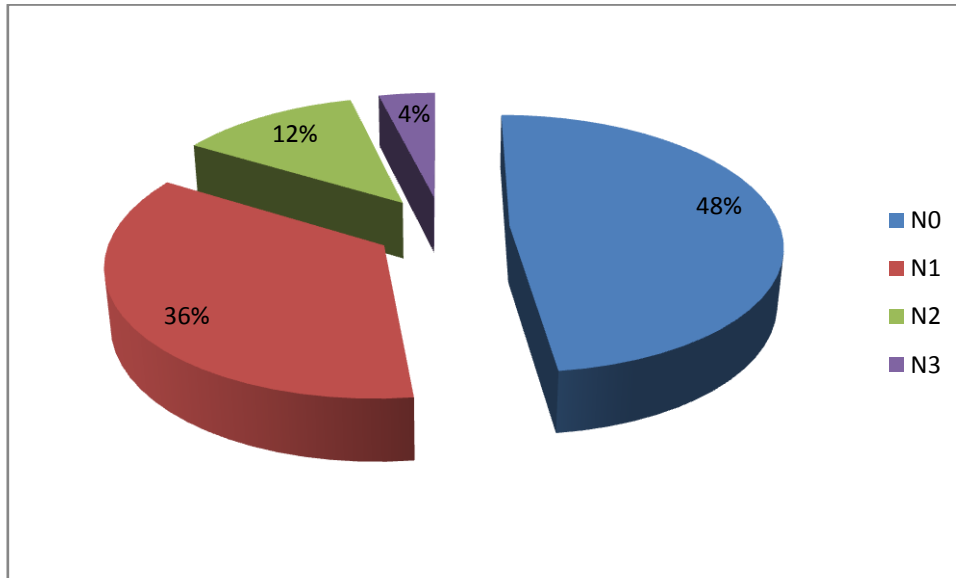


Figure 7 : atteinte ganglionnaire

4. Performance statut :

Toutes les patientes de l'étude avait un PS < ou égal 2.

C. Caractéristiques anatomo-pathologiques et moléculaires :

1. Sous type histologique :

Le carcinome canalaire infiltrant (CCI) est le sous type histologique prédominant, il compte ainsi 93% des cas, alors le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) représente seulement 7% des cas

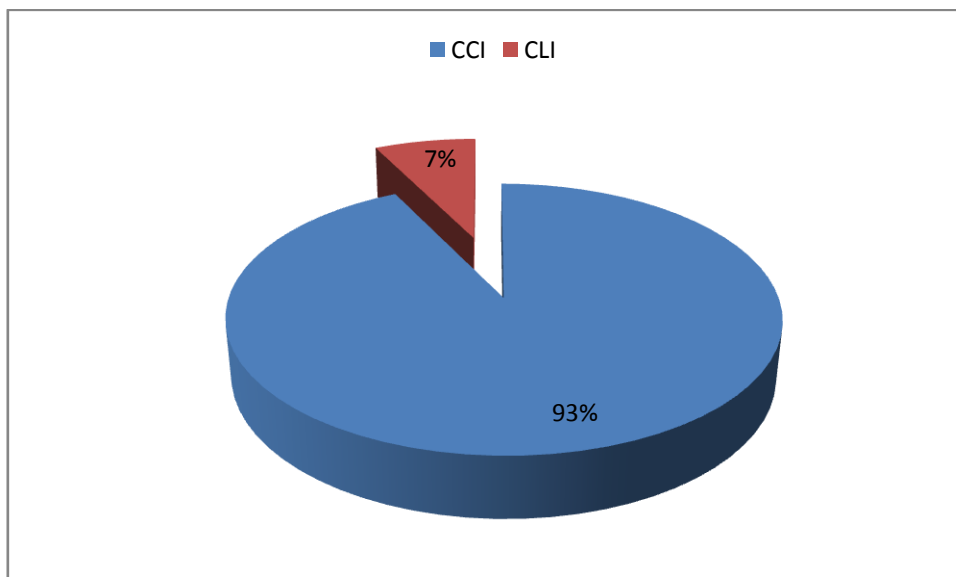


Figure 8: les différents sous type histologique

2. Grade histologique SBR :

La majorité des tumeurs de cette série était de grade élevé ; dont 63% étaient de grade SBR 2 et 25% de grade SBR 3. Les carcinomes de bas grade (SBR 1) représentent seulement 12%.

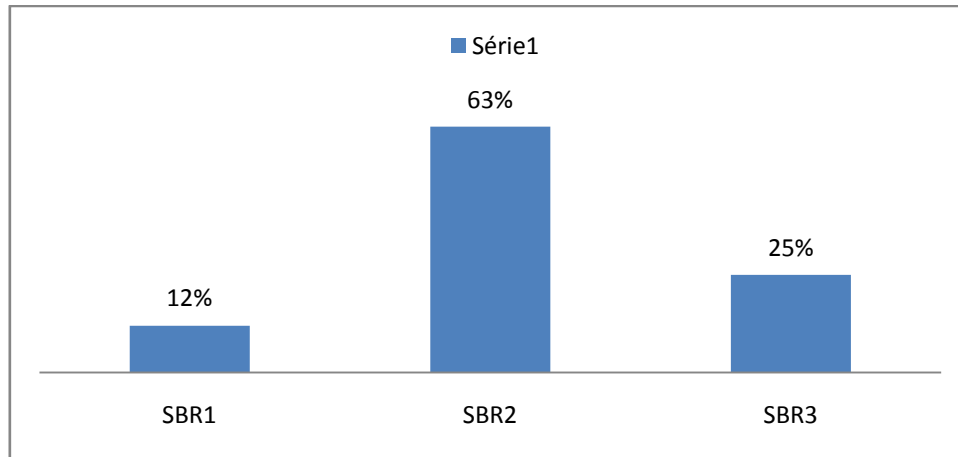


Figure 9: les différents stades de différenciation

3. Emboles vasculaires :

Des emboles vasculaires ont été mis en évidence dans 24,5 % de tumeurs analysées

4. Récepteurs Hormonaux (RH) :

Les cancers luminaux étaient majoritaires, puisque 80% des cas exprimaient les RH. Les récepteurs aux œstrogènes (RE) sont exprimés dans 66,2% des cas et les récepteurs à la progestérone sont positifs dans 64,8% des cas. Une co-expression des RE et RP était retrouvée dans 31% des cas. Alors que 34,5% exprimaient seulement les RE et 14,5% étaient positifs pour les RP seulement.

5. L'expression de la protéine HER 2 par IHC et/ou FISH:

L'analyse a porté sur 137 cas. Parmi les cas étudiés pour l'expression de l'onco-protéine HER2, on retrouve une surexpression dans 23,4% des cas

6. Le marqueur de prolifération Ki67 :

Dans notre série, l'expression du marqueur de prolifération Ki67 a été effectuée dans 76 cas seulement. Plus de 66% des tumeurs avaient un index de prolifération élevé, 22% des cas ayant un Ki67 intermédiaire et 12% avaient un index de prolifération faible

7. Classification moléculaire basée sur IHC :

Le cancer Luminal B est la classe moléculaire la plus fréquente avec 66,38% des cas, suivi des cancers triples négatifs 17,4% des cas. Les tumeurs classées Luminal A constituent 10,92% et le cancer Her2+ représente 5,04% de l'ensemble des cas étudiés.

D. Traitement et réponse thérapeutique :

1. Traitements reçus

a. la chimiothérapie néo-adjuvante

Toutes les patientes de notre série ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante. La médiane de cures reçues est de 6 cures [3 – 12cures]. Le schéma séquentiel est le plus fréquemment utilisé (91,3% des cas), alors que 8,7% ont eu une chimiothérapie péri-opératoire .

Tableau 1 : les protocoles de chimiothérapie administrés chez les patientes de notre série.

Chimiothérapie	Drogue	Protocole	Doses	Modalités d'administration
Anthracyclines	Adriamycine	AC60	Adriamycine: 60mg/m ² Cyclophosphamide: 600mg/m ²	Toutes les 3 semaines En Intraveineux
	Epirubicine	FEC100	5FU 500mg/m ² Epirubicine 100mg/m ² Cyclophosphamide 500mg/m ²	Toutes les 3 semaines En Intraveineux
Taxanes	Docétaxel	Docétaxel	<u>100mg/m²</u>	Toutes les 3 semaines En Intraveineux
	Paclitaxel	Paclitaxel	<u>80mg/m²</u>	Toutes les semaines En Intraveineux
		Paclitaxel	<u>175mg/m²</u>	Toutes les 3 semaines En Intraveineux
Thérapie ciblée	Trastuzumab	Trastuzumab	8mg/kg en dose de charge puis 6mg/Kg	Toutes les 3 semaines En Intraveineux

b. Toxicité :

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

- Des troubles digestifs sous forme de nausées et de vomissements ont été observés dans 90% des cas. Cette toxicité a été jugulée par l'utilisation d'antiémétiques.
- Des troubles hématologiques, en particulier une neutropénie observée chez 20% avec une neutropénie fébrile chez 7% nécessitant l'administration des antibiotiques
- D'autres effets indésirables ont été retrouvés. On peut citer :
 - ✓ Une alopecie dans 100% des cas.
 - ✓ Une anorexie et une asthénie dans 76% des cas.
 - ✓ Une aménorrhée chez toutes les patientes en activité génitale.

c. réponse clinique :

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

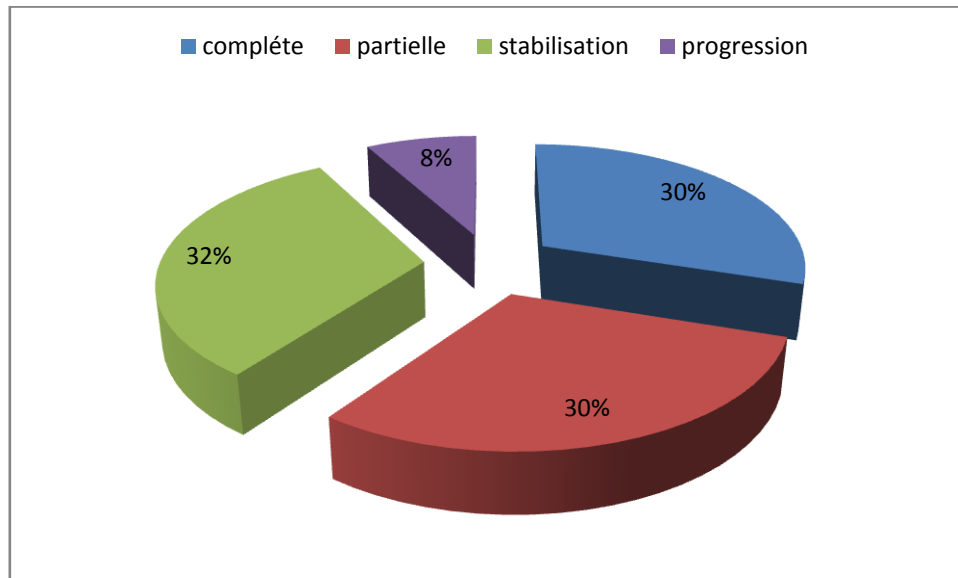


Figure10 : évaluation de la réponse clinique

d. la chirurgie :

Une mastectomie totale + curage ganglionnaire après une chimiothérapie néo-adjuvante réponse clinique a été réalisée chez 76,7% des cas.

e. la radiothérapie :

Une radiothérapie externe adjuvante à la dose de 42,5Gray en 16 fractions (2,8 Gray par fraction) sur trois semaines a été délivrée chez 83,5% des cas traités.

Une radio-chimio concomitante a été réalisée chez 3,33% des malades vue l'absence de réponse clinique.

f. thérapie ciblée et l'hormonothérapie :

Un traitement par Trastuzumab a été administré pendant 1 an pour tous les cas exprimant Her2. Le traitement hormonal a été réservé pour les phénotypes luminaux.

2. Réponse histologique :

Une réponse histologique complète (pCR) a été rapportée dans 17,39 % des cas opérés

3. Evolution et survie :

Après un suivi médian de 22,5 mois [2 – 60 mois], la médiane de survie globale est de 23,5 mois [5–60 mois].

La médiane de survie sans maladie était de 18 mois [1–57 mois].

4. Facteurs pronostiques :

Les facteurs pronostiques étudiés étaient : l'âge, le statut ménopausique, le type histologique, la chirurgie de la tumeur primitive, l'envahissement ganglionnaire, le grade SBR, les embolies vasculaires (EV), l'expression des RH, le statut HER2, le type moléculaire, et la pCR.

Les facteurs pronostiques statistiquement significatifs pour une mauvaise survie (tableau 2) étaient : l'envahissement ganglionnaire ($p=0,01$), la pCR ($p=0,025$), le grade SBR ($p=0,043$), les RH ($p=0,03$), et type moléculaire ($p=0,023$)

Tableau 2 : Survie en fonction des principaux facteurs pronostiques étudiés

Paramètres	Médiane de SG mois	P
Age		
<35 ans	22,5	0.71
>35 ans	24	
Ménopause		
Oui	23	0.9
Non	23.5	
N		
N+	21	0.01
N-	24	
Type histologique		
CCI	24	0.4
CLI	22.5	
SBR		
SBR1	24	0.043
SBR2-3	21.3	
EV		
EV-	24	0.52
EV+	21	
RH		
RH+	24	0.03
RH-	20	
HER2		
HER2+	23	0.57
HER2-	24	

Classe moléculaire		
Luminal A	27	0.023
Luminal B	23	
Her2	21.25	
TN	18.5	
pCR		
oui	27	0.025
non	15	

DISCUSSION

A. Epidémiologie des CSLA:

1. L'incidence :

Les CSLA représentent environ 20% de l'ensemble des cas de cancer du sein diagnostiqués dans le monde(25). Cette fréquence est variable d'une région à l'autre, elle est moindre dans les pays qui disposent d'un programme de dépistage de masse et beaucoup plus élevée dans les pays en voie de développement avec des fréquences qui peuvent atteindre 60%(25).

La fréquence de CSLA retrouvée dans notre série est nettement inférieure aux chiffres rapportés dans d'autres séries nationales publiées. En effet, un taux de 35% est rapporté par Bennis et al.(26), et de 24% selon le registre de Rabat (3) versus seulement 10,6% dans notre série.

Toutefois l'incidence enregistrée dans les trois séries marocaines dont la notre reste supérieure à celles rapportées dans les pays occidentaux.

En effet, Selon la base de données du SEER (Surveillance, Epidemiology and End results), l'incidence du CSLA entre les années 1992–1999 aux États-Unis est de 4,6%. L'Europe compte des incidences similaires à celle enregistrée aux US(30).

Comparativement aux autres pays du Maghreb, Boussen et al. ont montré, après réévaluation des registres tunisiens, une diminution de l'incidence du CSLA en Tunisie à environ 7%(27).

En Turquie, une incidence de 5,1% est enregistrée entre 1988 et 2000 (28).

2. L'âge :

L'âge moyen du cancer du sein se situe autour de 50 ans. Un quart des cas survient avant l'âge de 50 ans et moins de 5% avant 35 ans(25).

Au Maroc, d'après les données du registre du grand Casablanca, la moyenne d'âge est 49,5 ans, et la tranche d'âge la plus touchée est celle de 40–49 ans (2). Ce qui rejoint parfaitement la médiane d'âge de la population étudiée dans notre série.

D'autres séries, notamment européennes, rapportent un âge moyen comparable aux cancers du sein non inflammatoires compris entre 50 et 60 ans (29)(28) ; 50,5 ans dans une étude belge ; 53,8 ans selon une série suédoise ; et 54, 2 ans pour les femmes anglaises(30).

De façon générale, l'âge moyen des femmes atteintes de cancer du sein dans la région nord-africaine est inférieur à celui des pays occidentaux.

3. Statut hormonal :

Le rôle des facteurs hormonaux est important dans la genèse du cancer du sein. Il est suggéré par l'influence de l'âge de la première grossesse, la puberté précoce et la ménopause tardive sur la fréquence de ce cancer. Les œstrogènes auraient un rôle promoteur et les progestérones un rôle protecteur [31].

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

Un âge avancé de la ménopause ressort souvent comme facteur de risque de développer un cancer du sein. TRICHOPOULOS [32] retrouve un risque relatif de 1 pour les femmes ménopausées avant 45 ans contre 2,1 pour celles qui le sont après 55 ans.

Dans notre série, Les patientes en pré-ménopause représentent 54% des cas et les patientes ménopausées ont représenté 34% des cas. Il paraît dans notre série que l'âge de survenue de la ménopause a été peu influant sur la survenue du cancer du sein.

4. Antécédents :

Le cancer du sein est héréditaire dans 5 à 10% des cas. L'estimation du risque familial et individuel peut être un apport déterminant à la prise en charge de ces patientes par la pratique de dépistage ou d'une prévention adaptée [33].

Les prédispositions les plus connues sont les gènes BRCA1 : Breast cancer 1 (sein et ovaire) et BRCA2 : Breast Cancer 2 (sein homme et femme, ovaire et prostate). En effet BRCA1 et BRCA2 sont deux gènes de prédisposition héréditaire localisés respectivement sur le bras long du chromosome 17 et 13 [34, 35]. Les gènes BRCA1 et BRCA2 sont impliqués dans 95% des formes familiales de cancer du sein et de l'ovaire, et dans 60% des formes familiales du cancer du sein seul [34].

5. circonstances de découverte :

Le motif de consultation le plus fréquent est l'autopalpation d'un nodule de sein. Il s'observe chez 60 à 80 % des patientes [39]. À l'INO, ce motif a représenté 70% des motifs de consultation [37], 80% en Tunisie [36], et 58,9% à la Maternité Lalla Meriem de Casablanca [38].

Nos résultats rejoignent celles de la littérature car la consultation pour autopalpation d'un nodule du sein a constitué 76% des motifs. L'apparition de modifications cutanées a été présente dans 32% des cas dans notre étude et 28,4% dans l'étude réalisée par KARIMI (Maternité Lalla Meriem de Casablanca) [38], ce qui signe que la majorité de nos patientes consultent à un stade déjà avancé. Ce retard à la consultation peut être dû à plusieurs causes : Difficultés économiques, manque d'information et le recours aux thérapeutes traditionnels.

6. Délai de consultation:

Si dans le monde occidental, les formes infra cliniques et localisées sont les plus fréquentes ; dans les pays en voie de développement, les formes localement avancées, inflammatoires et les seins négligés occupent la première place. Le délai de consultation a été supérieur à 3 mois dans 50% des cas dans une étude Tunisienne [36], dans 96,8% des cas dans l'étude de KAHLAIN au COIR [40] et dans 90,2% des cas à la Maternité Lalla Meriem de Casablanca [38].

Dans notre série, 88% des patientes ont eu un délai de consultation supérieur à 3 mois. Ce qui signe la consultation à un stade déjà avancé pour la majorité de nos patientes.

B. Caractéristiques cliniques :

Les CSLA non inflammatoires est un groupe hétérogène comportant des cas de cancers négligés, très lentement évolutifs avec des délais d'évolution allant jusqu'à 72 mois, et d'autres plus agressifs avec une évolution rapide de moins de 3 mois, la médiane étant de 9,6 mois [1-7mois].

Le cancer du sein est en général unilatéral et un peu plus souvent du côté gauche. Il atteint rarement les deux seins de manière simultanée (1% -2% des cas). Le siège habituel des cancers du sein est le quadrant supéro-externe dans 38,5% des cas, suivi de la région centrale, les autres quadrants sont moins souvent atteints. Cette topographie s'explique par la quantité du tissu glandulaire toujours plus présente dans la partie centrale et supéro-externe du sein [41].

Dans notre série, le siège a été dans la majorité des cas unilatéral avec une seule atteinte bilatérale

C. Bilan d'extension :

a. Examen clinique :

Le bilan d'extension est avant tout clinique. Il permet d'établir une stadification selon la classification c TNM (Annexe 2) (1). L'examen clinique inclut un examen détaillé des deux seins. Il permet d'apprécier les caractéristiques de la tumeur (caractère palpable ou non, taille, topographie, mobilité et examen du revêtement cutané, du mamelon et de l'aréole) et de préciser l'extension pariétale de celle ci pour distinguer ainsi les tumeurs T4a, T4b, T4c, des T4d. L'examen clinique inclut aussi l'examen des aires ganglionnaires axillaires et susclaviculaires, ainsi que la recherche de signes d'appel pouvant évoquer une évolution métastatique(25).

b. Examens d'imagerie :

La mammographie bilatérale est l'examen de référence des lésions du sein. Celle-ci est associée à une échographie mammaire bilatérale comprenant l'examen des aires axillaires et sus-claviculaires.

Compte tenu de la forte prévalence des métastases asymptomatiques au diagnostic chez les patientes atteintes de CSLA, il est recommandé de réaliser un bilan d'extension systématique même en l'absence de point d'appel clinique. En effet, ESO-ESMO international consensus guidelines (ABC2) recommande la réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien et une scintigraphie osseuse (niveau de preuve IB)(25).

Il n'y a pas de données suffisantes pour l'utilisation de la TEPFDG dans le cadre du bilan initial. Les études tendent à montrer des meilleures performances de la TEP-TDM au 18FDG pour la détection de métastases à distance en comparaison à la scintigraphie osseuse, la radiographie thoracique, l'échographie hépatique et le scanner, mais des limitations méthodologiques réduisent la portée de ces conclusions (niveau IIB) (25)(42)(43). Le scanner cérébral n'est pas systématique et doit être réservé aux patientes présentant des points d'appel cliniques.

Il a été rapporté, certes, une fréquence plus élevée de métastases cérébrales chez les patientes sur-exprimant HER2, variant de 7,8 % à 36,5 %(44). Cependant, ces estimations, faites à distance du diagnostic, ne présument pas de ce risque au moment du bilan initial. Aucune donnée de la littérature ne permet d'estimer l'incidence des métastases cérébrales asymptomatiques au diagnostic chez les patientes atteintes de tumeur sur-exprimant HER2 ni de mesurer l'impact qu'aurait un diagnostic précoce sur l'évolution de la maladie, ne justifiant pas la réalisation d'une IRM systématique. Par ailleurs, l'âge jeune, la taille de la tumeur et l'absence de récepteurs aux

œstrogènes augmentent également le risque de développer des métastases cérébrales(45).

Ces facteurs sont indépendants du statut HER2 et ne permettent donc pas d'isoler de sous population encore plus à risque(45)(46)(47).

L'ensemble des cas inclus dans cette étude ont bénéficié d'un bilan d'extension complet conformément aux recommandations internationales.

D. Le statut pondéral:

De façon générale, il a été rapporté dans différentes études que le statut pondéral est fortement associé à un risque accru de cancer du sein (48)(49). Il est aussi démontré dans certaines études, que l'indice de masse corporelle est un facteur pronostique. Ainsi, les patientes obèses ou en surpoids ont un pronostique plus sombre(50)(51)et présentent un risque de récurrence plus élevé (52)(53) comparativement aux patientes avec un IMC normal.

Dans notre étude, 28% des patientes présentent un IMC supérieur à 30.

Les patientes obèses ou en surpoids qui présentent des tumeurs avec des facteurs pronostiques défavorables ; stade T élevé, envahissement ganglionnaire, et un grade élevé, ont un risque accru de récurrence et de surmortalité(54).

Le rôle de l'IMC dans l'augmentation du risque de récurrence chez les femmes ménopausées était expliqué par la production excessive d'œstrogènes par aromatisation périphérique de corticostéroïdes dans le tissu adipeux(55). Cependant, il y a un nombre croissant de preuves indiquant que l'IMC est un facteur pronostique indépendant du statut ménopausique(52)(53). Chez les femmes pré-ménopausées, le mécanisme est moins clair, l'hyperinsulinémie et hyper-androgénie, ainsi que la production de leptine sont évoquées comme médiateurs potentiels de l'effet pronostique défavorable de l'IMC dans cette catégorie de patientes par stimulation de la croissance tumorale et les phénomènes d'angio-génèse tumorale (56)(57)(58)(59).

E. Caractéristiques histologiques et moléculaires :

1. Type histologique :

Le Carcinome canalaire infiltrant (CCI) représente 70 à 80% des cancers infiltrants. Il se traduit dans la majorité des cas par une tumeur palpable. L'âge moyen est de 57 ans. La bilatéralité est retrouvée dans de 5 à 8 % des cas et les métastases ganglionnaires axillaires sont présentes dans 40 à 50 % [60]. Nos résultats concordent avec la littérature. Dans notre série, le carcinome canalaire infiltrant a été le type histologique le plus fréquemment retrouvé dans 93% des cas.

Le Carcinome lobulaire infiltrant (CLI) représente 5 à 15 % des cancers infiltrants. Il peut se traduire par une tumeur palpable et/ou une opacité mammographique, mais un caractère particulier du CLI est sa présentation quasi muette sur le plan clinique et/ou radiologique. Il s'en suit une découverte à un âge plus avancé avec une plus grande taille. La bilatéralité varie selon les séries de 8 à 19% des cas, la multicentricité de 14 à 31% des cas [60].

Dans notre série, 7% des cancers colligés ont été des carcinomes lobulaires infiltrant concordant ainsi avec la littérature.

2. Etude du grade histopronostique SBR :

Le grade de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) est un grade histopronostique permettant d'apprécier indirectement l'indice d'activité proliférative [61, 62, 63, 64] qui se base sur la différenciation tumorale, l'atypie nucléaire et l'activité mitotique. Chaque paramètre est coté de 1 à 3 et le grade associant les trois paramètres, sera de 3 à 9 : le grade I (3, 4, 5) de bon pronostic, le grade II (6, 7) de pronostic intermédiaire et le grade III (8, 9) de pronostic défavorable [65].

Dans notre étude, nous constatons la prédominance du grade II et III de pronostic intermédiaire et défavorable.

3. Les marqueurs moléculaires :

Les études moléculaires des CSLA se sont souvent focalisées sur des marqueurs avec une valeur pronostique prouvée ou potentielle et se sont ainsi intéressées, aux récepteurs hormonaux, à l'expression de l'HER notamment EGR1 et HER2, au gène suppresseur de tumeur p53, aux marqueurs angiogéniques, aux Ecadhérines et aux récepteurs des chemokines (12)(66)(67). Les marqueurs moléculaires demandés en routine dans notre institution sont les récepteurs hormonaux, HER2 et le Ki 67. Ces trois paramètres permettent d'établir la classification moléculaire intrinsèque du cancer du sein. Celle-ci a une valeur pronostique et prédictive de réponse au traitement prouvée et validée (25).

Notre étude s'est focalisée sur ces trois marqueurs :

4. Les récepteurs hormonaux (RH) :

Les récepteurs hormonaux sont des protéines régulatrices au niveau cellulaire, essentiellement au niveau nucléaire. Leur présence témoigne de l'hormonodépendance du cancer du sein. Les récepteurs hormonaux aux œstrogènes sont des marqueurs de différenciation tumorale alors que la positivité des récepteurs aux progestérones témoigne de la fonctionnalité des récepteurs aux œstrogènes [65].

Soixante dix pourcent des tumeurs mammaires présentent des récepteurs aux œstrogènes positifs, leur stimulation induit une augmentation de l'effet prolifératif par l'augmentation des facteurs de croissance (ECF, IGF1, TGF α ...), stimulation de l'activité nucléaire et des voies de signalisation de prolifération cellulaire, ainsi que la de synthèse des protéases indispensables pour acquérir un pouvoir métastatique cellulaire.

Les récepteurs hormonaux aux progestérones sont positifs dans 40 à 50 % des cas, ce sont des facteurs pronostiques puisque l'expression de ces récepteurs est un élément de bon pronostic et surtout prédictif de la réponse au traitement hormonal

[65]. Le tableau ci-dessous présente la probabilité de la réponse au traitement hormonal selon le statut des récepteurs hormonaux [65].

Tableau 3: Comparaison de la probabilité de la réponse au traitement hormonal en fonction du statut des récepteurs hormonaux

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

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

5. Les récepteurs aux facteurs de croissance épidermique HER2 :

La surexpression d'HER2 est associée à une agressivité tumorale et à un pronostic plus sombre. Ce pronostic est rattrapé par l'utilisation de nouvelles approches thérapeutiques incluant des thérapies ciblées anti-HER2 (68).

Dans notre série, la fréquence d'expression d'HER2 dans les CSLA non inflammatoire rejoint à peu près les données de la littérature avec un taux de surexpression de l'onco-protéine Her2 autour de 25 %(69)

6. Ki67 :

Le Ki67 détecte un antigène nucléaire présent pendant tout le cycle cellulaire sauf la phase quiescente G0. Une corrélation a été établie entre le taux de cellules Ki67 positives et l'index de prolifération cellulaire. Il est corrélé au grade, atteignant les valeurs les plus élevées dans les tumeurs peu différenciées. Par ailleurs, les tumeurs

dépourvues de récepteurs hormonaux ont souvent des valeurs de Ki67 élevées. Une forte corrélation entre l'expression de Ki67 et la survie est également rapportée(70).

Dans cette étude, la majorité des cas analysés pour le Ki67 montre une forte expression du Ki67 soit des taux de Ki67 > 20%. Des taux élevés étaient attendus vu le stade des tumeurs à l'étude. Cependant de rares cas, soit 12% des patientes ont un index de prolifération très bas reflétant une évolutivité très lente de ces tumeurs correspond essentiellement aux cancers du sein négatifs RH positif.

7. Classification moléculaire :

Classification intrinsèque à visée taxonomique établie par Perou et Sorlie est une classification issue de cDNA micro-arrays qui identifie des sous classe de tumeurs mammaires par l'expression différentielle de c DNA. Cette classification n'a pas apporté d'information pronostique plus importante que les facteurs anatomoclinique et IHC validées, mais elle a clairement amélioré la compréhension de la maladie en démontrant l'hétérogénéité moléculaire du cancer du sein. On distingue ainsi les tumeurs(71)(72) :

❖ Basal-like (ER-, PR-, HER2-, CK5/6+, CK14+ ,CK17+, EGFR+ et/ou c-Kit).

Elles sont de mauvais pronostic et se caractérisent par une instabilité génétique, une sensibilité à des drogues qui provoquent des cassures ADN : alkylants, sels de platine et aux médicaments qui empêchent la recombinaison homologue comme les inhibiteurs de PARP. Elles pourraient bénéficier potentiellement de thérapies ciblant EGFR. Cette catégorie comporte la majorité des tumeurs mutées pour BRCA1, les carcinomes métaplasiques, carcinomes médullaires, adénoïdes kystiques. A noter une importante hétérogénéité histologique de pronostic différent dans ce sous groupe. En effet, certains types histologiques même s'ils appartiennent au phénotype basal sont intrinsèquement de bon pronostic tels, les adénoïdes kystiques et

les carcinomes médullaires, qui ont un excellent pronostic. Ce qui montre les limites de ces classifications moléculaires et souligne l'importance de la morphologie. Les carcino-sarcomes appartenant à cette sous classe moléculaire sont des tumeurs très agressive à l'exception des adéno-squameux de bas grade. Il est donc important de ne pas assimiler toute tumeur de phénotype basal à des tumeurs agressives.

- ❖ **HER2-like**, sont des tumeurs HER2+, ER-. Représentent environ 20% des cancers du sein. Elles bénéficient d'un traitement ciblé à base de molécules antiHER2.
- ❖ **Luminal A**, sont des tumeurs ER+ (réceptivité hormonale très élevée et homogène), HER2-, CK 8+, CK18+, GATA3+, bas grade, peu prolifératives, souvent p53- et HER2-. Elles sont de meilleur pronostic, et bénéficient du traitement hormonal.
- ❖ **Luminal B**, sont des tumeurs ER+, HER2-, CK 8+, CK18+, GATA3+, de haut grade, très prolifératives. Les tumeurs HER2+/ER+ sont classées luminal B. elles sont de moins bon pronostic et semblent bénéficier de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie.
- ❖ **Normal-like**, est une classe qui a été initialement décrite, il s'avère en fait que cette catégorie identifiait des artefacts de dilutions des ADN tumoraux par les ADN du tissu mammaire normal.
- ❖ **Trois nouvelles catégories** ont été identifiées au sein des tumeurs ER- dont la valeur pronostique et l'intérêt clinique reste à déterminer : Les tumeurs basses en claudin de phénotype proche des cellules souches (carcino-sarcomes) ;le groupe apocrine caractérisé par une activation des récepteurs aux androgènes ; et le groupe interféron-like exprimant STAT1. Cette classification issue de cDNA micro-arrays peut être reproduite par des tests

simples d'IHC : ce qui permet de classer 75% des tumeurs. Correctement classées par l'IHC : ER, PR, HER2, Ki67 (Annexe 7). De plus la morphologie, l'index mitotique et le grade restent très importants (25).

La classification moléculaire des cas étudiés dans cette série retrouve une prédominance des cancers Luminaux B. Noter, que les séries marocaines rapportent une prédominance des cancers Luminaux A tous stades confondus (26).

Cependant ne nous disposons pas de chiffres quant à la prévalence des cancers Luminaux B dans les stades localement avancés. De façon intéressante, nous avons identifié que les CSLA non inflammatoires regroupent des cancers Luminaux A ce qui suggère la présence d'un sous groupe de patientes avec des cancers peu prolifératifs mais négligés et qui malheureusement était potentiellement curable par la chirurgie seule +/- hormonothérapie +/- radiothérapie sans avoir recours à une chimiothérapie, si elles étaient pris en charge précocement. Il est donc important de multiplier les efforts de sensibilisation à l'intérêt du diagnostic précoce.

F. Traitement des CSLA:

Si la chirurgie reste le traitement de base dans le cancer du sein, l'arrivée depuis quelques années du concept de la chimiothérapie néo adjuvante, a modifié la stratégie thérapeutique et le pronostic. Ainsi, l'indication de cette modalité thérapeutique, d'abord employée pour les cancers du sein localement avancés, s'est étendue actuellement aux cancers opérables d'emblée dans le but de conserver le sein.

Le traitement des CSLA est multimodal. Il comporte la chimiothérapie néo adjuvante, la chirurgie, la radiothérapie, l'hormonothérapie et plus récemment, les thérapies ciblées (25). La combinaison de l'ensemble de ces moyens thérapeutiques a permis une amélioration significative de la survie avec un taux de survie à cinq ans entre 30 et 50 % (73).

1. Chimiothérapie conventionnelle néo-adjuvante :

Il constitue la référence dans la prise en charge des CSLA pour lesquels le traitement locorégional exclusif est insuffisant. C'est un standard pour les formes inopérables d'emblée ou opérables mais nécessitant une mastectomie.

La chimiothérapie néo adjuvante a 3 principaux objectifs cliniques [74, 75, 76]:

- Un Down Staging de la tumeur : la chimiothérapie néo adjuvante a, pour objectif premier, d'obtenir une régression tumorale et ganglionnaire, pour réaliser ensuite un traitement local en respectant les principes de la chirurgie carcinologique.
- Tester la chimio-sensibilité: l'administration de la chimiothérapie en néo-adjuvant permet d'avoir une idée sur la réponse tumorale. C'est un modèle d'étude idéal de l'effet du traitement in vivo sur la tumeur primaire. L'intérêt est de pouvoir sélectionner les tumeurs qui résistent à un protocole classique, protocole qui pourra être remplacé par une autre association sans résistance croisée à la précédente.
- Améliorer la survie globale : en traitant précocement la maladie métastatique occulte, Le résultat est d'autant plus efficace, vu le nombre moindre de cellules tumorales à éradiquer et le risque limité d'émergence de clones résistants.

La chimiothérapie néoadjuvante présente aussi quelques inconvénients [77] :

- Elle retarde le traitement locorégional, Ce qui expose au risque de progression de la maladie durant la chimiothérapie.
- En cas d'une réponse clinique complète, elle peut sous-estimer la maladie résiduelle et peut ainsi risquer de majorer secondairement la fréquence des récurrences locales et/ou des métastases.

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

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

a. Les anthracyclines :

Démontrée largement dans le contexte des cancers du sein localisés par la méta-analyse du groupe d'Oxford(90).

❖ Protocoles à base d'anthracyclines :

- AC : Il s'agit de la combinaison classique de 60 mg/m² d'adriamycine et de 600 mg/m² de cyclophosphamide utilisée aux Etats-Unis. Dans l'étude B18 du NSABP, 4 cycles de cette combinaison ont été appliqués à 1 558 patientes soit en néoadjuvant, soit en adjuvant. En chimiothérapie première, ils amènent à une réponse tumorale objective (cRo) de 80 %, dont 36 % de réponse clinique complète (cRC), avec l'obtention d'un taux de 12 % de réponse complète histologique (pRC) [78].
- FAC : Le protocole FAC avec une dose de 60 mg/m² d'adriamycine a été utilisé dans l'étude de phase III randomisée réalisée par l'Institut Curie de Paris avec 414 patientes préménopausées porteuses de tumeurs de 3 à 7 cm de diamètre (moyenne de 4,6 cm). Le groupe de patientes traitées par 4 cycles de FAC en néoadjuvant a obtenu un taux de cRO de 65 % mais sans avantage sur la survie [79].
- FEC100. Le centre Jean-Perrin (CJP) a obtenu, chez 40 patientes avec 6 cycles de FEC100 en néoadjuvant, 69 % de cRO, 33% de cRC, et 15 % de pRC [80]. Une autre étude a été publiée par PETIT [81] portant sur 119 patientes a

rapporté 80 % de cRO, 19 % de cRC et 13 % de pRC suivant la classification de Sataloff [82].

- AVCF $\pm$ MTX : C'est le protocole de chimiothérapie néoadjuvante le plus ancien, il a été appliqué au CJP sur 167 patientes avec des résultats intéressants sur la réponse tumorale (63 % de cRO, 27 % de cRC) mais le taux de pRC selon la classification de Chevallier est un des plus bas retrouvés dans la littérature, soit 7 % [85, 86, 83, 84].

b. Taxanes :

L'incorporation des taxanes dans le traitement des CSLA a suivi leur introduction dans l'arsenal thérapeutique des CS précoces à la fin des années 1990.

Cristofanilli et al. ont ainsi rapporté une série de 44 patientes recevant une chimiothérapie néoadjuvante à base de quatre cycles de FAC, avec possibilité de switch vers du paclitaxel en cas de réponse clinique infra-optimale(102). Chez les 16 patientes qui avaient reçu le paclitaxel en préopératoire, sept avaient obtenu une réponse partielle et ont pu bénéficier d'une chirurgie de résection(88).

Dans une large série rétrospective de 240 patientes traitées dans six essais prospectifs(103), parmi 62 patientes traitées par FAC suivi de paclitaxel, le taux de réponse complète histologique était de 25 %, alors qu'il n'était que de 10 % chez les patientes recevant seulement du FAC ($p = 0,012$). La SG et la SSP étaient également supérieures dans le groupe paclitaxel, avec une significativité statistique seulement obtenue pour les tumeurs n'exprimant pas les récepteurs aux oestrogènes (RE) (SSP de 27 mois versus 18 mois, $p = 0,04$) (SG de 54 mois versus 32 mois, $p = 0,03$)(88).

Docetaxel séquentiel : Plusieurs études ont validé la place de 4 cycles de docetaxel faisant suite à 4 cycles de chimiothérapie à base d'anthracyclines. L'étude TAX301 d'Aberdeen a obtenu grâce à 4 cycles de docetaxel à 100 mg/m² un taux de réponses mammaires préopératoires de 94 %, dont 62 % de cRC chez 47 patientes

ayant répondu à 4 cycles de CVAP (cyclophosphamide, vincristine, adriamycine, prednisone).

La poursuite de la même chimiothérapie CVAP pour 4 cycles supplémentaires n'a obtenu que 66 % de cRO, dont 34 % de cRC. Le taux de réponse complète histologique selon Miller et Payne [99] est de 34% dans le bras séquentiel (4 CVAP suivis de 4 docetaxel) contre 18 % pour le bras 8 cycles de CVAP. Par ailleurs, les 48 patientes non répondeuses à 4 CVAP qui ont reçu 4 docetaxel 100 ont répondu pour 55 % d'entre elles mais le taux de pCR n'a été que de 2 % [89]. Quand à l'étude B27 du NSABP, elle est très informative : 8 cycles de chimiothérapie néoadjuvante chez 805 patientes (4 AC suivis de 4 docetaxel) augmentent notablement le taux de cRC et doublent le taux de pRC par rapport à 4 cycles d'AC appliqués chez 804 patientes (63,6 versus 40,2 % de cRC, 26,1 versus 12,9 % de pCR), ce qui indique qu'il est sûrement important de prolonger la chimiothérapie néoadjuvante jusqu'à 8 cycles et d'appliquer en séquentiel 4 cycles de docetaxel après 4 cycles à base d'anthracyclines [90]. Enfin, l'étude Geparduo [91, 92] a comparé également l'association de docetaxel et de doxorubicine (ADoc) toutes les 2 semaines pendant 4 cycles à un schéma séquentiel AC-Doc (adriamycine-cyclophosphamide suivi de docetaxel) chez 913 patientes. Les résultats montrent que l'addition de 4 cycles de docetaxel après 4 cycles d'AC améliore significativement le taux de réponses histologiques complètes en comparaison avec 4 cycles de la combinaison AD réalisée toutes les 2 semaines (14 versus 7 %). Le taux de réponse objective est également meilleur dans le premier groupe que dans le deuxième : 85 versus 75,2 %.

c. autres protocoles de chimiothérapie :

D'autres schémas cytotoxiques, incluant des sels de platine, de la gemcitabine, de la capécitabine ou de la vinorelbine ont été évalués dans les CSLA, incluant des CSI

sans qu'il n'ait été démontré clairement d'intérêt évident par rapport aux associations à base d'anthracyclines et taxanes(93)(94).

Tableau 4: Les études récentes de chimiothérapie néo-adjuvante pour CSLA

Etude	Effectif	protocole	Taux de réponse	Médiane de survie	Survie à 5ans
Low et al. (2004) (95)	107 CSLA***	CAM +/- FU +/-tam, oestrogènes	ND	SSE: 2.3 ans SG : 3.8 ans	SSE10ans:24% SG 10ans :26%
Hurley et al. (2005)(96)	44 HER-2- neg CSI/CSLA	Docétaxel / Carboplatine	RO :91%	ND	ND
Evans et al. (2005)(97)	363 CSLA	AC vs AD	RO :61% vs71% (p=0.06)	ND	ND
Notre série	150 CSLA	Anthracyclines+ taxanes	pCR : 11,9%	SG :23,5 mois	ND

CSLA= cancer du sein localement avancé

AC=doxorubicin/cyclophosphamide;

AD= doxorubicin/docetaxel;

FAC/CAF = cyclophosphamide/doxorubicin/5-fluorouracil;

CAM = cyclophosphamide/doxorubicin/5- methotrexate;

SSM = survie sans maladie;

EC = epirubicin/cyclophosphamide;

SSE = survie sans évènement ;

FEC = fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide; FU = 5-fluorouracil;

ND = non disponible; OR = Réponse objective; SG= survie globale; pCR = Reponse pathologique complete; T = paclitaxel; tam = tamoxifen.

Toutes les patientes de notre série ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante. La médiane de cures reçues est de 6 cures [3 – 12cures]. Le schéma séquentiel est le plus fréquemment utilisé (91,3% des cas), alors que 8,7% ont eu une chimiothérapie péri-opératoire.

d. Thérapies ciblées : les anti-HER2

- **Trastuzumab :**

Le trastuzumab, anticorps monoclonal anti-HER2, administré en association à la chimiothérapie, est à l'origine d'un net avantage en survie dans les cancers du sein sur-exprimant HER2, en phase métastatique ou à un stade précoce. Plusieurs études de phase II ont évalué le trastuzumab en association à la chimiothérapie néo-adjuvante dans des CSLA HER2-positifs, incluant des CSI avec des résultats prometteurs en terme de pCR (jusqu'à 55 %)(98)(99). L'essai randomisé de phase III de NOHA comparait, dans des CSLA, une chimiothérapie séquentielle par doxorubicine-paclitaxel×3 puis paclitaxel×3 puis CMF×3 avec trastuzumab(n = 115) ou sans trastuzumab (n = 113) ; une populationHER2- négative (n = 99) servait de contrôle. La pCR, mais également la survie sans événement étaient nettement en faveur du bras trastuzumab(100). Dans le sousgroupe de 76 CSI inclus, dont 62 HER2-positifs, le taux de pCR était de 55 % dans le bras chimiothérapie plus trastuzumab versus 19 % dans le bras chimiothérapie sans trastuzumab, avec également un bénéfice en SSP.

- **Lapatinib :**

Le lapatinib est un inhibiteur oral de la tyrosine kinased'HER2, mais également d'EGFR, dont l'expression semble être associée à un plus mauvais pronostic (101). Son efficacité a été démontrée dans les CS métastatiques HER2-positifs, après échec du trastuzumab, en association à la capécitabine(102).

En monothérapie, chez des patientes présentant un CSLA déjà prétraitées, le lapatinib induisait un taux de réponse objective de 50 % chez les 30 patientes

présentant une surexpression d'HER2, mais de seulement 7 % chez les patientes HER2-négatives et EGFR-positives(103). L'association docétaxel-lapatinib a été évaluée dans une population de CSLA, incluant des CSI. Le taux de pCR dans la population globale était de 25 %(104).

- **Double blocage :**

En situation néo-adjuvante, l'étude NEO-ALTTO a testé l'association lapatinibtrastuzumab en combinaison à la chimiothérapie par paclitaxel hebdomadaire dans des cancers du sein localisés HER2-positifs et a montré un bénéfice en terme de pCR par rapport à la combinaison lapatinib-paclitaxel ou trastuzumabpaclitaxel(105).

un second anticorps anti-HER2, le pertuzumab, qui s'oppose aux phénomènes de dimérisation entre HER2 et les autres membres de la famille EGFR et notamment HER3, en association avec le trastuzumab a été testé dans l'étude NEOSPHERE, qui concernait des cancers du sein HER2-positifs traités par chimiothérapie préopératoire et incluait des CSI (n = 29), la combinaison trastuzumab-pertuzumab associée à une chimiothérapie par docétaxel a démontré une augmentation de la pCR, par rapport aux associations docétaxel-trastuzumab et docétaxel-pertuzumab(116). Les données de survie ne sont pas disponibles, mais compte-tenu du lien fort entre pCR et survie dans le sous-type HER2, l'association docétaxel-trastuzumab-pertuzumab a été approuvée par la FDA en 2013 pour le traitement néo-adjuvant des CSHER2-positifs(106).

- **Les anti-angiogéniques :**

Le bévacicumab, un anticorps monoclonal anti-VEGF, a été évalué en néoadjuvant chez 21 CSLAI, permettant d'obtenir 67 % de réponse clinique partielle(107).

Plus récemment, deux études randomisées comparatives ont examiné l'impact du bévacicumab en néo-adjuvant en association à une chimiothérapie à base d'anthracyclines et de taxanes dans des cancers du sein non métastatiques HER2-

négatifs (108)(109), une seule incluant des CSI (109). Dans les deux cas, le bévacicumab était associé à une augmentation significative de la pCR de 28 à 34 %. Deux études de phase II, spécifiquement dédiées aux CSI, évaluent l'association du bévacicumab à une chimiothérapie néo-adjuvante standard pour les CSI HER2-négatifs (Beverly 1) ou à une chimiothérapie néo-adjuvante à base de trastuzumab pour les CSI HER2-positifs (Beverly 2), non métastatiques. Dans les deux essais, le critère de jugement principal était le taux de pCR(108)(109). Dans l'étude Beverly 2 (CSI HER2-positifs), 52 patientes ont été incluses. Le taux de pCR était de 63,5 %, et le taux de réponse clinique de 98 %. Les complications postopératoires notables incluaient lymphocèles (29 %) et troubles de cicatrisation (10%). En ce qui concerne la survie à trois ans, la SSP atteint 67,8% et la SG 89,8 %(110). Dans l'étude Beverly 1 (CSI HER2-négatifs), 101 patientes ont été incluses. Le taux de pCR observé est de 27 %. Les données de survie ne sont pas encore disponibles(111).

2. La chirurgie :

Avec l'introduction de la chimiothérapie néo-adjuvante, la majorité des patientes avaient des réponses et pouvaient ainsi bénéficier avec succès d'une mastectomie. Dans une série de 256 patientes traitées au MDACC pour un cancer du sein localement avancé sans extension métastatique au bilan initial, 75% des patientes ont pu être opérées après chimiothérapie première et ont pu compléter le traitement par radiothérapie post-opératoire(112). Sans surprise, les 75% de patientes répondant à la chimiothérapie qui ont pu avoir la mastectomie et la radiothérapie avaient un meilleur control local, un meilleur control à distance et une meilleure survie globale que les 25% de patientes qui avaient une maladie stable ou progressive après chimiothérapie néo-adjuvante (112). Pour les patientes qui répondent à la chimiothérapie néo-adjuvante, la meilleure approche chirurgicale est la mastectomie avec curage axillaire, la technique de mastectomie avec conservation de peau (Skin-sparing mastectomy) ne

doit pas être réalisée chez les patientes présentant un CSI, en raison du taux élevé d'invasion lymphatique du derme (112). D'autres part, il n'existe pas de données démontrant que le ganglion sentinelle soit une alternative correcte et saine au curage axillaire pour les quelques patientes sans envahissement ganglionnaire clinique au diagnostic, car si la technique du ganglion sentinelle a été acceptée comme un standard dans la prise en charge des cancers du sein de stade précoce, elle n'est pas recommandée chez les patientes traitées pour un CSLA(112).

Cette chirurgie a pour but d'être carcinologique en réséquant tous les sites de maladie avec des marges chirurgicales négatives.

L'importance des marges négatives dans la maladie carcinologique a été démontrée dans différentes localisations grâce à de nombreuses études(113)(114).

C'est dans ce but d'obtenir des marges chirurgicales négatives que le timing de la chirurgie peut être modifié, la chirurgie peut être faite après la radiothérapie chez les patientes qui restent non opérables après chimiothérapie néo-adjuvante où chez celles où le chirurgien a des doutes sur la qualité de ses marges.

3. Radiothérapie :

- **La radiothérapie adjuvante :**

La radiothérapie occupe une place importante dans le traitement locorégional du cancer du sein, elle réduit le risque de récurrence locale et régionale et augmente la survie globale de 5 % [120].

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

la radiothérapie, qui est donc administrée trois à cinq mois après la chirurgie d'exérèse.

Les auteurs [115, 116, 117, 118, 119] concluaient à la nécessité d'administrer d'abord la chimiothérapie pour ne pas augmenter le risque de dissémination métastatique à distance

- **La radio–chimiothérapie concomitante :**

Malgré les bénéfices clairement démontrés de l'association Radio–chimiothérapie dans d'autres sites de maladies cancéreuses, cette stratégie n'a pas été amplement explorée dans le cancer du sein(121)(122).

Une expérience du MDACC, avec capécitabine concomitant et radiothérapie chez 55 patientes avec des cancers du sein inopérables a été favorable ; avec 91% de ces patientes devenues opérables, la réponse clinique complète a été de 33%, et les taux de pCR étaient de 20%(124). Dans cette série, la tolérance de l'association Radio–chimiothérapie été satisfaisante avec des taux légèrement plus élevés de toxicité précoce.

Les différentes études exploitées mettent en évidence la nécessité d'une approche multidisciplinaire dans la prise en charge efficace du CSLA, et le bénéfice apporté par l'introduction d'une chimiothérapie première dans la stratégie thérapeutique de ce cancer, en améliorant le taux de survie à 5ans de plus de 30% (123)(124).

La stratégie thérapeutique adoptée chez toutes les patientes de notre série, associe une chimiothérapie première visant, à réduire la masse tumorale, éviter une dissémination métastatique d'emblée, suivie d'un traitement locorégional (chirurgie puis radiothérapie). L'hormonothérapie n'est envisagée qu'en cas de positivité des récepteurs hormonaux.

G. Réponse thérapeutique et facteurs pronostiques :

1. La Réponse thérapeutique :

L'analyse histologique de la pièce opératoire est l'élément le plus précis dans l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante. De nombreuses classifications histologiques ont été créées, sans qu'un standard soit établi. Les plus couramment utilisées sont les classifications de Chevallier et de Sataloff (Annexe 6)(125).

La classification de Chevallier ne tient compte que de la réponse histologique au niveau de la glande mammaire, sans évaluation des adénopathies axillaires tandis que la classification de Sataloff a l'avantage de tenir compte à la fois de la réponse au niveau de la glande mammaire et au niveau ganglionnaire axillaire(125).

Dans notre étude, la classification de Chevallier été choisie comme critère de jugement principal de réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante, vu son utilisation majoritaire dans l'évaluation de la réponse histologique des patientes incluses. Le critère principal de réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante est la réponse histologique complète (pCR), définie par l'absence de cancer invasif résiduel après chimiothérapie néo-adjuvante tant au niveau du sein qu'au niveau ganglionnaire.

Dans notre série, nous avons objectivé un taux de pCR dans les CSLA à 13.8%.

Le rôle pronostique de la pCR a été étudié et démontré essentiellement dans les tumeurs du sein opérables(126). Son rôle pronostique dans les tumeurs localement avancées a été évoqué dans quelques études notamment celle de Kuerer et al. qui a rapporté une série de 372 patientes atteintes de cancer du sein localement avancé. Un total de 12% des patientes ont atteint une pCR avec un taux de survie à 5 ans significativement meilleure (89% versus 64% ; $p < 0,01$)(127).

2. Les facteurs pronostiques :

L'âge, la taille tumorale, le type histologique, le grade SBR, la présence d'emboles vasculaires, l'envahissement ganglionnaire, l'indice de prolifération, le statut des récepteurs hormonaux et de l'HER2 ou encore la classification moléculaire et les signatures génomiques ont tous un lien avec le pronostic du cancer du sein précoce. Cependant, ces facteurs clinico-pathologiques ne permettent pas tous de répondre à l'évolution du cancer du sein localement avancé.

Une étude internationale très large ayant regroupé et comparé les CSI et CSLANI. Dans cette étude, Cristofanilli et al. ont analysé, rétrospectivement, les facteurs pronostiques de 1071 cancers du sein localement avancé dont 240 CSI et 831 CSLANI. Les auteurs ont conclu après ajustement pour l'âge, le statut des RH, l'envahissement ganglionnaire, l'utilisation de chimiothérapie d'induction et la pCR, que les patientes ayant un CSI avaient 1,60 fois le risque de récurrence ($p=0.001$) et 1,40 fois le risque de décès ($p=0.02$) comparées avec les patientes ayant un CSLANI (128).

CONCLUSION

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

L'analyse d'une étude prospective de 150 cas ainsi qu'une revue de la littérature, nous a permis d'établir les conclusions suivantes :

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

- La chimiothérapie néo-adjuvante dans les cancers du sein localement avancés est désormais devenue un standard thérapeutique. Son principal objectif est de rendre les tumeurs inopérables opérables, une meilleure résécabilité, améliorer la qualité de la chirurgie, améliorer la survie globale et espérer un traitement conservateur.
- La réponse histologique, notamment la réponse complète histologique est, dans la plupart des études, le critère principal d'évaluation, d'autant plus que celle-ci est le seul élément pronostique corrélé à l'amélioration de la survie. C'est pourquoi il convient d'utiliser le meilleur protocole de chimiothérapie permettant d'optimiser la réponse tumorale immédiate.
- le schéma séquentiel anthracyclines-taxanes paraît être le meilleur protocole, il améliore significativement le taux de réponse histologique complète améliorant ainsi le taux de la survie sans rechute et la survie globale.
- l'incidence élevée des formes localement avancées du cancer du sein dans notre contexte, nous oblige à adopter des programmes de dépistage, d'information et d'éducation sanitaire et à améliorer l'accessibilité aux soins.

Annexes

Annexe 1 : La classification des cancers du sein du Comité Américain Mixte du Cancer de 2010 (American Joint Committee on Cancer AJCC 2010) (142)

stades	Taille tumorale	Adénopathies régionales	Métastases à distance
Stade 0	T0	N0	M0
Stade I	Tis	N0	M0
Stade IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stade IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1-N2	M0
Stade IIIB	T4	Tous N	M0
	Tous T	N3	M0
Stade IV	Tous T	Tous N	M1

Annexe2: Classification TNM du cancer du sein, 7e édition 2010(142)

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique post-chirurgical noté "pTNM"

Tumeur Primaire T

- Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée
- T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable
 - Tis : carcinome in situ
 - Tis (DCIS) : carcinome canalaire in situ
 - Tis (CLIS) : carcinome lobulaire in situ
 - Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
 - NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur
- T1 : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
- T1mic : micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension
 - T1a : $1 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ mm}$ dans sa plus grande dimension
 - T1b : $5 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 1 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
 - T1c : $1 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 2 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
- T2 : $2 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
- T3 : tumeur $> 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
- T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)
 - T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
 - T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
 - T4c : T4a + T4b
 - T4d : cancer inflammatoire

Ganglions lymphatiques régionaux pN :

- Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement).
- N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées
 - N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immuno-histochimique négative (IHC)
 - N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires $\leq 0,2$ mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
 - N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)
 - N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)
- N1mi : micrométastases $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm
- N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique.
 - N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
 - N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
 - N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

– N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
- N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire.

–N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux.

- N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous claviculaires
- N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique.
- N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

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

Annexe 3 : Performance Statu de l'OMS(144)

0	• activité normale sans restriction.
1	• restreint pour des activités physiques importantes, mais patient ambulant et capable de fournir un travail léger.
2	• ambulant et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail et alité pendant moins de 50 % de son temps.
3	• capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50 % de son temps au lit ou dans une chaise.
4	• complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement confiné au lit ou dans une chaise.

Annexe 4 : Grade de Scarf Bloom Richardson (SBR)(144)

Le grade SBR comprend trois grades I, II, III, obtenu par l'addition de trois critères architecture, atypies cytonucléaires et nombre de mitoses. Les trois critères sont cotés en 1,2 et 3 :

• Architecture :	1. la tumeur comprend que des tubes
	2. partiellement tubulaires
	3. la tumeur ne comprend aucun tube
• Atypies cytonucléaires :	1. noyaux réguliers monomorphes
	2. atypies modérées
	3. noyaux pléomorphes avec atypies marquées
• Nombre de mitoses :	le nombre de mitoses est recherché sur 20 champs au fort grossissement en périphérie de la tumeur. Le nombre de mitose le plus important par grand champ est retenu.

Si le nombre est de 1 ou 0 : le critère est coté en 1

Si le nombre est de 2 : le critère est coté en 2

Si le nombre est de 3 ou plus : le critère est coté en 3

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

- Grade I : 3, 4,5
- Grade II : 6,7
- Grade III : 8,9

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

Annexe 5 : Classification moléculaire : profiling ou signature moléculaire (145):

Luminal A	« Luminal A-like » ER positif HER-2 négatif Ki67 faible* PR élevé** Faible risque de signature moléculaire si disponible
Luminal B	• « Luminal B-like » (HER-2 négatif) • ER positif • HER-2 négatif • Et soit : ✓ Ki67 élevé or ✓ PR faible Risque élevé de signature moléculaire si disponible • « Luminal B-like » (HER-2 positif) • ER positif • HER-2 positif • Et n'importe quel Ki 67 • Et n'importe quel PR
surexpression HER-2	« HER2 positif (non Luminal) » HER2 positif ER et PR absents
"Basal - like"	« Triple négatif (canalaire) » ER et PR absents HER2 négatif

*Scores de Ki67 doivent être interprétés à la lumière des valeurs de laboratoire locaux: par exemple, si un laboratoire a un score médian Ki 67 dans la maladie à récepteurs positifs de 20%, des valeurs de 30% ou au-dessus pourraient être considérées comme clairement élevées, ceux de 10 % ou moins clairement faible.

** valeur seuil suggérée est de 20%, des programmes d'assurance qualité sont essentiels pour les laboratoires ayant déclaré ces résultats.

Annexe 6 : Classification de Chevalier et Classification de Sataloff (146)

- Classification de Chevalier :

Grade : 1	Réponse complète, pas de tumeur résiduelle
Grade : 2	Pas de carcinome infiltrant résiduel mais carcinome in situ
Grade : 3	carcinome infiltrant résiduel remanié par le traitement
Grade : 4	carcinome infiltrant résiduel non ou peu remanié

- Classification de Sataloff :

Classification de Sataloff	
<i>Tumeur primitive mammaire</i>	
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
<i>Ganglions axillaires</i>	
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

REFERENCES

1. organistaion, world health. international agency for research for cancer. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality aned prevalence worldwide in 2012. [En ligne] 2012. [Citation : 9 OCTOBRE 2015.] http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
2. cancer, Association lalla Salma de la lutte contre le. registre des cancers de la région du grand casablanca 2005–2006–2007. [En ligne] 2012. [Citation : 9 octobre 2015.] http://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/RCRC_-_28_mai_2012.pdf.
3. Ministère de la Santé, Direction de l'Épidémiologie et de Lutte contre les Maladies (DELM), Association Scientifique de l'Institut National d'Oncologie (ASINO). Registre des cancers de Rabat. [En ligne] 2009. [Citation : 9 octobre 2015.] http://biblio.medramo.ac.ma/bib/RECRAB_2005.pdf.
4. Cancer Incidence in Five Continents. Curado M.P., Edwards B., Shin H.R., Storm H., Ferlay J., Heanue M., Boyle P. Lyon : s.n., 2007, Vol. IX.
5. TAZI, A., ER–RAKI et N., BENJAAFAR MA. incidence des cancers a Rabat 2006– 2008. direction de l'épidemiologie et de lutte contre les maladies, Ministère de la Santé– Royaume du MAROC. Rabat : s.n., 2012.
6. M. BEN ABDALLAH, W. BEN AYOUB, M HSAIRI, N. ACHOUR. Registre Des Cancers Nord Tunisie 1999–2003. Tunis : s.n., 2009.
7. Registre des Tumeurs d'Alger : rapport de 2004. Alger : s.n., 2004.
8. Inflammatory Breast Carcinoma and Noninflammatory Locally Advanced Breast Carcinoma: Distinct Clinicopathologic Entities? Anderson WF., Chu KC., Chang S. 12, USA : s.n., 15 June 2003, journal of clinical oncology, Vol. 21, pp. 2254 – 2259.
9. al, Bennis et. BMC Res Notes. Fès : s.n., 2012.

10. Edge, S., Byrd, D.R., Compton, C.C., Fritz, A.G., Greene, F.L., Trotti, A. AJCC Cancer Staging Manual. 7th. New York : Springer– Verlag, 2010.
<http://www.springer.com/gp/book/9780387884400>.
11. Chia, S. 2008, JCO.
12. Inflammatory breast cancer: Pathology and molecular pathogenesis. Sofia D Merajver, MD, PhD. [éd.] MD Daniel F Hayes. Mai 2013, Literature review current through.
13. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. Dawood S, Merajver SD, Viens P, et al. Department of Medical Oncology, Dubai Hospital, Dubai, United Arab Emirates : s.n., 2011, annals of oncology, Vol. 22, p. 515.
14. Molecular biology of breast cancer metastasis. Inflammatory breast cancer: clinical syndrome and molecular determinants. Kleer CG, van Golen KL, Merajver SD. Department of Pathology, University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, Michigan 48109–0948, USA. : s.n., 2000, Breast Cancer Research, Vol. 2, pp. 423–429.
15. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer: a review of the literature and future directions. Mathew J, Asgeirsson KS, Cheung KL, Chan S, Dahda A, Robertson JF. 2, Professorial Unit of Surgery, Nottingham University Hospital, Nottingham, UK : s.n., fevrier 2009, European Journal of Surgicall Oncology, Vol. 35, pp. 113–22.
16. Cancer incidence in Canada 2003–2004. Second edition.
17. Jordan Cancer Registry. Cancer Incidence in Jordan. Jordan : s.n., 2008.
18. Registre du cancer d’Oran (Algérie). 13ème rapport Mars 2006 Résultats 1996 – 2004. . Oran : s.n., 2006.

19. National Cancer Registry Program of Egypt. Reports and Statistics, Aswan 2008. [En ligne] 2008. <http://cancerregistry.gov.eg/reports.aspx>.
20. Benghazi Cancer Registry. Cancer Incidence and Mortality in Eastern Libya, 2004. [En ligne] 2004. www.cancerlibya.com.
21. Registre du Cancer de Sétif. Incidence 2006–2008. <http://www.registre-cancersetif.com>.
22. Registre des Cancers de la Région du grand Casablanca. Résultats de l'année 2004. http://www.emro.who.int/ncd/pdf/cancer_registry_mor.pdf.
23. National Cancer Registry, South Africa. Incidence of histologically diagnosed cancer, 2004.
24. New data tells us more about cancer incidence in North Africa. Zanetti R, Tazi MA, Rosso S. 3, février 2010, european journal of cancer, Vol. 46, pp. 462–466.
25. ESO–ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, Bergh J, Biganzoli L, Blackwell KL, Cardoso MJ, Cufer T, El Saghir N, Fallowfield L, Fenech D, Francis P, Gelmon K, Giordano SH, Gligorov J, Goldhirsch A,. Lisbon, Portugal : s.n., Oct 2014, Annals of Oncology, pp. 1871–88. Epub 2014 Sep 18.
26. Prevalence of molecular subtypes and prognosis of invasive breast cancer in north-east of Morocco: retrospective study. Bennis S, Abbass F, Akasbi Y, Znati K, Joutei KA, El Mesbahi O, Amarti A. 5, Department of Pathology, Laboratory Biology of cancers–Faculty of Medicine & Pharmacy, Hassan II University Hospital Fez, Km 2,200 Route de Sidi Harazem, Fez, Morocco. : s.n., 13 Aug 2012, BMC Res Notes, p. 436.

27. breast cancer--The Royal Marsden Hospital experience: a review of 155 patients treated from 1990 to 2007. Sutherland S, Ashley S, Walsh G, Smith IE, Johnston SR. 11 suppl, royal Marsden National Health Service Foundation Trust, Sutton, Surrey, United Kingdom : s.n., 1 Juin 2010 , Cancer, Vol. 116, pp. 2815–20.
28. breast cancer in Tunisia: reassessment of incidence and clinicopathological features. Boussen H, Bouzaïene H, Ben Hassouna J, Gamoudi A, Benna F, Rahal K. 1, Institut Salah Azaiz, Boulevard du 9 avril, Tunis, Tunisia : s.n., FeVrier 2008, Seminars in Oncology, Vol. 35, pp. 17–24. 32. Inflammatory breast carcinoma: mammographic, ultrasonographic, clinical, and pathologic findings in 142 cases. Günhan-Bilgen I, Ustün EE, Memiş A. 3, Department of Radiology, Ege University Hospital, Bornova, 35100 Izmir, Turkey : s.n., Juin 2002, Radiology, Vol. 223, pp. 829–38.
29. Trends in Inflammatory Breast Carcinoma Incidence and Survival: The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program at the National Cancer Institute. Kenneth W. Hance, William F. Anderson, Susan S. Devesa, Heather A. Young, and Paul H. Levine. [éd.] Oxford University Press. 13, Washington. USA : s.n., 6 Juillet 2005 , Journal of National Cancer Institute, Vol. 97, pp. 966–975
30. Pattern of care in locally advanced breast cancer: Focus on local therapy. Sinacki, Marcin, et al. 2011, The Breast, Vol. 20, pp. 145–150.
31. MOÏSE NAMER, HERY M, SERIN D, SPIELMANN M. Cancer du sein. Compte-rendu du cours supérieur francophone de cancérologie (Saint-Paul-de-Vence, 16–18 janvier 2003) Springer Verlag – ISBN 2003 : 2–287–00664–8
32. TRICHOPOULOS D, MACMAHON B, COLE P. Menopause and breast cancer risk. J Natl Cancer Inst 1972 ; 48 : 605–613.
33. CHOMPRET A. Diagnostic génétique du cancer du sein et de l’ovaire héréditaire. Le sein (Paris) vol 15 ; (n° 1–2) 2005/ p76–92.

34. COUPIER I, PUJOL P. Prédispositions héréditaires aux cancers gynécologiques. *Gynécologie obstétrique & fertilité* 33 (2005) 851–856.
35. ESPIE M, TOURNANT B, COTTU P H. Epidémiologie des lésions malignes du sein. *Encyclopédie Médico–Chirurgicale. Gynécologie* ; 840–A–15, 2001 : p1–10.
36. BEN AHMED S, ALOULOU S, BIBI M, LANDOLSI A, NOUIRA M, BEN FATMA L, KALLEL L, GHARBI O, KORBI S, KHAIRI H, KRAIEM C. Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes: analyse d'une série hospitalière de 729 patientes. *Santé publique* 2002; 14 (3), pp: 231–241.
37. BOUZIANI. Z, SOFI. N, LOUGHMARIS, MANSOURI, BENJAAFAR. N, EL GUEDDARI. B.K. Aspects épidémio–cliniques et thérapeutiques du cancer du sein : Expérience de l'institut nationale d'oncologie 2003. Service de radiothérapie INO Rabat.
38. KARIMI F. Attitude thérapeutique devant le cancer du sein localement avancé non inflammatoire. Thèse de médecine 203. Casablanca 1998.
39. MATHELIN.C, GAIRARD.B, BRETTE.J.P, RENAUD.R. Examen clinique du cancer du sein. *Encyclopédie Médico Chirurgicale. Gynécologie* ; 1997 ; 865 C10. 11p.
40. KAHLAIN K. Chimiothérapie néoadjuvante dans le traitement conservateur du cancer du sein. Thèse de médecine 422. Casablanca 2004.
41. CABBAROT. E. Histoire naturelle des cancers du sein. *Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris) Gynécologie*; 865–A –10, 2000.
42. Preoperative staging of large primary breast cancer with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography compared with conventional imaging procedures. Fuster D, Duch J, Paredes P, Velasco M, Muñoz M, Santamaría G, Fontanillas M, Pons F. 29, Nuclear Medicine Department, Hospital Clínic de Barcelona, Villarroel, 170, 08036 Barcelona, Spain : s.n., 10 Oct 2008, *J Clin Oncol.*, Vol. 26, pp. 4746–51. Epub 2008 Aug 11.

43. Evaluation of the evidence on staging imaging for detection of asymptomatic distant metastases in newly diagnosed breast cancer. Brennan ME, Houssami N. 2, Screening and Test Evaluation Program (STEP), School of Public Health, Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, Australia. : s.n., Apr 2012, Breast., Vol. 21, pp. 112–23. Epub 2011 Nov 16.
44. Triple-negative and HER2-overexpressing breast cancers exhibit an elevated risk and an earlier occurrence of cerebral metastases. Heitz F, Harter P, Lueck HJ, Fissler-Eckhoff A, Lorenz-Salehi F, Scheil-Bertram S, Traut A, du Bois A. 16, Department of Gynaecology and Gynaecological Oncology, EUSOMA-Breast Unit, HSK, Dr. Horst-Schmidt Klinik, Ludwig-Erhard Str.100, Wiesbaden D-65199, Germany : s.n., Nov 2009, Eur J Cancer., Vol. 45, pp. 2792–8. Epub 2009 Jul 28.
45. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. Gabos Z, Sinha R, Hanson J, Chauhan N, Hugh J, Mackey JR, Abdulkarim B. 36, Department of Oncology, Cross Cancer Institute and University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada. : s.n., 20 Dec 2006, J Clin Oncol., Vol. 24, pp. 5658–63. Epub 2006 Nov 13.
46. Central nervous system relapse in patients with breast cancer is associated with advanced stages, with the presence of circulating occult tumor cells and with the HER2/neu status. Souglakos J, Vamvakas L, Apostolaki S, Perraki M, Saridaki Z, Kazakou I, Pallis A, Kouroussis C, Androulakis N, Kalbakis K, Millaki G, Mavroudis D, Georgoulas V. 4, Department of Medical Oncology, University General Hospital of Heraklion, Crete, Greece. : s.n., 2006, Breast Cancer Res, Vol. 8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1779464/>.

47. Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases. Tham YL, Sexton K, Kramer R, Hilsenbeck S, Elledge R. 4, Breast Care Center, Baylor College of Medicine and Methodist Hospital, Houston, Texas 77030, USA. : s.n., 15 Aug 2006, Cancer., Vol. 107, pp. 696–704. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16826579>.
48. Inflammatory breast cancer: is it really a separate entity? Bastawisy A, Gaafar R, Eisa S, Amira G, Helal M. Medical Oncology, National Cancer Institute, Cairo University, Cairo, Egypt : s.n., 2012, Ecancermedicalscience, Vol. 6, p. 250.
49. Risk factors for inflammatory breast cancer and other invasive breast cancers. Schairer C, Li Y, Frawley P, Graubard BI, Wellman RD, Buist DS, Kerlikowske K, Onega TL, Anderson WF, Miglioretti DL. 18, USA : s.n., 18 Septembre 2013, J Natl Cancer Inst, Vol. 105, pp. 1373–84.
50. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. Cianfrocca M, Goldstein LJ. 6, D.O., Fox Chase Cancer Center, 333 Cottman Ave, Philadelphia, Pennsylvania 19111, USA : s.n., 2004, Oncologist, Vol. 9, pp. 606–16.
51. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/ neu oncogene. SlamonDJ, ClarkGM, Wong SG, LevinWJ, UllrichA, McGuire WL. 4785, 9 Janvier 1987, Science, Vol. 235, pp. 177–82.
52. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. van den Brandt P, Spiegelman D, Yaun SS, et al. 6, Department of Epidemiology, Maastricht University, The Netherlands : s.n., 15 Septembre 2000, AmJ Epidemiol, Vol. 152, pp. 514–27.
53. Obesity, body size and risk of post-menopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). Morimoto LM, White E, Chen Z, et al. 8, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA, USA : s.n., Octobre 2002, Cancer Causes Control, Vol. 13, pp. 741–51.

54. Oral contraceptives and prognosis in breast cancer: effects of duration, latency, recency, age at first use and relation to parity and body mass index in young women with breast cancer. Holmberg L, Lund E, Bergstrom R, Adami HO, Meirik O. 3, Cancer Epidemiology Unit, University Hospital, Uppsala, Sweden : s.n., 1994, Eur J Cancer, Vol. 30A, pp. 351–4.
55. Survival of women with node negative breast cancer in the Auckland region. Lethaby AE, Mason BH, Harvey VJ, Holdaway IM. 1029, Auckland Breast Cancer Study Group, University of Auckland School of Medicine : s.n., 13 Septembre 1996, N Z Med J, Vol. 109, pp. 330–3.
56. Prognostic value of body mass index in locally advanced breast cancer. Dawood S, Broglio K, Gonzalez–Angulo AM, Kau SW, Islam R, Hortobagyi GN, Cristofanilli M. 6, Department of Breast Medical Oncology, Division of Quantitative Sciences, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas 77030, USA : s.n., 15 Mars 2008, Clin Cancer Res. , Vol. 14, pp. 1718–25.
57. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. 16, Cancer Research U.K. Epidemiology Unit, University of Oxford, Gibson Bldg., Radcliffe Infirmary, Oxford OX2 6HE, UK : s.n., 20 Aout 2003 , J Natl Cancer Inst, Vol. 95, pp. 1218–26.
58. Hyperinsulinemia and sex hormones in healthy premenopausal women: relative contribution of obesity, obesity type, and duration of obesity. Ivandic A, PrpicKrizovac I, Sucic M, Juric M. 1, Department of Internal Disease, Clinical Hospital Osijek, Huttlerova, Croatia : s.n., Janvier 1998, Metabolism, Vol. 47, pp. 13–9.
59. Insulinlike growth factor binding proteins 1 and 3 and breast cancer outcomes. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. 2002, Breast Cancer Res Treat, Vol. 47, pp. 65–76.

60. TRIJANI M, MAC GROGAN G. Anatomie pathologie du sein. Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Gynécologie ; 810-B-10, 1998, 16p.
61. CHEVALLIER B, ASSELLAIN B, KUNLIN A. Cancer du sein en poussée évolutive: resultants d'une analyse retrospective avec etude des facteurs pronostiques. Colloque INSERM, 1986, 137:301-308.
62. DURAND M. Evaluation des facteurs pronostiques du cancer du sein. Bull. Cancer, 1984, 71(4): 331-335.
63. MARTY M, MIGNOT L, CALVO F, EXTR JM. traitement du cancer du sein. EMC, 1989, gyné, 870 A.
64. SAGLIER J, ANTOINE EC. Cancer du sein. Masson, Paris, 1996, WP 870 SAG 19174
65. MOÏSE NAMER, HERY M, SERIN D, SPIELMANN M. Cancer du sein. Compte-rendu du cours supérieur francophone de cancérologie (Saint-Paul-de-Vence, 16-18 janvier 2003) Springer Verlag - ISBN 2003 : 2-287-00664-8
66. Strong association between c-myb and oestrogen-receptor expression in human breast cancer. Guérin M, Sheng ZM, Andrieu N, Riou G. 1, Laboratoire de Pharmacologie Clinique et Moléculaire, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France. : s.n., janvier 1990, Oncogene, Vol. 5, pp. 131-135.
67. Two distinct mechanisms alter p53 in breast cancer: mutation and nuclear exclusion. Moll UM, Riou G, Levine AJ. Department of Molecular Biology, Lewis Thomas Laboratory, Princeton University, USA : s.n., 1992, Proceedings of the National Academy of Sciences of The United States of America, Vol. 89, p. 7262.
68. HER-2/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer. Borg A, Tandon AK, Sigurdsson H, Clark GM, Fernö M, Fuqua SA, Killander D, McGuire WL. 14, Southern Swedish Breast Cancer Study Group, Department of Oncology, University Hospital, Lund : s.n., 15 Juillet 1990, Cancer Res. , Vol. 50, pp. 4332-7. PMID: 1973070.

69. An Elevated Peripheral Blood Lymphocyte-to-Monocyte Ratio Predicts Favorable Response and Prognosis in Locally Advanced Breast Cancer following Neoadjuvant Chemotherapy. Ni XJ¹, Zhang XL², Ou-Yang QW³, Qian GW, Wang L, Chen S, Jiang YZ, Zuo WJ, Wu J, Hu X, Shao ZM. ¹¹, Department of Breast Surgery, Key Laboratory of Breast Cancer in Shanghai, Fudan University Shanghai Cancer Center, Fudan University, Shanghai, China; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai, China : s.n., 5 Novembre 2014, PLoS One, Vol. 9. e1111886. doi: 10.1371/journal.pone.01111886. eCollection 2014.
70. Correlation among MiB-1 paraffin section proliferation index and recurrence in low stage breast cancer . Arber J.M., Riggs M.W., Arber D.A. 1998, Appl Immunohistochem, Vol. 5, pp. 117-124.
71. Molecular portraits of human breast tumours. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. 6797, Department of Genetics, Stanford University School of Medicine, California 94305, USA. : s.n., 17 Aug 2000, Nature., Vol. 406, pp. 747-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10963602>.
72. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, Deng S, Johnsen H, Pesich R, Geisler S, Demeter J, Perou CM, Lønning PE, Brown PO, Børresen-Dale AL, Botstein D. 14, Department of Genetics, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA 94305, USA. : s.n., 8 Jul 2003, Proc Natl Acad Sci U S A. , Vol. 100, pp. 8418-23. Epub 2003 Jun 26.

73. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, Young HA, Levine PH. 97, 2005, J Natl Cancer Inst, pp. 966–75.
74. HENNEQUIN C, ESPIE M, MISSET JL, MAYLIN C. La chimiothérapie première permet-elle réellement d'augmenter le taux de conservation mammaire ? Cancer/Radiothérapie 8(2004)48–53.
75. SMITH I, LIPTON L. Preoperative /neoadjuvant medical therapy for early breast cancer . Lancet oncol 2001 ;2 : 561–70
76. CALS L, TCHIKNAVORIAN X, BEEDASSY B. Facteurs prédictifs de réponse a la chimiothérapie néo adjuvante : un modèle mal utilisé. Oncologie(2004) 6 :158–163.
77. WOLMARK N, WANG J, MAMOUNAS E. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer : Nine year result from national surgical adjuvant Breast and Bowel Project B 18 (2002) J Natl Cancer Inst 30: 96–102.
78. FISHER B, BROWN A, MAMOUNAS E, ET AL. Effect of preoperative chemotherapy on local–regional disease in women with operable breast cancer : findings form National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B–18. J Clin Oncol 1997 ; 15 : 2483–93.
79. Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery : preliminary results of a randomised trial : S6. Eur J Cancer 1994 ; 30A : 645–52.
80. MOURET–REYNIER MA, ABRIAL C, FERRIERE JP, AMAT S, CURE H, KWIATKOWSKI F, ET AL. Neoadjuvant FEC 100 for operable breast cancer : Eight–year experience at Centre Jean–Perrin. Clin Breast Cancer 2004 ; 5 : 303–7.

81. PETIT T, WILT M, VELTEN M, MILLION R, RODIER JF, BOREL C, ET AL. Comparative value of tumor grade, hormonal receptors, Ki-67, Her-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 2004 ; 40 : 205–11.
82. SATALOFF DM, MASON BA, PRESTIPINO AJ, SEINIGE UL, LIEBER CP, BALOCH Z. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast : a determinant of outcome. *J Am Coll Surg* 1995 ; 180 : 297–306.
83. BELEMBAGO E, FEILLEL V, CHOLLET P, CURE H, VERRELLE P, KWIATKOWSKI F, ET AL. Neoadjuvant chemotherapy in 126 operable breast cancers. *Eur J Cancer* 1992 ; 28 : 896–900.
84. CURE H, CHARRIER S, FERRIERE JP, ET AL. Chimiothérapie première dans les cancers du sein opérables supérieurs à 3 cm : résultats de 3 protocoles. *Bull Cancer* 1997 ; 84 : 31–4.
85. CHEVALLIER B, CHOLLET P, MERROUCHE Y, ET AL. Lenograstim prevents morbidity from intensive induction chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 1564–71.
86. BONADONNA G, VALAGUSSA P, BRAMBILLA C, ET AL. Primary chemotherapy in operable breast cancer : eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 93–100.
87. Paclitaxel in the multimodality treatment for inflammatory breast carcinoma. Cristofanilli M, Buzdar AU, Sneige N, et al. 92, 2001, *Cancer*, pp. 1775–82.
88. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: the MD Anderson Cancer Center experience. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU, Kau SW, Frye DK, Hortobagyi GN. 4, 2004, *Clin Breast Cancer* , pp. 415–9.

89. HEYS SD, HUTCHEON AW, SARKAR TK, OGSTON KN, MILLER ID, PAYNE S, ET AL. Aberdeen Breast Group. Neoadjuvant docetaxel in breast cancer : 3-year survival results from the Aberdeen trial. Clin Breast Cancer 2002 ; 3(Suppl 2) : S69-S74.
90. BEAR HD, ANDERSON S, BROWN A, SMITH R, MAMOUNAS EP, FISHER B, ET AL. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide : preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol 2003 ; 21 : 4165-74.
91. VON MINCKWITZ G, RAAB G, SCHUETTE M ET AL. Dose-dense versus sequential adriamycin/docetaxel combination as preoperative chemotherapy in operable breast cancer : primary endpoint analysis of the Geparduo study. Proceedings ASCO 2002 (abstract168).
92. VON MINCKWITZ G, RAAB G, CAPUTO A, ET AL. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer : the Geparduo study of the German Breast Group. J Clin Oncol 2005 ; 23 : 2676-85.
93. Multidisciplinarytherapy of locally far-advanced or inflammatory breast cancer withfixed perioperative sequence of epirubicin, vinorelbine, and Fluorouracilchemotherapy, surgery, and radiotherapy: long-term results. Ardavanis A, Scorilas A, Tryfonopoulos D, et al. 11, 2006, Oncologist , pp. 563-73.
94. Paclitaxel andcarboplatin as neoadjuvant chemotherapy in patients with locallyadvanced breast cancer: a phase II Trial of the Hellenic CooperativeOncology Group. . Gogas H, Pectasides D, Kostopoulos I, et al. 10, 2010, Clin Breast Cancer , pp. 230-7.

95. Long-term follow-up for locally advanced and inflammatory breast cancer patients treated with multimodality therapy. Low JA, Berman AW, Steinberg SM, Danforth DN, Lippman ME, Swain SM. 2, Cancer Therapeutics Branch, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Bldg 8, Rm 5101, 8901 Wisconsin Ave, Bethesda, MD 20889-5015, USA : s.n., 15 Octobre 2004, J Clin Oncol. , Vol. 22, pp. 4067-74. PMID: 15483018.
96. Weekly docetaxel/carboplatin as primary systemic therapy for HER2-negative locally advanced breast cancer. Hurley J, Reis I, Silva O, Gomez C, DeZarraga F, Velez P, Welsh C, Powell J, Doliny P. 6, Sylvester Cancer Center, University of Miami, 1475 NW 12th Ave, D8-4, FL 33136, USA : s.n., Fevrier 2005, Clin Breast Cancer, Vol. 5, pp. 447-54. PMID: 15748465.
97. Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an anglo-celtic cooperative oncology group study. Evans TR, Yellowlees A, Foster E, Earl H, Cameron DA, Hutcheon AW, Coleman RE, Perren T, Gallagher CJ, Quigley M, Crown J, Jones AL, Highley M, Leonard RC, Mansi JL. 13, Cancer Research United Kingdom Department of Medical Oncology, University of Glasgow, Beatson Laboratories, Garscube Estate, Switchback Rd, Glasgow G61 1BD, United Kingdom : s.n., 1 Mai 2005, J Clin Oncol, Vol. 23, pp. 2988-95. PMID: 15860854.
98. Docetaxel, cisplatin, and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer. . Hurley J, Doliny P, Reis I, et al. 24, 2006, J Clin Oncol, pp. 1831-8.
99. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study. Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, et al. 21, 2003 , J Clin Oncol , pp. 46-53.

100. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2– positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Vazquez F, Byakhov M, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos E, Ojeda B, Mansutti M, Bozhok A, Baronio R, Feyereislova A, Barton C, Valagussa P, Baselga J. 9712, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milan, Italy : s.n., 30 Jan 2010, Lancet, Vol. 375, pp. 377–84.
101. Expression of growth factor and chemokine receptors: new insights in the biology of inflammatory breast cancer. Cabioglu N, Gong Y, Islam R, et al. 18, Department of Pathology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX 77230, USA. : s.n., 2007, Ann Oncol, pp. 1021–9. Epub 2007 Mar 9.
102. Lapatinib plus capecitabine for HER2–positive advanced breast cancer. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. 355, 2006, N Engl J Med, pp. 2733–43.
103. Phase II study of predictive biomarker profiles for response targeting human epidermal growth factor receptor 2 (HER–2) in advanced inflammatory breastcancer with lapatinib monotherapy. Johnston S, Trudeau M, Kaufman B, et al. 26, 2008, J Clin Oncol , p. 106.
104. An European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase I study of lapatinib and docetaxel as neoadjuvant treatment for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positive locally–advanced/inflammatory or large operable breast cancer. Bonnefoi H, Zaman K, Debled M, et al. 49, 2013, Eur J Cancer , pp. 281–9.
105. Lapatinib with trastuzumab for HER2–positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised,open–label, multicentre, phase 3 trial. . Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. 379, 2012, Lancet, pp. 633–40.

106. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 13, 2012, *Lancet Oncol*, pp. 25–32.
107. Antiangiogenic and antitumor effects of bevacizumab in patients with inflammatory and locally advanced breast cancer. Wedam SB, Low JA, Yang SX, et al. 24, 2006, *J Clin Oncol* , pp. 769–77.
108. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. Bear HD, Tang G, Rastogi P, et al. 366, 2012, *N Engl J Med*, pp. 310–20.
109. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer. Von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M, et al. 366, 2012 , *N Engl J Med* , pp. 299–309.
110. Neoadjuvant bevacizumab, trastuzumab, and chemotherapy for primary inflammatory HER2-positive breast cancer (BEVERLY-2): an open-label, single-arm phase 2 study. Pierga JY, Petit T, Delozier T, et al. 13, 2012, *Lancet Oncol* , pp. 375–84.
111. P4-20-01: Multicentric Phase II PACS 09/Beverly I Trial: first efficacy and safety results of neoadjuvant chemotherapy combined with bevacizumab in HER2-negative patients with non-metastatic inflammatory breast cancer. Viens P, Petit T, Dalenc F, et al. 24 Supplement, 2012, *Cancer Research* , Vol. 71. P4-20-01.
112. The role of locoregional therapy in inflammatory breast cancer. Woodward WA, Buchholz TA. 1, Department of Radiation Oncology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Boulevard, Houston, TX 77030, USA : s.n., Fevrier 2008, *Semin Oncol.*, Vol. 35, pp. 78–86. doi: 10.1053/j.

113. Impact of positive surgical margins after radical prostatectomy. Chang SS, Cookson MS. 2, Department of Urologic Surgery, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee 37232-2765, USA : s.n., Aout 2006, Urology, Vol. 68, pp. 249-52. PMID: 16904428.
114. Predictors of local recurrence after breast-conservation therapy. Horst KC, Smitt MC, Goffinet DR, Carlson RW. 6, Department of Radiation Oncology, Stanford University, CA 94305, USA : s.n., Fevrier 2005, Clin Breast Cancer, Vol. 5, pp. 425-38. PMID: 15748463.
115. BUCHOLZ TA, GRIFFIN T, MOE RE, ELLIS GK, LIVINGSTONE RB, PELTON J, ET AL. Effect of delay in radiation in the combined modality treatment of breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;26:23- 35.
116. BUZDARAU, KAN SW, SMITH TL, AMES F, SINGLETARY A, STROM E, ET AL. The order of administration of chemotherapy and radiation and its effect on the local control of operable breast cancer. Cancer 1993;71: 3680-4.
117. HARSTELL WF, RECINE DC, GRIEM KL, MURTHY AK. Delaying the initiation of intact breast irradiation for patients with lymph node positive breast cancer increases the risk of local recurrence. Cancer 1995;76: 2497-503.
118. LEONARD CE, WOOD ME, ZHEN B, RANKIN J, WAITZ DA, NORTON L, ET AL. Does administration of chemotherapy before radiotherapy in breast cancer patients treated with conservative surgery negatively impact local control. J Clin Oncol 1995;13:296-315.
119. MEEK AG, PARK TL, WEISS TA, BETHUNEWA. Effect of delayed radiation therapy on local control in breast conservation therapy. Radiology 1996;3:615-9
120. CONROY T. Cancer du sein invasif. Question ECN n° 159 -Tumeurs du sein. Mise à jour 2007, 27p

121. Chemoradiation for malignant epithelial tumors. JD, Cox. 1, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Department of Radioation Oncology, Houston 77030, USA : s.n., Jan–Feb 1998, Cancer Radiother, Vol. 2, pp. 7–11. PMID: 9749090.
122. Chemoradiotherapy in the treatment of cervical cancer. PJ, Eifel. 3, Department of Radiation Oncology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, USA : s.n., Jul 2006, Semin Radiat Oncol, Vol. 16, pp. 177–85. PMID: 16814159.
123. Concomitant intensive chemoradiotherapy induction in non-metastatic inflammatory breast cancer: long-term follow-up. Genet D, Lejeune C, Bonnier P, Aubard Y, Venat-Bouvet L, Adjadj DJ, Martin J, Labourey JL, Benyoub A, Clavère P, Lebrun-Ly V, Juin P, Piana L, Tubiana-Mathieu N. 7, 8 Oct 2007, Br J Cancer, Vol. 97, pp. 883–7. Epub 2007 Sep 18.
124. Abstracts of the 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Texas, USA : s.n., 13–16 Dec 2007, Breast Cancer Res Treat, Vol. 106 suppl 1, pp. S1–350. PMID: 17957466.
125. al, Magali Lacroix-triki et. Rapport des pathologistes – pathologie mammaire. france : s.n., 2011.
https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=7&ved=0ahUKEwjH4aTK_cfJAhWHPRQKHS3aBiIQFghEMAY&url=http%3A%2F%2Fwww.oncomip.org%2Ffr%2Fdldoc%2F%3Ft%3Drecommandations%26f%3Ddoc1%26d%3D225%26h%3D1b30edc98be663c9d582f68270a73691&usg=AFQjCNHQH84.

126. Meta-analysis results from the Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer (CTNeoBC). . Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. 72, 2012, Cancer Res , p. 93s.
127. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymphnode response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. KuererHM, NewmanLA, SmithTL, AmesFC, HuntKK, DhingraK, TheriaultRL, SinghG,BinkleySM,SneigeN, BuchholzTA, Ross MI, McNeese MD, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Singletary SE. 17, 1999, J Clin Oncol , pp. 460-9. PMID: 10080586.
128. Inflammatory Breast Cancer (IBC) and Patterns of Recurrence Understanding the Biology of a Unique Disease . Massimo Cristofanilli, MD1 Vicente Valero, MD1 Aman U. Buzdar, MD1 Shu-Wan Kau, BSN1 Kristine R. Broglio, PhD2 Ana Maria Gonzalez-Angulo, MD1 NourSneige, MD3 Rabiul Islam, MD1 Naoto T. Ueno, MD4 Thomas A. Buchholz, MD5 Sonja E. Singletary, MD6 Gabriel N.H. 2007, Wiley Inter Science