



**CANCER DU SEIN AU SERVICE DE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE  
II ; CAS PARTICULIER HER 2 POSITIF SUR UNE PERIODE DE 2  
ANS (2022-2024)**

**MEMOIRE PRESENTE PAR :**

**DOCTEUR MUTSHE FANFAN**

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE**

**Option : Gynécologie-Obstétrique**

**Sous la Direction de Professeur FDILI ALAOUI FATIMA ZOHRA**

**Dr. FZ / FDILI ALAOUI**  
Professeur d'Enseignement Supérieur  
Gynécologue-Obstétricienne  
CHU Hassan II - FES  
INPE : 1147819

**Session JUIN 2025**

## Remerciements

*À nos maîtres,*

*Vous avez guidé nos premiers pas et illuminé notre chemin vers le savoir. Avec patience et une bienveillance inépuisable, vous nous avez transmis vos précieux conseils.*

*Toujours disponibles, toujours à l'écoute, vous avez eu à cœur de nous offrir la meilleure formation possible.*

*Qu'il nous soit permis, en ces lignes, de vous rendre un vibrant hommage et d'exprimer notre profonde gratitude.*

*Recevez notre reconnaissance éternelle, notre respect sincère, et l'attachement indéfectible de vos disciples dévoués.*

## Table des matières

I.	ABREVIATIONS .....	6
II.	INTRODUCTION.....	9
III.	METHODE ET MATERIELS .....	13
	A. Type d'études.....	13
	B. OBJECTIF :.....	13
	C. CRITERE D'INCLUSION : .....	13
	D. CRITERE D'EXCLUSION.....	13
	E. RECUEIL DE DONNEES :.....	13
	F. Les données démographiques et cliniques .....	14
	1. Les caractéristiques anatomopathologies et immuno-histochimique....	14
	2. Les traitements reçus.....	14
	3. L'évolution.....	15
	G. Saisie et analyse des données .....	15
IV.	RESULTATS .....	17
	A. DESCRIPTION DE LA POPULATION ETUDIEE .....	17
	1. Nombre de cas étudiés.....	17
	2. Données épidémiologiques .....	18
	3. ATCD.....	19
	4. Facteurs de risques divers : .....	23
	B. DONNEES DIAGNOSTIQUES.....	24
	1. Délai de consultation .....	24
	2. Le motif de consultation.....	24
	3. LOCALISATION DE LA TUMEUR.....	25
	4. Signes cliniques .....	27
	5. Taille tumorale.....	27

6.	Classification cTNM.....	28
7.	Statut de ganglion axillaire.....	29
C.	EXAMEN D'IMAGERIE .....	30
1.	MAMMOGRAPHIE ET ECHOGRAPHIE MAMMAIRE.....	30
2.	Tomodensitométrie.....	31
3.	Echographie hépatique.....	33
4.	Radiographie du thorax.....	33
D.	EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE.....	33
1.	Taille de la tumeur .....	33
2.	Type histologique .....	34
3.	Grade SBR.....	34
E.	Marqueurs hormonaux.....	35
1.	Marqueur de prolifération Ki 67.....	35
F.	Emboles vasculaires .....	36
G.	Envahissement ganglionnaire .....	36
H.	Bilan d'extension .....	37
1.	Examen clinique.....	37
2.	Examen d'imagerie .....	37
I.	Bilan biologique.....	38
J.	Traitement.....	38
1.	Chirurgie .....	38
2.	Chimiothérapie .....	39
3.	Radiothérapie .....	40
K.	Evolution .....	40
1.	EVOLUTION SELON L'AGE .....	42
2.	Evolution selon le statut hormonal .....	42

3.	EVOLUTION SELON LA TAILLE TUMORALE .....	42
4.	Evolution selon l’histologie.....	43
5.	Evolution selon le grade SBR.....	43
6.	Evolution selon l’index de prolifération Ki 67.....	43
7.	Evolution ganglionnaire.....	44
8.	Envahissement vasculaire .....	44
9.	Evolution selon le type de chimiothérapie .....	44
V.	DISCUSSION .....	46
A.	EPIDEMIOLOGIE CANCER DU SEIN HER2 POSITIF. ....	46
1.	Incidence du cancer du sein Her 2 positif .....	46
2.	FACTEURS DE RISQUE: .....	48
3.	Aspect clinique .....	52
4.	Caractéristique clinique de la tumeur .....	53
5.	Limite de notre échantillon.....	53
6.	Caractéristique anatomopathologique .....	54
7.	Immunohistochimie et classification moléculaire .....	56
B.	Bilan d’extension .....	59
1.	Localisation des métastase.....	61
C.	Prise en charge thérapeutique .....	61
1.	Chirurgie .....	61
2.	Chimiothérapie .....	62
3.	Radiothérapie .....	63
VI.	CONCLUSION .....	65
VII.	Résumé .....	67
VIII.	Bibliographie .....	71

## I. ABREVIATIONS

AC : doxorubicin et cyclophosphamide

ACR: American College of Radiology

ASCO: American Society of Clinical Oncology

BIRADS: BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM

BRCA 1/2 BReast CANcer 1/2

CA15-3: Cancer Antigen 15-3

CAP: College of American Pathologist

CI: Confidence Interval

CMF : cyclophosphamide, méthotrexate, et 5-fluorouracil

CO : Contraception orale

CSHP : cancer du sein HER-2 positif

FAC : d'anthracycline—5-fluorouracil, doxorubicin et cyclophosphamide

FEC : 5-fluorouracil, epirubicin, et cyclophosphamide

FISH : Fluorescence in situ hybridization

GEFPOCS Groupe d'Etude des Facteurs Pronostique Immunohistochimie dan le Cancer du Sein

HER 2: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

HR: Hazard Ratio

IHC: Chromogenic in situ hybridization

INO : Institut National d'Oncologie

IRM : Imagerie par résonance magnétique

JAMA: Journal of the American Medical Association

MP : mastectomie partielle

**MT : mastectomie totale**

**Nbre : Nombre**

**OMS : Organisation mondiale de la santé**

**PET : tomographie par émission de positons**

**RE : Récepteurs Ostrogéniques**

**RECIST : Response Evaluation Criteria In solid Tumors**

**RH : Récepteurs Hormonaux**

**RP : Récepteurs Progéstéronique**

**RR : Risk Ratio**

**SBR : scraff bloom et Richardson**

**SG : survie globale**

**SSR : survie sans récidence**

**TAC : taxotère, adriamycine, cyclophosphamide**

**TDM : Tomodensitométrie**

**TSHP : Tumeur du sein HER-2 positif**

# INTRODUCTION

## II. INTRODUCTION

En 2022 d'après les estimations de l'organisation mondiale de la santé, plus de 2.3 millions de nouveaux cas de cancer du sein a été signalées à travers le monde, ce qui représente 11.6% ce qui repente du total des cas de cancer, indépendamment de l'âge et de sexe.

Le cancer du sein chez la femme se classe en deuxième position tout juste après le cancer du poumon qui occupe la première position, le plus rependu dans le monde avec 2.5 million de cas soit 12.4%. Le cancer du sein représente la quatrième cause de décès 670000 cas soit 6.9% du total de décès. Après le cancer du foie 760 000 décès soit 7.8%, cancer colorectal 900 000 soit 9.3% et le cancer du poumon 1.8 million soit 1.8%.

Le cancer du sein est le plus fréquemment détecté chez les femmes et la principale source de mortalité liée au cancer. L'apparition du cancer du sein affecte toutes les femmes dès la puberté cependant sa fréquence s'accroît au fil de l'âge

Les données mondiales mettent en lumière des disparités notables concernant la charge de cancer du sein par rapport au développement humain. On constate respectivement les taux d'incidence les plus importants en Australie et en Nouvelle-Zélande. 94.2 pour 100 000 femmes, 92,6 en Europe occidentale, 90,1 en Europe du Nord et 84,8 en Amérique nord. Dans un pays où le degré de développement humain est extrêmement haut, 1 femme sur 12 est diagnostiquée avec un cancer du sein tout au long de sa vie et 1 femme sur 71 en décède.

Par contre, dans les pays à faible degré de développement, 1 femme sur 27 est diagnostiquée avec un cancer du sein tout au long de sa vie et 1 femme sur 48 en décède.

Selon le Globocan 2024 au Maroc, on estime que 12756 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année soit 38,8%. Cela correspond à une prévalence de

197.8 cas pour 100 000 femmes avec une tendance à la hausse contre 63.2 en 2022 ; 51,0 en 2018 et 35,04 en 2002. L'apparition des pays qualifiés de moyen niveau socioéconomique pourrait justifier cette importante croissance. Dans des nations comme le Maroc, on évoque actuellement la notion de « transition épidémiologique ».

En effet, avec l'augmentation du niveau socioéconomique dans ces pays, on observe des transformations qui se produisent au cours de l'industrialisation, notamment une prolongation de l'espérance de vie, une puberté précoce et une ménopause tardive. De plus, le nombre de grossesses diminue et/ou augmente en fonction de l'âge de la première grossesse. Cela détermine les facteurs de risque qui contribuent directement à l'apparition du cancer du sein.

Le cancer du sein est une affection complexe, dont les catégorisations histologiques et cliniques actuelles ne permettent pas de prédire entièrement son développement. Malgré l'étude de nombreux gènes et protéines liés au cancer du sein, seuls RE, RP et HER2 figurent actuellement en tête des options de traitement. L'analyse de l'expression génique donne la possibilité d'introduire une nouvelle catégorisation appelée « moléculaire » en différentes catégories ou sous-types liés au cancer du sein.

Pérou et ses collaborateurs ont été les premiers à mettre en place le schéma de catégorisation des tumeurs du sein, fondé sur l'examen de l'expression génétique. Ils ont découvert la présence de quatre catégories moléculaires pour le cancer du sein. Luminal A : se distingue par la manifestation des récepteurs hormonaux, sans aucune surexpression ou amplification de l'HER 2, tandis que Luminal B est caractérisé par l'expression des RH et une surexpression et une amplification.

Les tumeurs présentant une surexpression de l'HER 2 (RH négatif) et les tumeurs triples négative. (3)

Près de 15 à 20 % des cancers du sein se manifestent par une surexpression ou une amplification du gène HER2. La protéine HER2 est surexprimée dans 22 % des cas non avancés, 35 % des cas localement avancés et métastatiques et 40 % des cas d'inflammation.

Cette particularité était liée à un pronostic défavorable jusqu'à la présentation du trastuzumab. Cet anticorps monoclonal humanisé (Ac) a totalement transformé le pronostic du cancer du sein, qu'il soit métastatique, adjuvant ou néo adjuvant. Néanmoins, des obstacles peuvent se manifester. Des traitements innovants contre l'HER2 ont été mis au point, comme le lapatinib qui est un double inhibiteur de la tyrosine-kinase EGFR/HER2. Les plus récents incluent le pertuzumab, le T-DM1, Trastuzumab-Deruxtecan, le Neratinib et le Tucatinib.

Objectif principale Ce travail vise principalement à effectuer une analyse de la population des patientes souffrant d'un cancer du sein HER2 positif et leurs prises en charge au service de gynécologie et obstétrique 2 du CHU HASSAN II de Fès.

Cet anticorps monoclonal humanisé (Ac) a totalement transformé le pronostic du cancer du sein,

Nous allons : examiner les spécificités épidémiologiques des patientes, décrire les caractéristiques anatomiques et moléculaires de la tumeur, décrire les méthodes de traitement et estimer le taux de survie global.

# METHODE ET MATERIELS

### III. METHODE ET MATERIELS

#### A. Type d'étude

C'est une analyse rétrospective de 89 cas de cancer du sein HER2 positif, recueillis dans le service de gynécologie et obstétrique 2 du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès entre janvier 2022 et décembre 2024

#### B. OBJECTIF :

Il s'agit d'une étude descriptive et analytique axée sur les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques et évolutives des cancers du sein HER2+. Une étude sur les différentes caractéristiques cliniques.

#### C. CRITERE D'INCLUSION :

Toute patiente présentant

- Un cancer invasif du sein confirmé histologiquement, traité au sein du service gynécologie et obstétrique 2 du CHU Hassan II de Fès à chaque étape.
- IHC = HER2 positif, avec un score de 3 ou 2 et une amplification du gène par la FISH.

#### D. CRITERE D'EXCLUSION

Toutes patientes présentant à l'étude immunohistochimie HER2 négative

#### E. RECUEIL DE DONNEES :

L'étude s'appuie sur la base de données des cancers du sein effectué par le service gynécologie et obstétrique 2 du CHU Hassan II de Fès.

Suite à cette base de données, un document Excel a été créé comprenant

L'âge, la condition ménopausique, la manière d'émerger, la durée de progression, l'ampleur de la tumeur, le profil moléculaire. L'état ganglionnaire, l'invasion vasculaire, le type histologique, le grade SBR, le marqueur de prolifération Ki, la prise en charge, le nombre d'injections, les toxicités et la progression.

Initialement, nous avons effectué un triage de la base de données afin d'identifier les patientes présentant un cancer du sein HER2 positif.

Par la suite, on a employé le logiciel Excel pour effectuer des analyses statistiques. Les données ont été traitées en pourcentage, en moyenne ou en médiane.

## **F. Les données démographiques et cliniques**

Le statut ménopausique, le type de contraception utilisé et sa durée, la grossesse et la parité, l'allaitement, les comorbidités (hypertension artérielle, diabète), les antécédents personnels et familiaux liés aux cancers du sein et/ou de l'ovaire, la méthode d'apparition, la progression, la localisation, le stade conformément à la catégorisation TNM et AJCC 2010.

### **1. Les caractéristiques anatomopathologies et immuno-histochimique**

L'histologie (le carcinome canalaire infiltrant (CCI), le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) ou autres), le grade de Scarff Bloom Richardson (SBR), la présence d'embolies vasculaires, et l'expression du Ki 67 se divise en trois groupes. Un Ki67 supérieur à 20% est considéré comme considérable, tandis qu'un Ki67 inférieur à 10% est jugé extrêmement bas. Le profil moléculaire comprend les RH et HER2.

### **2. Les traitements reçus**

Nous avons identifié les diverses sortes de traitements que nous avons reçu et la séquence thérapeutique en fonction de celle-ci. Par conséquent, nous avons déterminé le type d'intervention chirurgicale effectuée, le protocole de chimiothérapie utilisé, le nombre de séances suivies, la radiothérapie supplémentaire, l'hormonothérapie et les diverses sortes de traitement spécifique anti-HER2.

### 3. L'évolution

Nous avons analysé le développement des patientes suite à un traitement approprié, qu'il soit adjuvant, néo adjuvant ou métastatique, en fonction de leur statut hormonal.

#### G. Saisie et analyse des données

Initialement, une étude descriptive des caractéristiques cliniques, Le traitement et l'évolution des patientes : histologie et immunohistochimie a été réalisée pour les variables de nature quantitative. Nous avons déterminé la moyenne de pour les variables qualitatives, le médian, les extrêmes et le pourcentage .Par la suite, une étude univariée a été réalisée afin d'identifier le lien entre le développement du cancer du sein HER2 positif et diverses facteurs explicatifs.

le type histologique, la classification SBR, le marqueur de prolifération Ki 67 ,ainsi que les courbes de survie sans récidence , sans progression et la survie globale à l'aide du service d'épidémiologie clinique à la faculté de médecine et de pharmacie de Fès , le test était considéré comme significative quand p (degré de signification) était inférieure à 0,05itif et diverses facteurs explicatifs.

# RESULTATS

## IV. RESULTATS

### A. DESCRIPTION DE LA POPULATION ETUDIEE

#### 1. Nombre de cas étudiés

##### a) Nombre des dossiers du cancer du sein

Le service de gynécologie obstétrique II de CHU Hassan 2 de Fès a enregistré 832 patientes présentant le cancer du sein au cours de la période allant de janvier 2022 au mois de décembre 2024 soit une moyenne de 277 patientes par an. Dossiers recrutés par le biais de RCP.

##### b) Nombre des dossiers de cancer du sein HER 2 positif

Selon les critères d'inclusion et d'exclusion 94 dossiers du cancer du sein HER 2 positif ont été inclus dans notre étude soit une moyenne de 31 dossiers par an

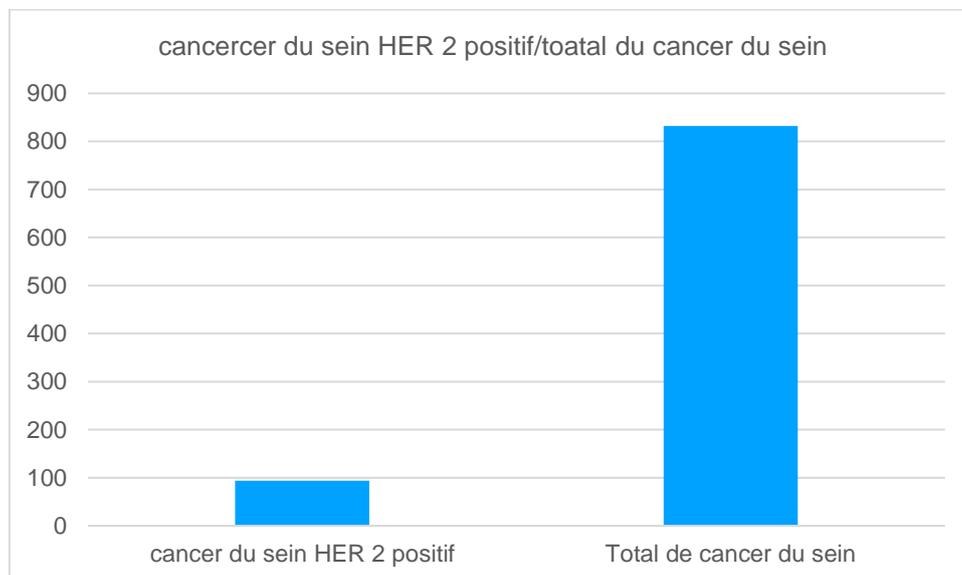


Figure 1 : répartition du cancer du sein HER 2 positif par rapport au total du cancer du sein

## 2. Données épidémiologiques

### a) Fréquence du cancer du sein HER2 positif :

Notre étude nous a permis d'analyser 94 cas de cancer du sein HER2 positif non métastatique et métastatique au service de gynécologie obstétricale 2 au CHU Hassan II de Fès durant 2 ans, qui représente 25.3% de cancer du sein prise en charge dans notre service durant la période ci haut mentionnée

### b) Sexe

Le cancer du sein est une pathologie qui touche les femmes mais aussi les hommes. C'est une pathologie rare chez les hommes. La population étudiée au cours de notre série est exclusivement féminine

### c) Age

L'âge moyen dans notre étude est de 49 ans et écart type 10 ans.

Extrémités : [26–76] ans. L'âge entre 43 et 52 ans représenté plus de la moitié de patiente soit 51.2% de cas dans notre étude

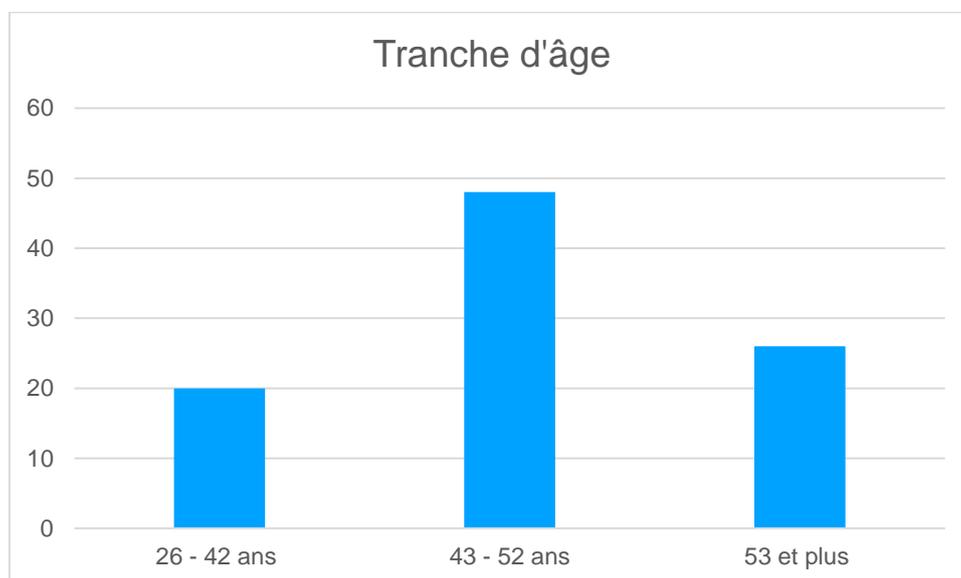


Figure 2 répartition des patientes d'après les tranches d'âge

### 3. ATCD

#### a) Atcd familiaux de cancer du sein

Notre étude a démontré que 10 patientes avaient les ATCD du cancer du sein dans la famille soit 10.6% et 89.4% n'avait aucun atcd familiaux du cancer du sein, cancer de l'ovaire était retrouvé chez 2 patientes soit 2.12%

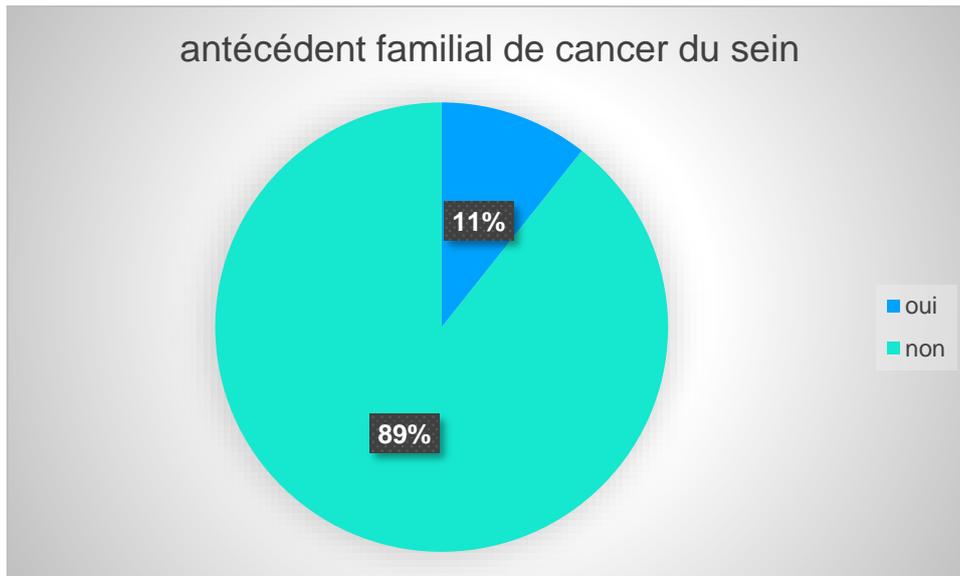
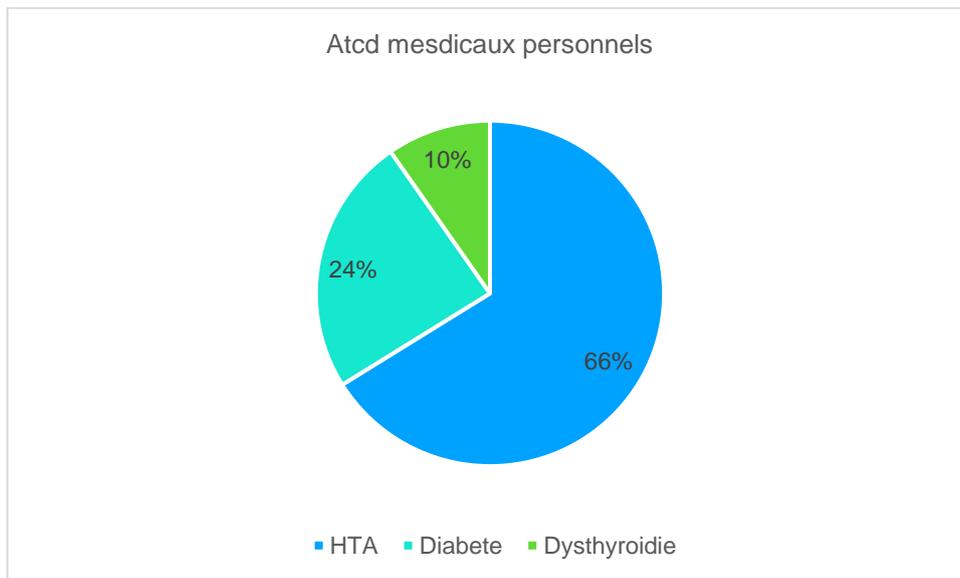


Figure 3 représente la présence des atcd familiaux du cancer du sein

***b) Atcd personnels***

Les antécédents médicaux sont dominés par l'hypertension artérielle, le diabète de type 2 et la dysthyroïdie. Chez 41 patientes, soit 46.3% dont 19 HTA qui représente 19 patientes, suivie de diabète 15 patiente soit 36.5% et la dysthyroïdie représentée 6 patientes soit 14.6%. Chez 50 patientes soit 53.1% aucun n'atcd personnel n'a été retrouvé. Chez 3 patientes les éléments en fonction d'atcd n'a été retrouvé.



**Figure 4 : répartition d'après les atcd médicaux personnels**

**c) Antécédents chirurgicaux**

Parmi 94 patientes de notre étude celles 17 patientes avaient les atcd chirurgicaux soit 18.08%. Sur les 17 patientes avec atcd chirurgicaux, 08 patientes étaient liées à la chirurgie mammaire soit 8,51% de 94 patientes de l'ensemble de notre étude et 47,05% de 17 patientes ayant des atcd chirurgicaux

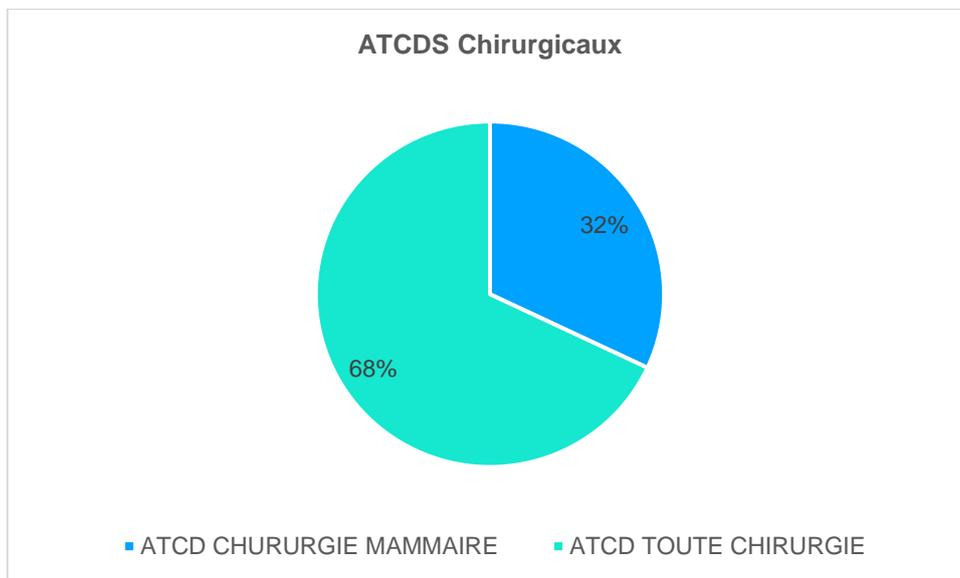


Figure 5 : Répartition des patientes selon l'antécédent personnel chirurgicaux.

**d) Atcd gynécologiques et obstétricaux**

**(1) Age de premières règles**

La menarche était connue et bien ancrée dans les dossiers chez 32 patientes soit 34 %. L'âge des premières règles étaient en moyenne de 13 ans avec des extrêmes 11 -15 ans

## (2) Parité

Dans notre étude on retrouve quarante-quatre (44) patiente en âge de procréation soit 46.80% ; dont trente-quatre (34) étaient multipare soit 36.17%

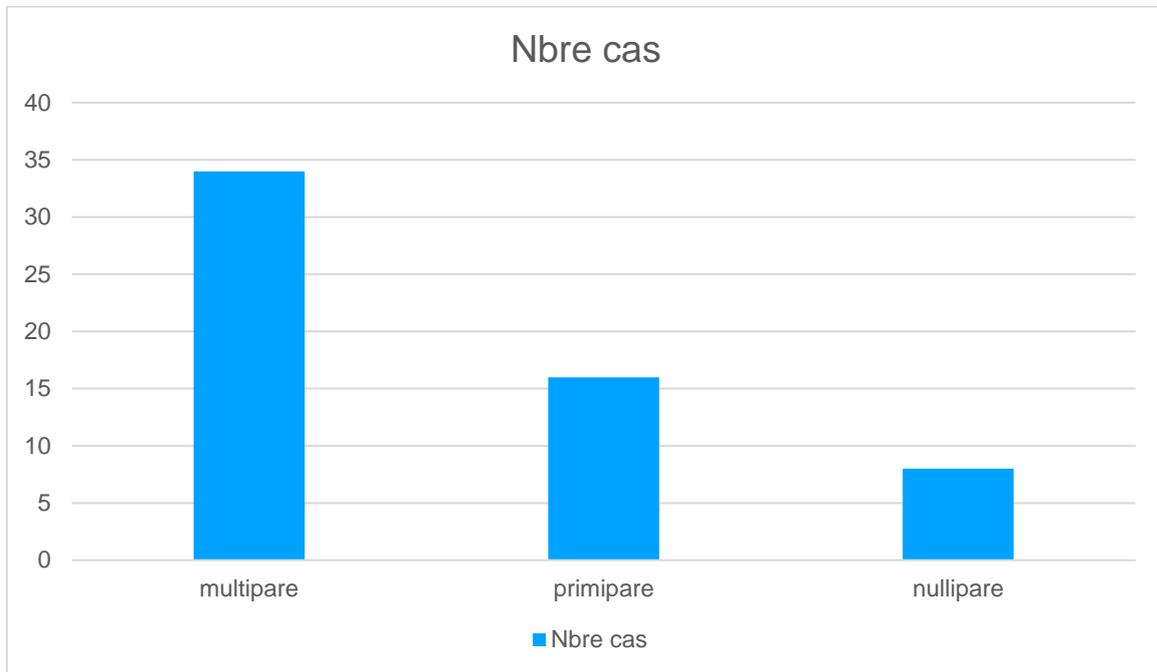


Figure 6 : répartition selon la parité

## (3) Statut ménopausique

Nous retrouvons 50 patientes ménopausées soit 47% et 44 non ménopausées soit 43%

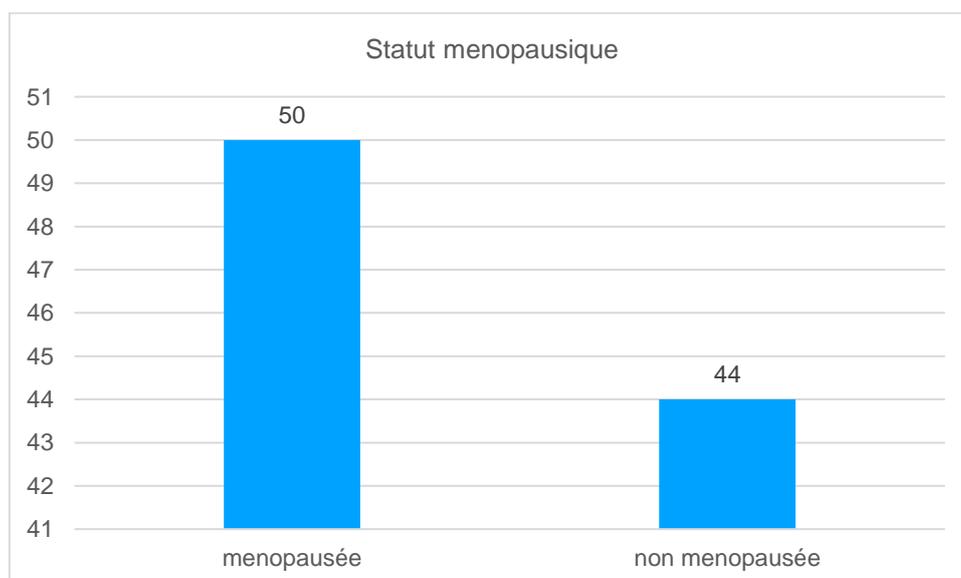


Figure 7 : répartition des patientes selon leurs statuts ménopausiques

Type de ménopausée

Parmi les 50 patientes ménopausiques 5 (cinq) patientes étaient de ménopause induite

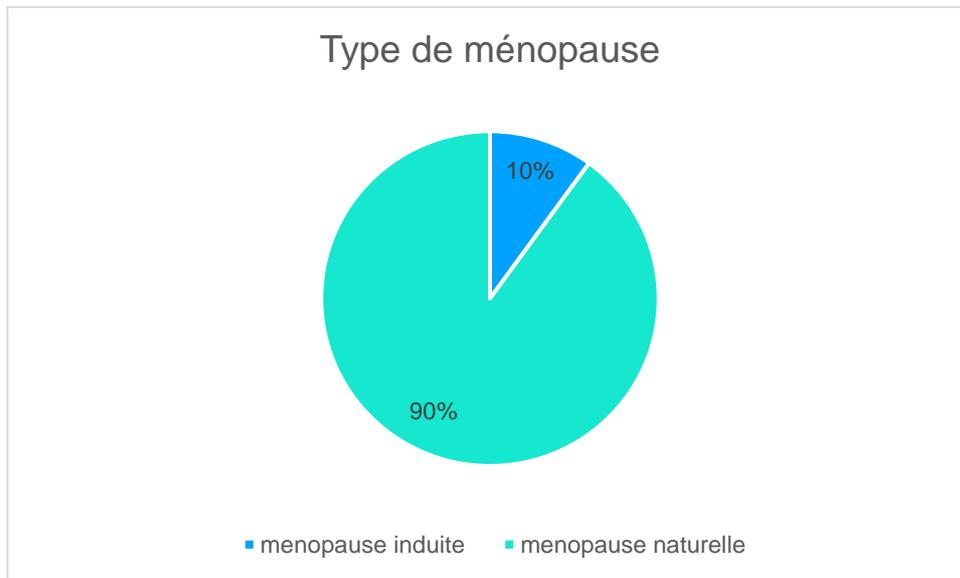


Figure 8 : représente les types de ménopauses

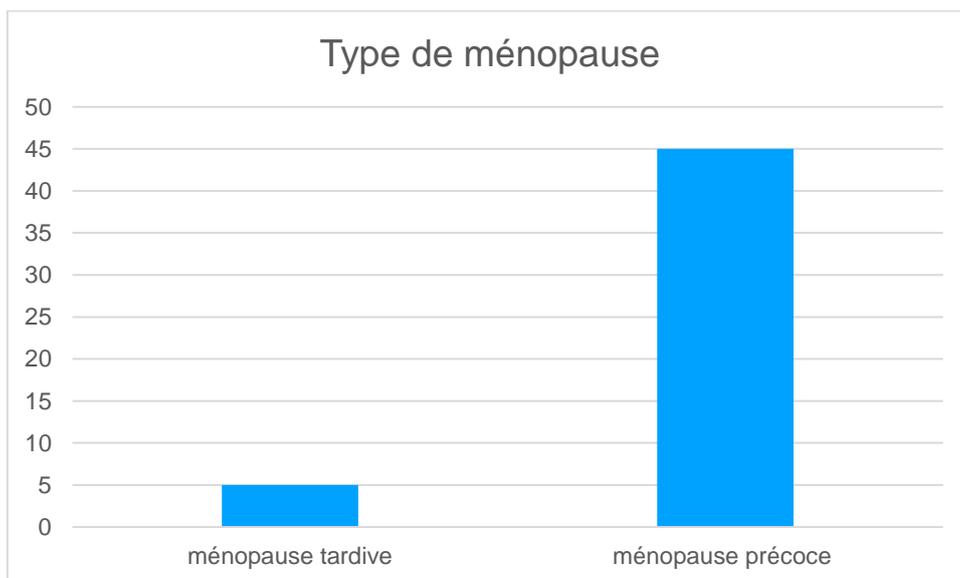


Figure 8a : répartition selon le type de ménopause

#### (4) Facteurs de risques divers :

Certains paramètres et facteurs comme exposition aux irradiations, première grossesse, régime alimentaire, allaitement. Ne figure pas dans les dossiers

## B. DONNEES DIAGNOSTIQUES

### 1. Délai de consultation

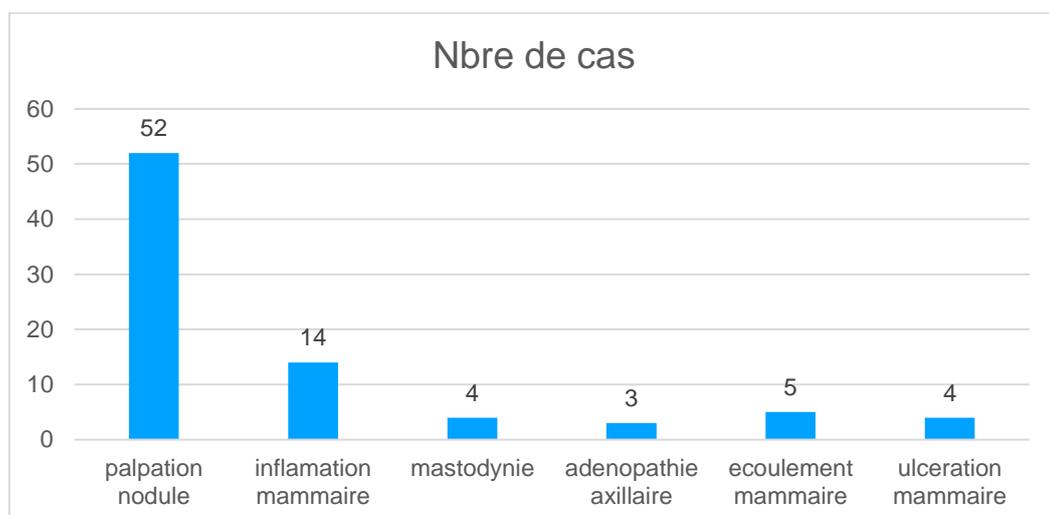
L'intervalle entre l'apparition de premiers signes clinique et la consultation était précisé chez 59 patientes soit 62,76 %. Le délai de la consultation était en moyenne de 6 mois du premier symptôme. Les extrêmes de 20 jours et 2 ans

**Tableau I : intervalle consultation**

Intervalle consultation	Fréquence	pourcentage
< 3 mois	8	14
( 3 mois et 6 mois)	28	47
>6 mois et <12 mois	17	29
>12 mois	6	10

### 2. Le motif de consultation

Était marqué par la perception d'un nodule dans 52 cas soit 55,31%, inflammation mammaire 14 cas soit 14,89% et autres causes dans 12 cas soit 12,76 %. (Écoulement mamolaire 5 cas soit 4,7%, ulcération mammaire 4 cas soit 4,25% mastodynie 4 cas soit 4,25% et adénopathie axillaire 3 cas soit 3,19%)



**Figure 9 : ici nous montrons la répartition de motif de consultation des patientes**

### 3. LOCALISATION DE LA TUMEUR

#### a) *Siege tumoral*

Le sein droit était affecté dans plus de la moitié des cas soit 49 patientes soit 52.12% et 43 patientes atteinte était au sein gauche soit 45.74% et 2 patientes présentées des atteintes bilatérales soit 2.12% (figure).

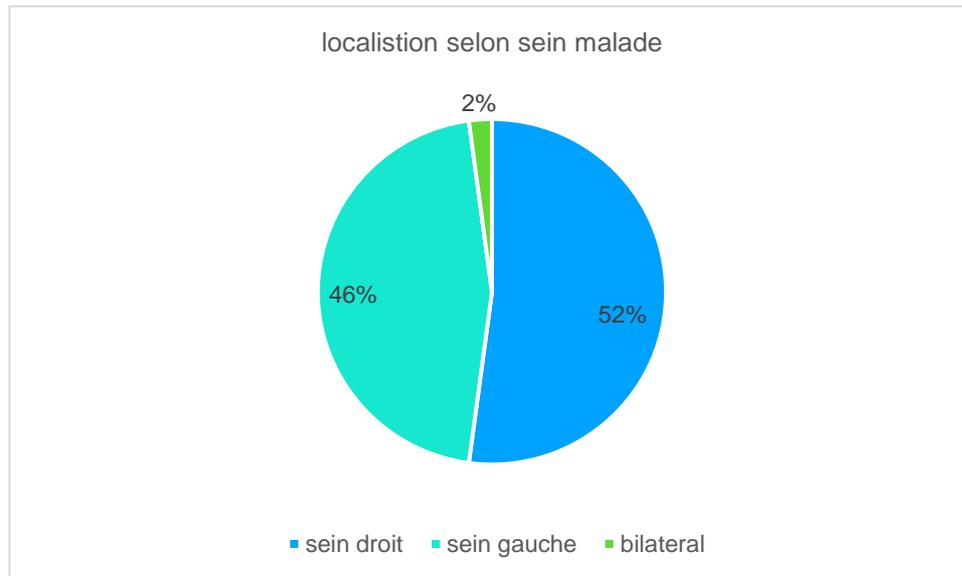
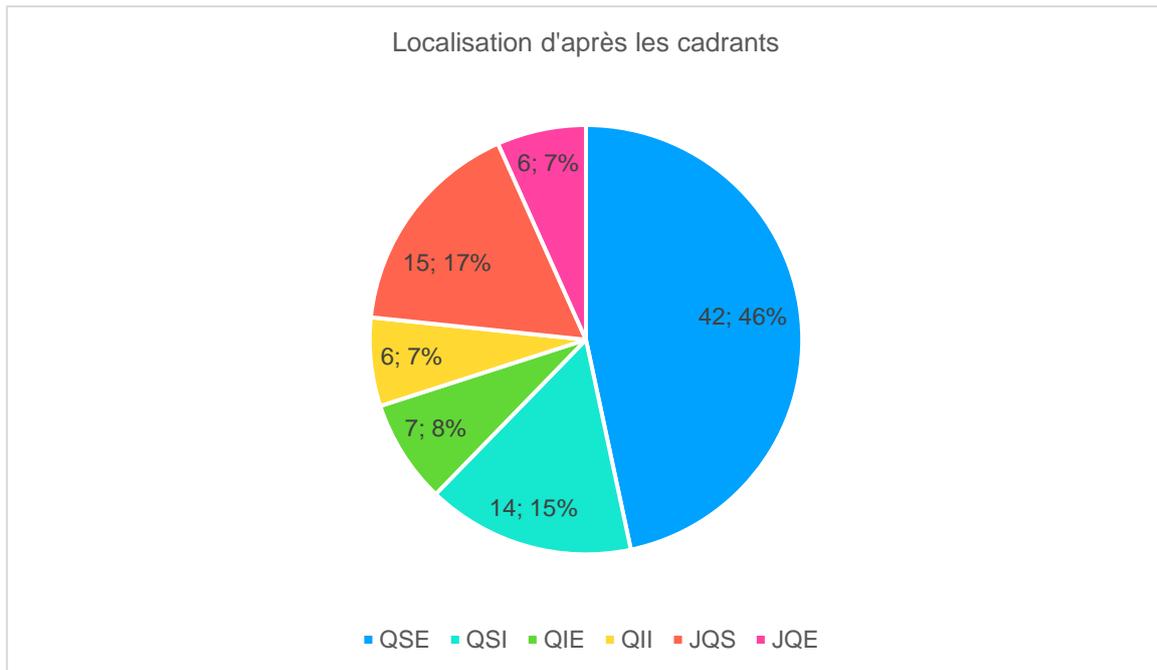


Figure 10 : repartitions de localisation de la tumeur en rapport avec les 2 seins

**b) Quadrant**

Le quadrant supéro-externe était le plus concerné dans 44,68% (42 cas), le quadrant supéro-interne dans 14,89% (14 cas), le quadrant inféro-externe dans 7,44% (7 cas), le quadrant inféro-interne dans 6,38% (6 cas), la jonction des quadrants supérieurs dans 15,95% (15 cas), jonction du quadrant inférieur 6 cas soit 6,38% et la jonction des quadrant externe dans 4,25% (4 cas).



**Figure 11 Ce graphique montre la répartition de localisation des tumeurs par rapport aux quadrant dans le 2 seins**

#### 4. Signes cliniques

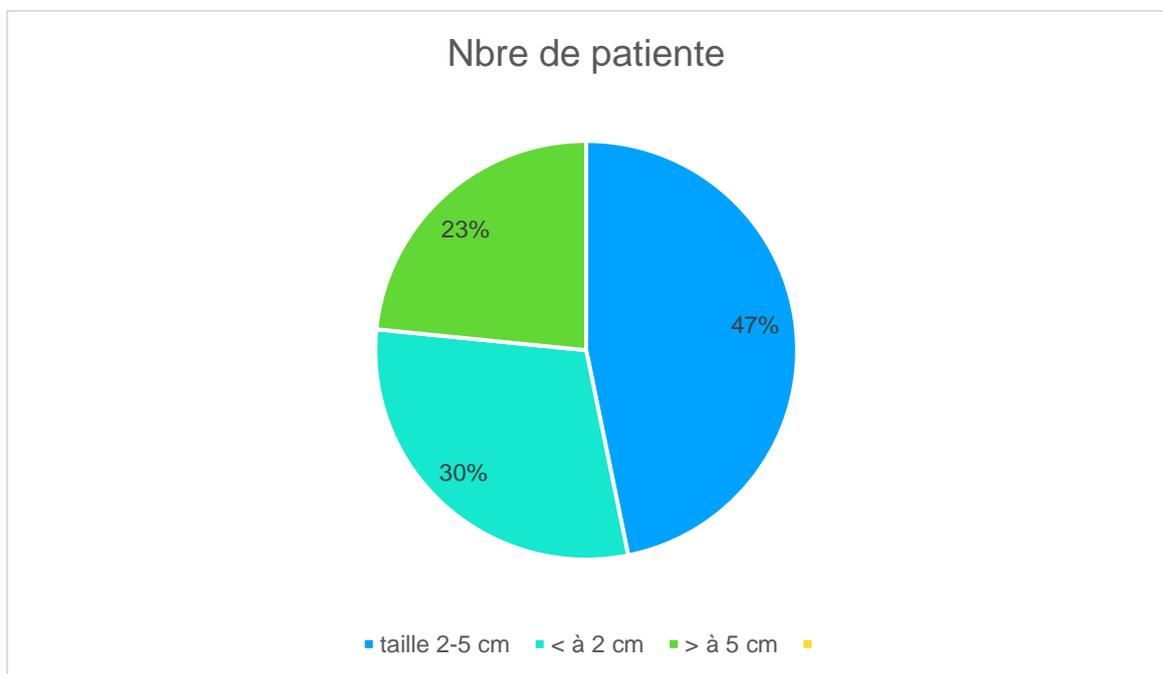
Notre étude a mis en évidence la prédominance des nodules du sein par rapport aux autres signes

**Tableau 2 : montrant la répartition de signe à l'examen clinique**

Signes cliniques	Fréquences	pourcentage
Nodule	61	64,89
Modification cutanéé	20	21.27
Ecoulement mamelon	5	5,31
Seins douloureux	4	4.25
Sein inflammatoire	4	4.25

#### 5. Taille tumorale

L'examen clinique a permis d'objectivé une taille moyenne était de 2.5 – 5 cm chez 41 patientes avec des extrêmes allant de [1 à 15] cm.



**Figure 12 : représente la taille de la tumeur**

## 6. Classification cTNM

Au terme cet examen clinique, la classification cTNM établie était comme suit :

Classification cT4 représentait 36 patientes cT2NoMx représentaient 26 patiente soit suivie soit de cT1NoMx 12 cas soit, cT2N1Mx 12 cas soit et autres

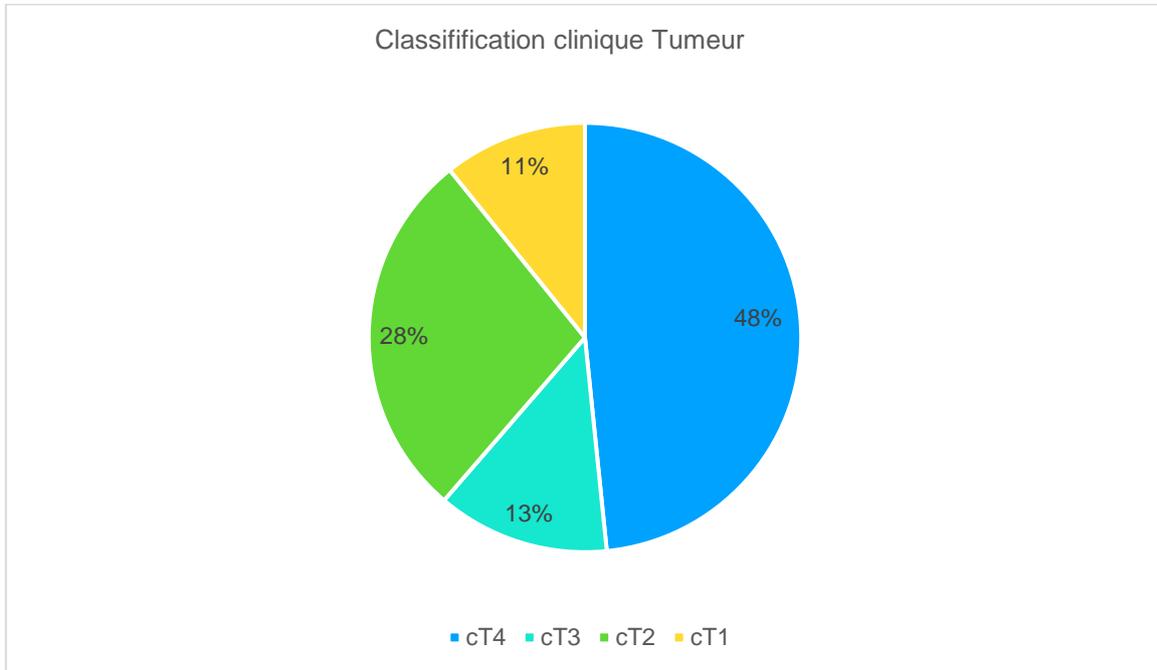


Figure 13 : montre la répartition de la classification clinique T

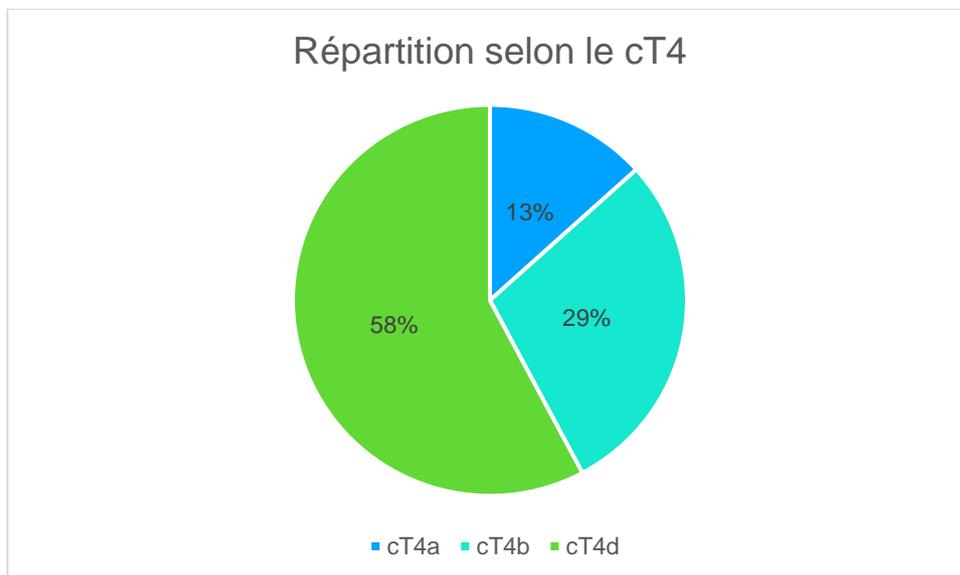


Figure 13a : répartition selon le cT4

## 7. Statut de ganglion axillaire

Au moment du diagnostic à l'examen clinique, une adénopathie axillaire homolatérale était retrouvée chez 20 patientes soit 28,72%. Et absence d'adénopathie controlatérale chez toutes les patientes

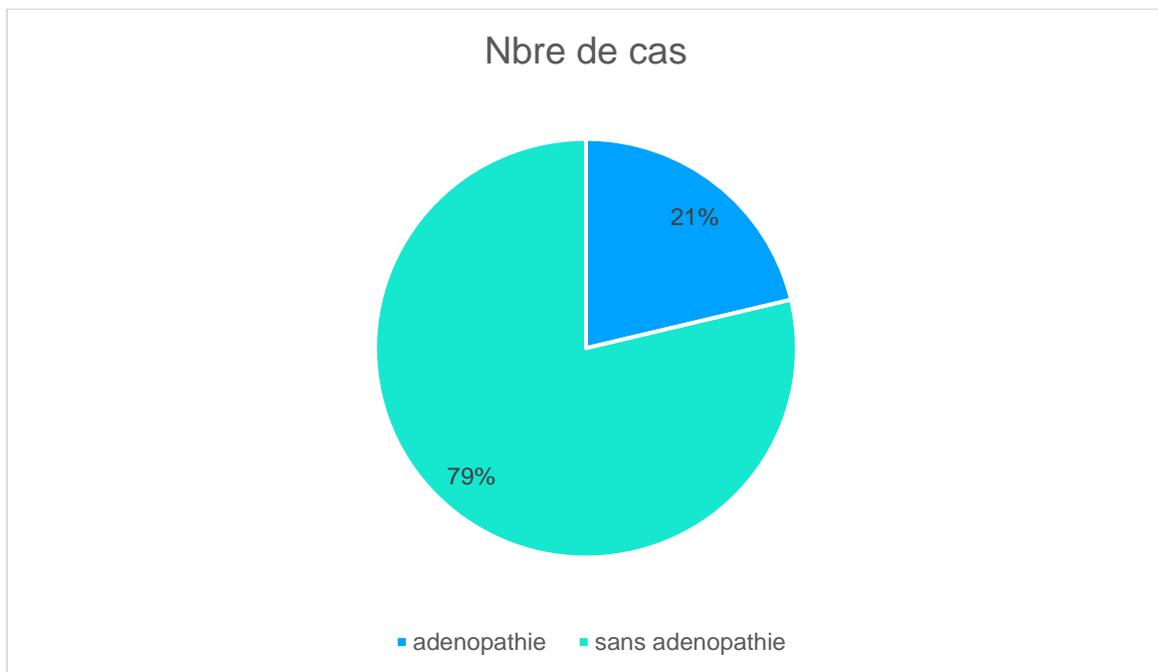


Figure 14 : ce graphique montre l'état d'adénopathie axillaire au moment de l'examen clinique

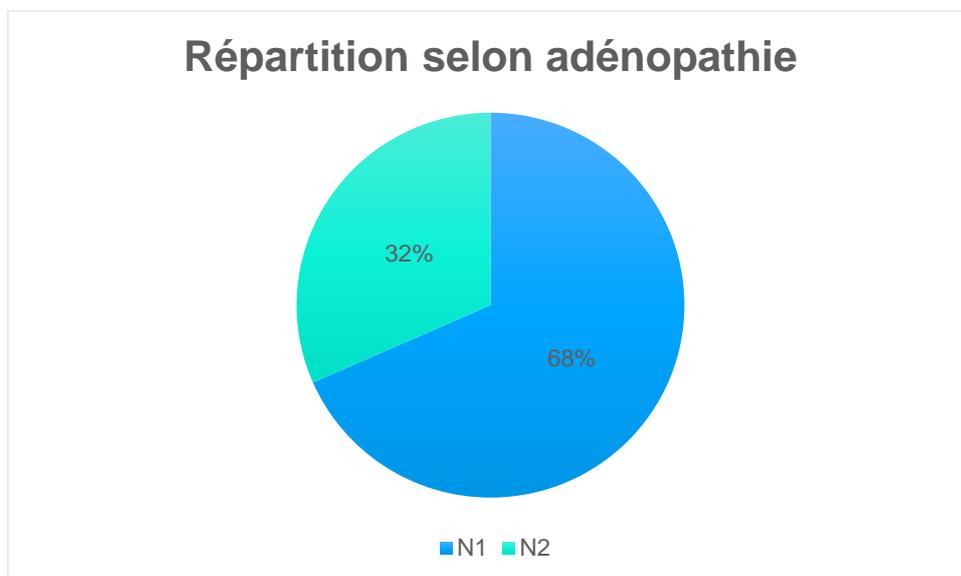


Figure 14a : répartition selon l'adénopathie

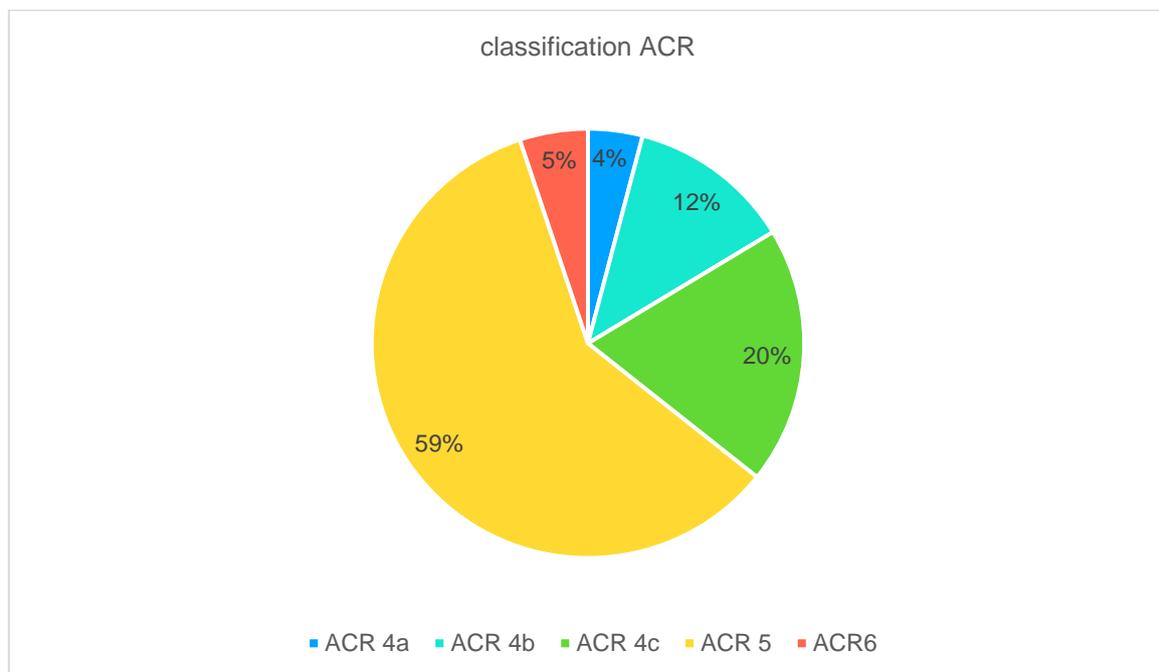
## C. EXAMEN D'IMAGERIE

### 1. MAMMOGRAPHIE ET ECHOGRAPHIE MAMMAIRE

La mammographie et l'échographie mammaire étaient réalisées chez toute les patientes. Et la classification BRADS/ACR étaient utilisées pour classer les lésions

**Tableau 3 : montrant la classification ACR**

	EFFECTIF	POURCENTAGE
ACR 4 a	4	4%
ACR 4 b	12	12%
ACR 4 c	19	20%
ACR 5	58	59%
ACR 6	5	5%



**'Figure15 : montre la classification échographique mammaire et mammographie basée ACR**

## 2. Tomodensitométrie

Seule 82 patientes ont bénéficié de la tomodensitométrie thoraco abdominopelvienne sur les 94 patientes soit 90 %

La TDM TAP a mis en évidence 9 cas cancers du sein avec atteinte du muscle pectoral

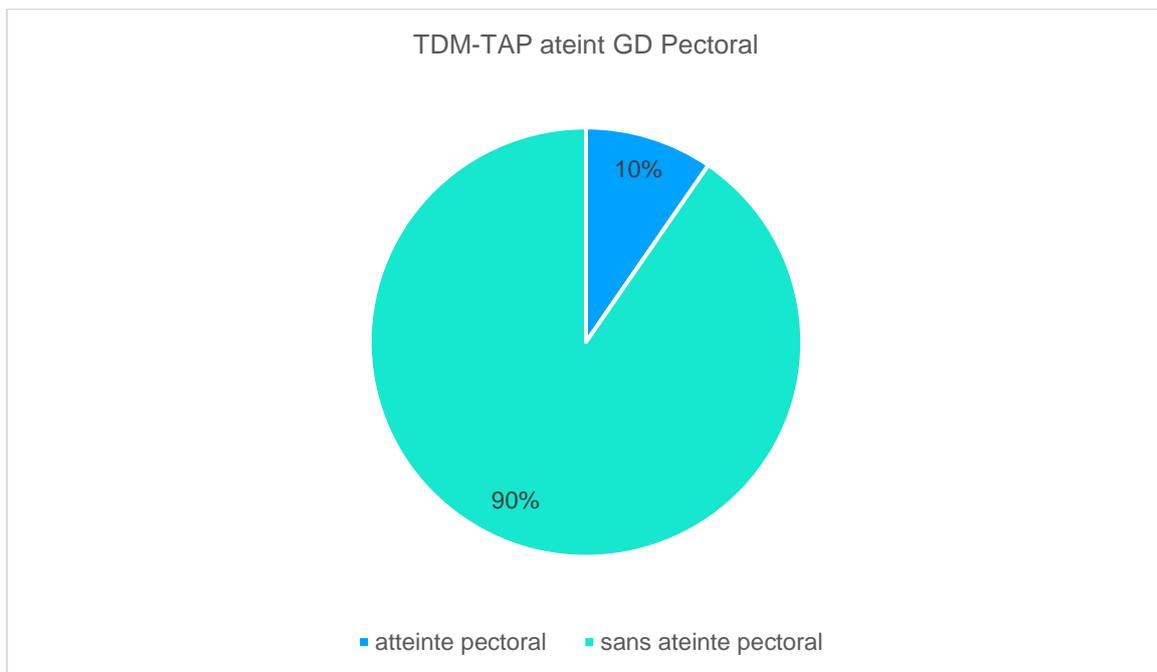


Figure 16 : montre l'envahissement du muscle grand pectoral

La TDM TAP a permis la découverte de 25 adénopathies axillaires soit 26,59%. Une découverte de cinq adénopathies supplémentaires par rapport à 20 de l'examen clinique.

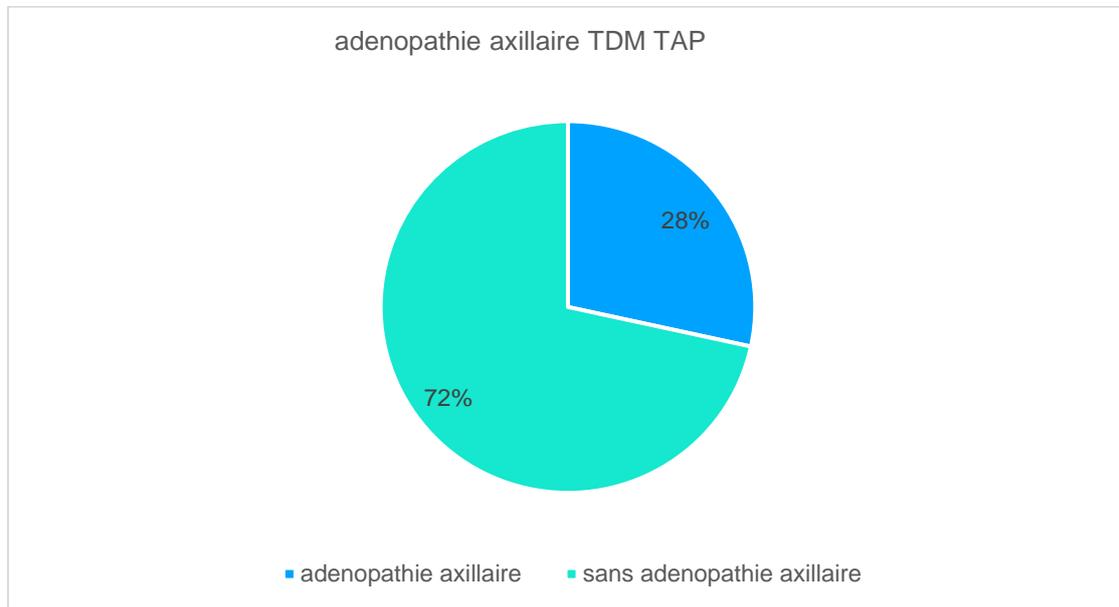


Figure 17 : adénopathie axillaire découverte au TDM TAP

Quant aux métastases, elle a permis d'identifier neuf au moment du diagnostic soit 9.58%. Cette localisation secondaire était par ordre de fréquence pulmonaire 4 cas, hépatique 3 cas, osseuse 1 cas et splénique 1 cas

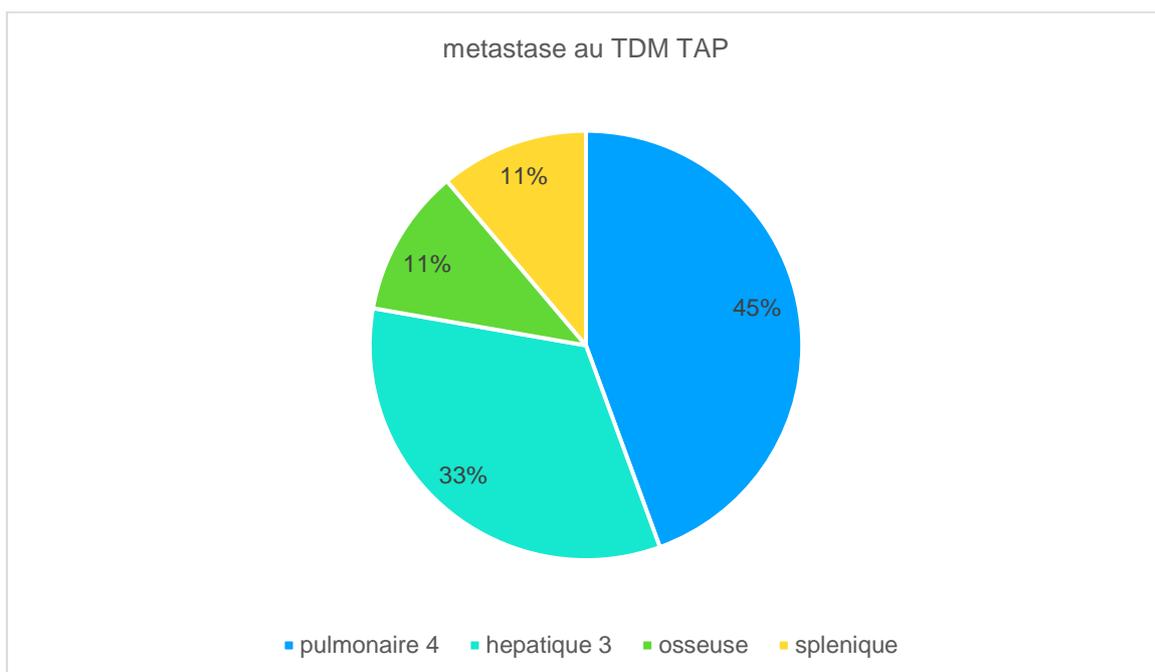


Figure 18 : montre la répartition de métastase sur TDM TAP

Les autres incidentalome rencontrés était : un utérus polomyomateux (3 cas), un kyste dermoïde de l'ovaire (2 cas), un nodule thyroïdien ou goitre multinodulaire (2 cas), un angiome hépatique (2 cas) et un adénome surrénalien (1 cas).

### 3. Echographie hépatique

Dans notre études échographie hépatique était réalisées chez 20 patientes soit 21,27%

### 4. Radiographie du thorax

Réalisée chez 22 patientes soit 23,40 %

## D. EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE.

### 1. Taille de la tumeur

Dans notre études la taille de tumeur variée entre 2 et 5 cm avec des extrêmes de 1 cm à 15 cm. La moyenne de la tumeur était à 3.8 cm

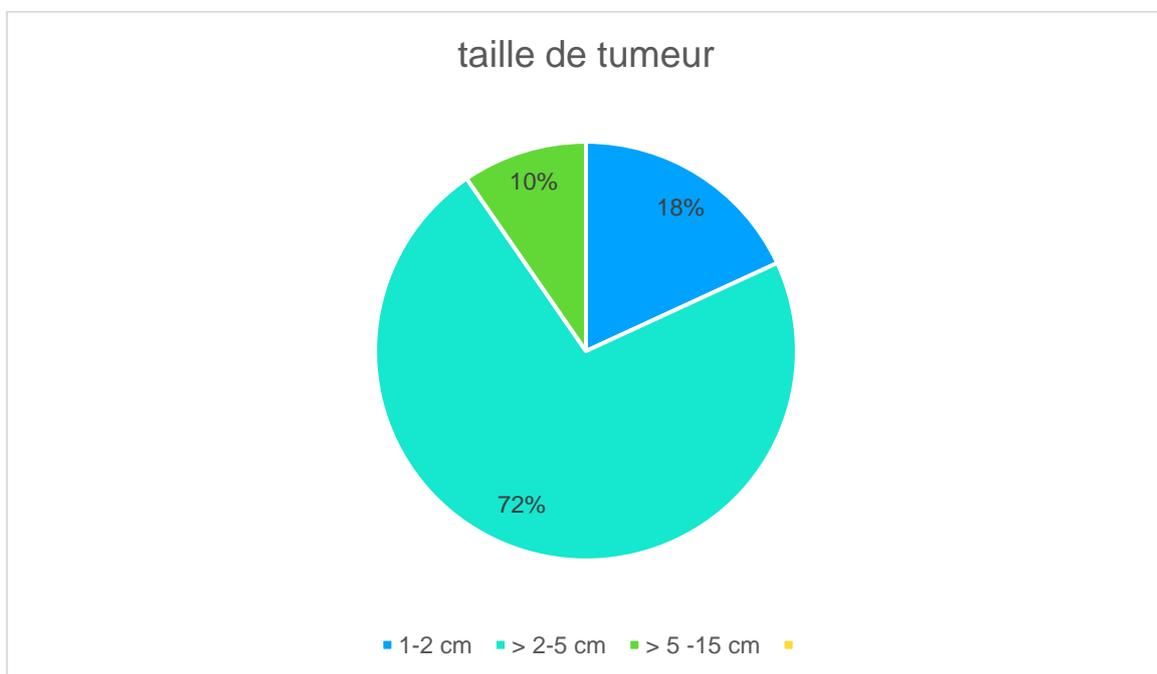


Figure 19 : répartition en taille anatomopathologique

## 2. Type histologique

La biopsie était systématique chez tous les patientes. Et toutes les patientes (94 patientes) avaient de carcinome mammaire infiltrant soit 100 %

## 3. Grade SBR

Chez toutes les patientes était précisé chez toute les 94 patientes dans notre série

Les tumeurs grade I représenté 6 patientes soit 6 %

Les tumeurs grade II représenté 29 patientes soit 31 %

Les tumeurs grade III représenté 59 patientes soit 63 %

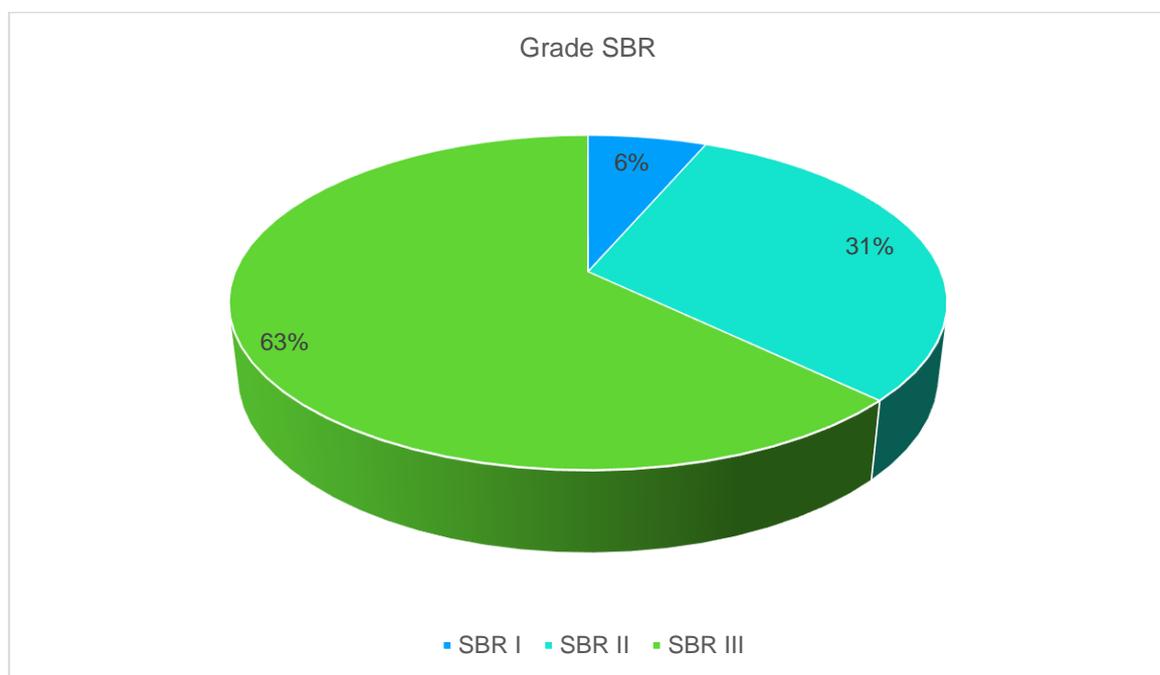


Figure 20 : représente la répartition histologique grade SBR

## E. Marqueurs hormonaux

Dans notre série d'étude présence des récepteurs hormonaux représente 36 patientes soit et 58 patientes n'exprimaient pas de récepteurs hormonaux soit

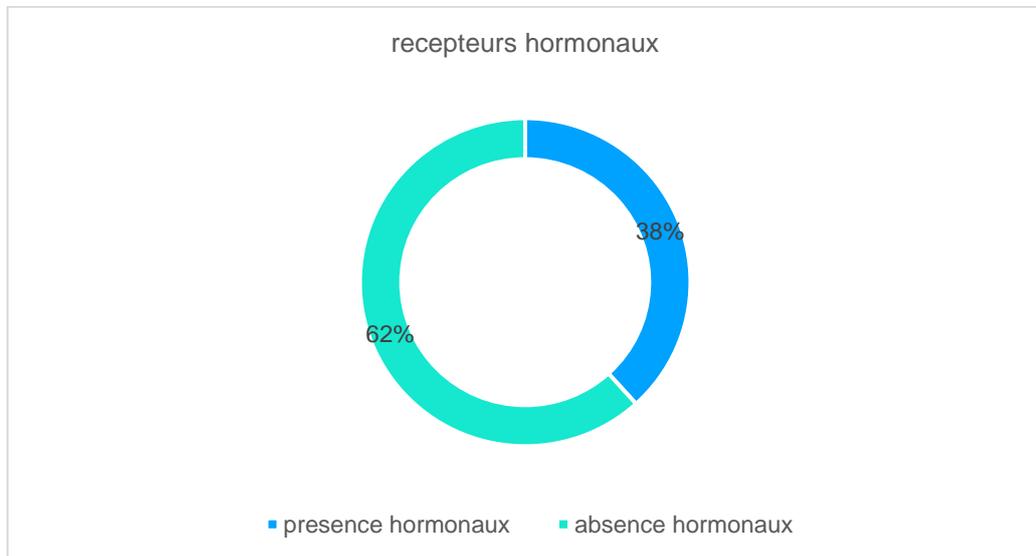


Figure 21 : représentation graphique de récepteurs hormonaux

### 1. Marqueur de prolifération Ki 67

Dans notre étude Ki 67 la recherche de marqueur prolifératif Ki 67 était réalisé chez 81 patientes

Tumeur avec index prolifératif faible (Ki 67 < 20 %) représenté 18 patientes soit 22%

Tumeur avec index prolifératif élevé (Ki 67 > 20 %) représenté 63 patientes soit 78%

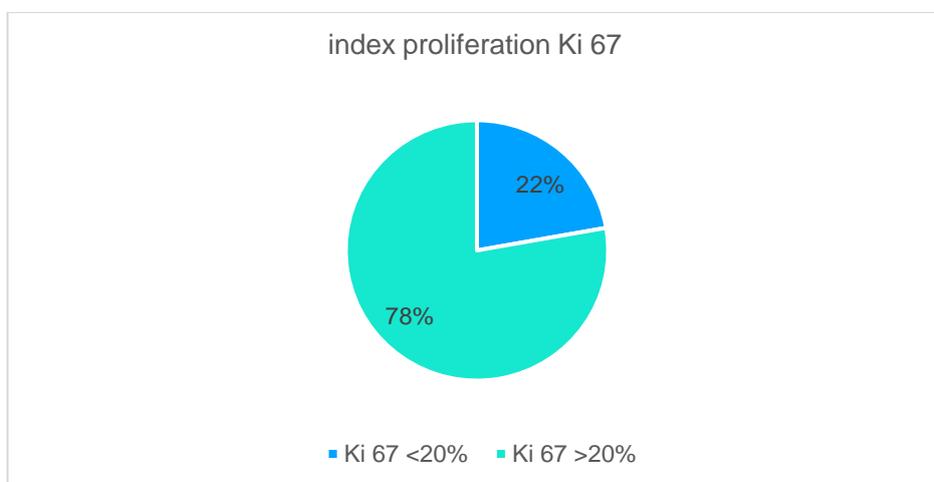


Figure 22 : représentation graphique de l'index prolifératif

## F. Emboles vasculaires

Chez 16 patientes nous avons retrouvé les emboles vasculaires péri-tumoraux dans notre série d'étude soit 19 %

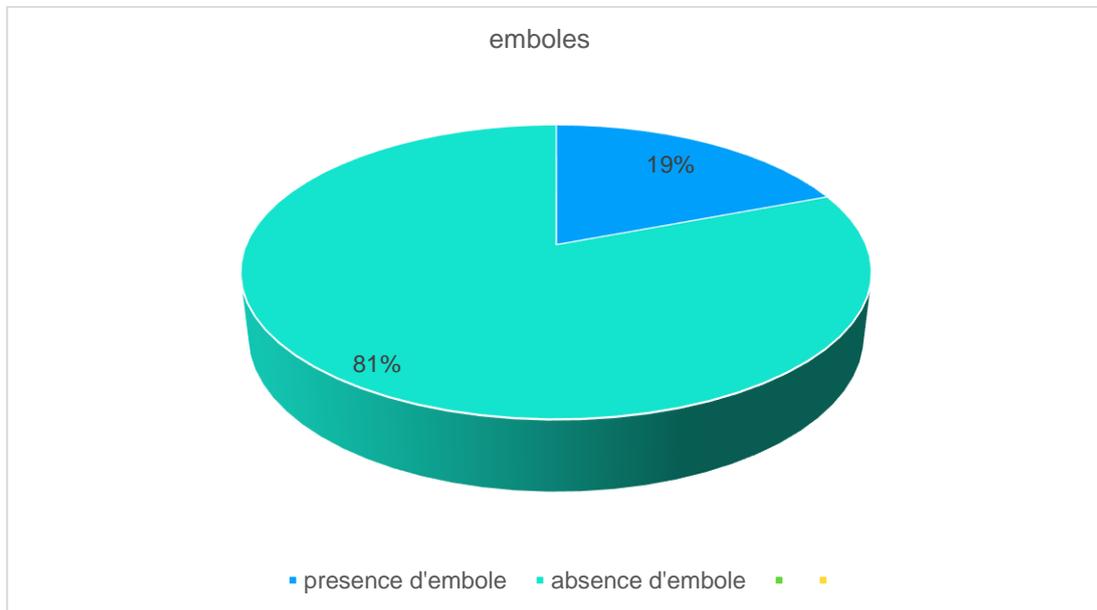


Figure 23 : montrant la présence d'embole

## G. Envahissement ganglionnaire

L'envahissement ganglionnaire a été retrouvé histologiquement chez 21 patientes soit sur la pièce chirurgicale.

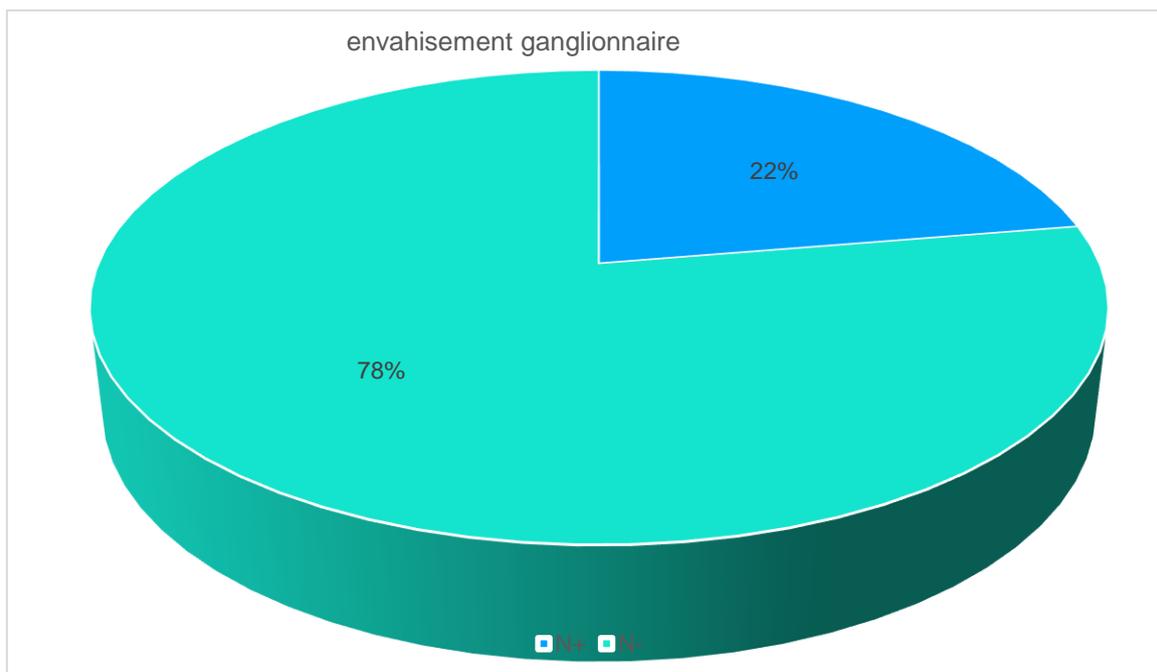


Figure 24 : répartition ganglionnaire

## H. Bilan d'extension

### 1. Examen clinique

Le bilan d'extension repose avant tout sur l'examen clinique, qui permet d'établir une stadification selon la classification cTNM. Celui-ci comprend une évaluation approfondie des deux seins, visant à analyser les caractéristiques de la tumeur (palpabilité, taille, localisation, mobilité) ainsi que l'état du revêtement cutané, du mamelon et de l'aréole.

Il permet également d'apprécier une éventuelle extension pariétale. Par ailleurs, l'examen clinique inclut l'évaluation des aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires, ainsi que la recherche de signes pouvant suggérer une évolution métastatique.

### 2. Examen d'imagerie

#### a) *Bilan d'extension loco-regional*

La mammographie bilatérale constitue l'examen de référence pour l'évaluation des lésions mammaires. Elle est systématiquement associée à une échographie mammaire bilatérale, incluant l'exploration des aires axillaires et sus-claviculaires, en raison de la forte prévalence des métastases asymptomatiques au moment du diagnostic chez les patientes atteintes de CSTN.

#### b) *Bilan d'extension a distance*

Il est recommandé d'effectuer un bilan d'extension systématique, même en l'absence de signes cliniques évocateurs. En effet, le consensus international ESO-ESMO préconise la réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien ainsi qu'une scintigraphie osseuse.

Dans notre série, le bilan d'extension à distance a été effectué chez les patientes selon la répartition suivante :

- La tomodensitométrie thoraco abdominopelvienne réalisée chez 82 patientes soit 90 %
- Radiographie du thorax était réalisée chez 22 patientes soit 23,40%
- Echographie hépatique était réalisée chez 20 patientes soit 21,27%
- Scintigraphie osseuse était réalisée chez 18 patiente soit 19,14%

### **I. Bilan biologique**

Ca 125 n'a été réalisée que chez 25 patientes soit 26,25% et 10 patientes ont présenté de taux élevé

### **J. Traitement**

#### **1. Chirurgie**

##### ***a) Chirurgie première***

Dans notre série, 18,08% des patientes (17 cas) ont subi une intervention chirurgicale première :

- La majeure partie des patientes soit 12 qui représentaient 70% (de 17 patientes avec chirurgie première) avaient bénéficié d'une mastectomie + curage axillaire (patey)
- 5 patientes soit 29,41% avaient bénéficié d'un traitement conservateur + curage axillaire
- La technique du GS n'a pas été faite en raison du manque de matériel.

##### ***b) Chirurgie post-chimiothérapie***

Dans notre série, 71 patientes, soit 75,53 %, ont bénéficié d'une intervention chirurgicale après une chimiothérapie.

##### ***c) Pas de traitement chirurgical***

Après la chimiothérapie néo-adjuvante, 6,38 % des patientes (6 cas) n'ont pas répondu au traitement et n'ont pas bénéficié d'une intervention chirurgicale. Elles ont alors été orientées vers une chimiothérapie de deuxième ligne.

## 2. Chimiothérapie

### a) Chimiothérapie néoadjuvante

Dans notre étude, 81 % des patientes (77 cas) ont reçu une Chimiothérapie néoadjuvante séquentielle à base, 53 patientes avaient reçu de six cures, 2 patientes ont vu leurs cures prolongées jusqu'à 10 et ont bénéficié de la mastectomie plus curage axillaire et 12 patientes ont vu leurs cures se prolonger dans un but palliatif

Le tableau suivant présente la répartition des patientes ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante en fonction de la taille tumorale.

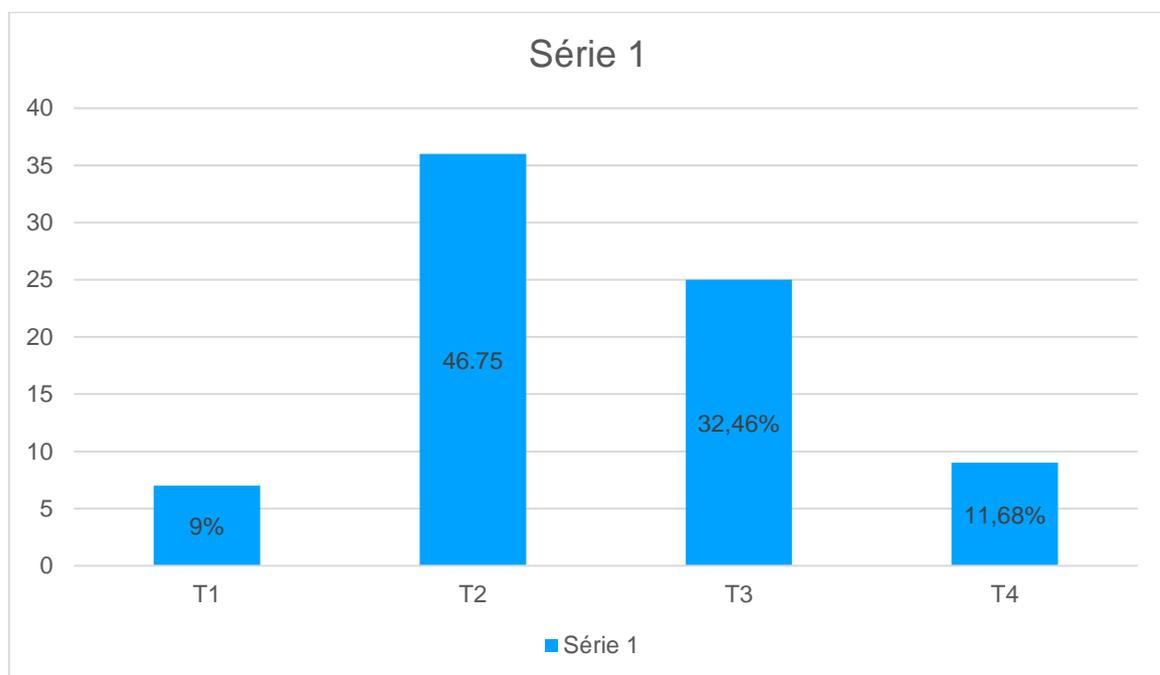


Figure 25 : graphique montrant la prise de chimiothérapie néoadjuvante en fonction de la taille tumorale

### b) Chimiothérapie adjuvante

Dans notre étude, 85 % des patientes (80 cas) ont reçu une chimiothérapie adjuvante séquentielle à base

### 3. Radiothérapie

Une radiothérapie externe adjuvante, administrée à une dose de 42 Gray en 16 séances (2,8 Gray par séance), a été réalisée chez 60,06 % des patientes traitées, soit 57 cas.

#### K. Evolution

L'information sur l'évolution est précisée pour 92% des patientes soit 87 cas.

L'évolutions du cancer du sein chez les patientes de notre étude était comme

Suit :

- Un bon contrôle a été trouvé chez 63,32% des cas soit 55 patientes avec un délai de suivi médian de 24 mois.
- La récurrence locale du cancer a été notée chez 16,09% des cas soit 14 patientes.
- La rechute métastatique a marqué l'évolution du cancer dans 18.39 % des cas soit 16 patientes.

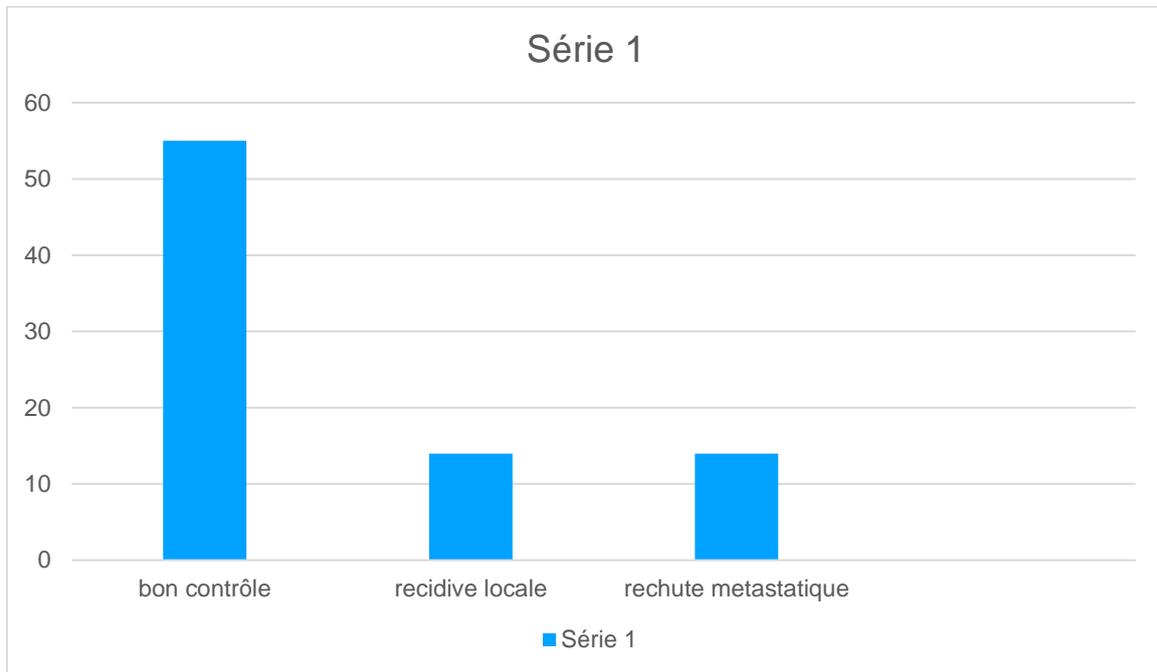
Chez neuf patientes, une rechute est survenue 12 mois après la dernière cure de chimiothérapie. Pour cinq patientes, la rechute a été confirmée 8 mois après la dernière cure, tandis que deux patientes ont présenté une progression pendant le traitement.

Par ordre de fréquence, le site le plus souvent touché était

- l'os, impliqué dans 37,5 % des cas, soit 8 patientes. Chez ces dernières, la lésion a été détectée par imagerie de contrôle chez 5 patientes, tandis que 1 patientes ont présenté des douleurs osseuses.
- Les poumons dans 50% des cas soit 04 patientes dont le mode de révélation était par une imagerie de contrôle chez 03 patientes, et des douleurs thoraciques secondaire à un épanchement liquidien chez 01 patientes.
- Le cerveau dans 12,5% des cas soit 02 patientes dont le mode de révélation était par le biais d'une imagerie chez les deux patientes.

- Le foie dans 6,25% des cas soit 01 patiente dont le mode de révélation était par le biais d'une imagerie chez les deux patientes.

L'évolution est détaillé dans ce tableau



**Figure 26 : l'évolution cancer du sein HER 2 positif**

Afin de mettre en lumière les facteurs histopronostiques du cancer du sein HER 2 positif, nous avons analysé l'évolution de cette pathologie en fonction de l'âge, du statut hormonal, de la taille tumorale, du type histologique, du grade SBR, de l'index de prolifération Ki67, de l'envahissement ganglionnaire et du type de chimiothérapie administrée.

Toutefois, le nombre limité de dossiers ne nous a pas permis d'étudier chaque facteur de manière isolée.

## 1. EVOLUTION SELON L'AGE

**Tableau 3 : selon l'âge**

Age de survenue de cancer	Bon contrôle (%)	Evolution défavorable (%)
26-42 ans	89,39	10,61
43-52 ans	78,45	21,55
>53 ans	38,27	61,73

## 2. Evolution selon le statut hormonal

Dans notre étude, 78,4 % des patientes non ménopausiques présentaient un bon contrôle, contre 62,76 % pour les patientes ménopausiques.

**Tableau 4 : de statut hormonal**

	Bon contrôle (%)	Evolution défavorable (%)
ménopausique	78,40	21,60
Non ménopausique	52,76	47,24

## 3. EVOLUTION SELON LA TAILLE TUMORALE

Dans notre étude, la taille tumorale s'est avérée être un critère déterminant de l'évolution. En effet, les tumeurs mesurant 2 cm ou moins présentaient un bon contrôle

**Tableau 5 de la taille tumorale**

Taille tumorale	Evolution favorable (%)	Evolution défavorable (%)
<2 cm	100	
2 - 5 cm	80,06	19,94
>5 cm	39,12	61,88

#### 4. Evolution selon l'histologie

L'évolution des autres types histologiques n'a pas été analysée, puisque le CCI était présent dans 100 % des cas.

#### 5. Evolution selon le grade SBR

Le grade S.B.R III est marqué par une évolution défavorable dans 64% des cas versus 33,4% de grade II et 14,3% de grade I Cette variation de l'évolutions en fonction du grade SBR est représentées en détails dans Le tableau suivant

**Tableau 6 : selon grade SBR**

Le grade SBR	Evolution favorable (%)	Evolution défavorable (%)
SBR 1	82,17	17,83
SBR 2	61,35	38,65
SBR 3	29,76	71,24

#### 6. Evolution selon l'index de prolifération Ki 67

**Tableau 7 : selon Ki 67**

Index de prolifération	Evolution favorable (%)	Evolution défavorable (%)
faible	84,22	15,78
Elevé	32,17	67,83

## 7. Evolution ganglionnaire

Chez les patientes présentant un envahissement ganglionnaire, l'évolution s'est révélée défavorable dans 56 % des cas, tandis qu'un bon contrôle a été observé chez 82,2 % des patientes ne présentant pas cet envahissement. Le tableau ci-dessous résume les résultats de l'évolution en fonction de l'état ganglionnaire

**Tableau 8 : statut ganglionnaire**

Statut ganglionnaire	Evolution favorable (%)	Evolution défavorable (%)
N+	81,34	18,66
N-	36,26	63,74

## 8. Envahissement vasculaire

Une seule patiente avait présenté un envahissement vasculaire d'après notre série d'étude

## 9. Evolution selon le type de chimiothérapie

Un bon contrôle a été constaté chez 71,5 % des patientes ayant reçu une chimiothérapie adjuvante, tandis qu'une évolution défavorable a été observée chez 52,2 % des patientes traitées par chimiothérapie néo-adjuvante.

**Tableau 9 : selon le type de chimiothérapie**

Type chimiothérapie	Evolution favorable (%)	Evolution défavorable (%)
CMT neoadjuvant	79,32	20,68
CMT adjuvant	44,27	53,73

# DISCUSSION

## V. DISCUSSION

### A. EPIDEMIOLOGIE CANCER DU SEIN HER2 POSITIF.

#### 1. Incidence du cancer du sein Her 2 positif

Le cancer du sein Her 2 positif (CSHP) représente entre 10 % et 20 % de l'ensemble des cancers du sein [3][6].

L'incidence du cancer du sein varie d'un pays à l'autre [13]. Les taux les plus élevés sont observés en Amérique du Nord et en Europe occidentale, tandis que les régions d'Asie et d'Extrême-Orient enregistrent les taux les plus bas [14]

Maroc, l'absence d'un registre national empêche une évaluation précise à l'échelle nationale. Toutefois, deux registres régionaux sont disponibles, ceux de Casablanca et de Rabat, tandis que celui de Marrakech est en cours de développement.

**Tableau 10 : Cancer du sein comparé aux autres parties du monde chez la femme**

	Femme
Amérique du Nord	74.5-105.4
Océanie	74.5-105.4
Europe occidental	74.5-105.4
Europe oriental	46.3-57.0
Amérique latine	46.3-57.0
Afrique sud saharien	4.6-26.4
Maroc	57.1-74.4
Afrique du nord	26.5-57.0

Au Maroc, le cancer du sein représente le cancer le plus fréquent chez la femme.

D'après les données de Globocan 2024 et du rapport de l'OMS sur les profils des pays pour le cancer en 2022, une augmentation significative de l'incidence a été observée. Le nombre de nouveaux cas est passé de 10136 (soit 51,0 % des cancers féminins) en 2018 à 11747 en 2022, représentant alors 63,2 % des cancers chez la femme.

D'après les registres disponibles, l'incidence du cancer du sein a connu une augmentation significative, représentant actuellement deux cancers féminins sur cinq [19,20].

#### *a) Age*

Bien que le cancer du sein puisse survenir à tout âge, son risque augmente avec l'avancée en âge. Il double environ tous les 10 ans jusqu'à la ménopause, puis continue de croître, mais de manière plus modérée [21,22].

La figure 37 illustre l'incidence du cancer du sein selon l'âge dans plusieurs pays. Avant 35 ans, le risque varie de 1 à 3 cas pour 1 000 femmes, tandis qu'avant 75 ans, il atteint entre 20 et 140 cas pour 1 000 femmes.

L'âge moyen de survenue du cancer du sein chez la femme est d'environ 50 ans. Différentes études ont rapporté une moyenne d'âge de 50 ans en Tunisie et de 48,3 ans en Algérie [24,25].

Au Maroc, les données publiées indiquent une moyenne de 48,1 ans à Casablanca et de 50,7 ans à Rabat [19,20].

Ces résultats sont en accord avec notre série, où l'âge moyen observé est de 49 ans.

## 2. FACTEURS DE RISQUE:

### *a) Age de la marche et de la ménopause*

L'âge de la puberté joue un rôle clé dans le risque de développement du cancer du sein. Une ménarche précoce, avant 12 ans, est associée à un risque accru en raison d'une exposition prolongée aux œstrogènes. À l'inverse, chaque année supplémentaire avant l'apparition des premières règles réduit le risque de cancer du sein d'environ 5 % [26].

Une étude menée en 2013 par Warner et al. a montré que les femmes ayant eu leurs premières menstruations à 14 ans présentaient un risque réduit de 24 % de développer un cancer du sein avant 40 ans et de 11 % après cet âge [27].

Dans notre étude, l'âge moyen de la ménarche était de 14 ans, un résultat similaire à celui observé dans l'étude de Boufettal et al. à Casablanca ainsi que dans une étude menée aux États-Unis par Trentham-Dietz et al. [28,29].

Par ailleurs, l'étude de Laamiri et al., réalisée à Rabat, a révélé une ménarche précoce chez 27,38 % des patientes atteintes de cancer du sein âgées de 22 à 44 ans [30]

Un âge tardif à la ménopause est également considéré comme un facteur de risque dans le développement du cancer du sein, bien que son impact reste relativement modéré [13].

En 2012, le Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer a réalisé une méta-analyse sur des femmes atteintes de cancer du sein. Cette étude a mis en évidence une augmentation du risque par un facteur de 1,050 pour chaque année de puberté plus précoce et, indépendamment, par un facteur de 1,029 pour chaque année supplémentaire avant la ménopause [31]

Dans notre étude, aucune femme de moins de 40 ans n'était ménopausée, tandis que 57,6 % des femmes de plus de 40 ans l'étaient. Copson et al. ont rapporté un taux de ménopause de 0,2 % chez les femmes âgées de 18 à 40 ans [32]. De plus, une étude menée au CHU Mohammed VI de Marrakech a observé un taux de 2,2 % de ménopause chez les femmes de moins de 40 ans [33].

*b) Nullipare et le nombre de grossesse*

Les données de la littérature s'accordent sur l'influence de la parité et du nombre d'enfants dans le développement du cancer du sein [34]. Il est désormais bien établi que la grossesse exerce un double effet sur le risque de cancer du sein.

À court terme, ce risque semble augmenter immédiatement après la grossesse, au cours des trois premières années suivant une grossesse, le risque relatif de développer un cancer du sein est multiplié par 2 à 3. Toutefois, ce risque diminue progressivement avec le temps, conférant un effet protecteur à long terme [17-19]. Comparées aux femmes nullipares, celles ayant eu au moins une grossesse à terme présentent une réduction d'environ 25 % du risque de cancer du sein. De plus, ce risque diminue avec le nombre de grossesses à terme. Par exemple, une femme ayant eu cinq grossesses à terme voit son risque relatif réduit à 0,5 par rapport à une femme n'ayant jamais eu d'enfants [37-39].

Dans notre étude, sur les 94 patientes recensées 58 étaient en âge de procréation, 15 % étaient nullipares, 27 % paucipares et 58 % multipares

L'âge de la première grossesse joue un rôle important dans le risque de développement du cancer du sein. Une première grossesse tardive augmente ce risque, tandis qu'une grossesse menée avant 30 ans semble avoir un effet protecteur.

MacMahon et al. ont montré qu'une femme ayant eu sa première grossesse à terme avant 20 ans présente un risque relatif de 0,5 par rapport à une nullipare. En

revanche, ce risque est plus élevé chez les femmes ayant eu leur première grossesse après 35 ans, avec un hazard ratio (HR) de 1,2 [40]. De plus, Trichopoulos et al. ont observé une augmentation du risque de 3,5 % pour chaque année supplémentaire avant la première grossesse [41].

Dans notre étude, l'âge de la première grossesse n'a pas été analysé en raison d'un manque de données. Toutefois, la majorité des recherches s'accorde sur l'influence de ce facteur de risque [40,36,41,38,42].

#### *c) Sources exogènes des produits hormonaux*

Il a été établi que les sources exogènes de produits hormonaux telles que les contraceptifs oraux, et les traitements substitutifs de la ménopause de façon générale augmentent le risque de développer le cancer du sein [43].

Néanmoins ce risque est minime (1.24 à quatre années d'utilisation et 1.16 après cinq à dix années d'arrêt), ne serait effectif que sur une dizaine d'années et ne serait restreint qu'aux cancers hormono-dépendants avec un risque plus accentué avec une association œstrogène progestérone [31,32,33].

#### *d) Contraception orale*

La plupart des études publiées n'ont pas mis en évidence d'augmentation significative du risque de cancer du sein liée à l'utilisation de contraceptifs oraux chez l'ensemble des femmes.

Hankinson et al. ont rapporté, dans le cadre de la Nurses' Health Study, les résultats d'un suivi de 16 ans (1976–1992) portant sur 3 383 cas de cancer du sein. Leur analyse n'a révélé aucune élévation du risque associée à la prise de contraceptifs oraux (RR = 1,11 ; IC : 0,94–1,32), y compris en cas d'utilisation prolongée sur plus de 10 ans [47]

En 2006, une méta-analyse s'est penchée sur le risque de cancer du sein avant la ménopause [48]. Elle a mis en évidence une légère augmentation du risque (OR =

1,19 ; IC : 1,09–1,29), particulièrement en cas d'utilisation des contraceptifs oraux pendant plus de quatre ans avant une première grossesse menée à terme (OR = 1,52 ; IC : 1,25–1,82)

L'association entre la contraception orale et le cancer du sein demeure un sujet de débat.

Cette méta-analyse soutient donc l'hypothèse d'un effet promoteur des contraceptifs oraux sur des cancers du sein préexistant.

En 2014, une étude a rapporté que l'utilisation des contraceptifs oraux pendant plus de 15 ans était associée à une augmentation du risque de cancer du sein (RR = 1,5 ; IC 95 % : 1,1–2,2). De plus, une prise quotidienne sur une période excédant cinq ans était également corrélée à un risque accru (RR = 1,6 ; IC 95 % : 1,1–2,5). L'étude a également révélé que le risque était généralement plus élevé chez les femmes âgées de 20 à 39 ans [49].

Dans notre étude, 46,66 % des patientes avaient utilisé des contraceptifs oraux, un résultat en accord avec une étude marocaine ayant trouvé un taux d'utilisation de 54,76 % chez les femmes atteintes de cancer du sein [30].

Cependant, l'analyse de ce facteur de risque n'a pas pris en compte le type de contraceptifs oraux utilisés ni la durée de leur prise. Par conséquent, les résultats de notre étude se limitent uniquement à la déclaration de leur utilisation, sans évaluation plus approfondie de leur impact

#### *e) Les antécédents familiaux du cancer du sein*

Il a été établi qu'un antécédent familial de cancer du sein, qu'il soit d'origine maternelle ou paternelle, augmente le risque de développer la maladie. Ce risque est d'autant plus élevé lorsque le cancer familial est survenu à un jeune âge ou s'il était bilatéral [34]. On estime que 5 % à 10 % des cancers du sein ont une origine héréditaire [50].

La découverte des gènes BRCA1 (localisé sur le chromosome 17) et BRCA2 (situé sur le chromosome 13), ainsi que l'identification du gène P53 impliqué dans le syndrome de Li-Fraumeni, ont permis d'importants progrès dans l'évaluation du risque génétique chez les familles concernées [34].

Dans notre étude, 10,6 % des patientes ont déclaré un antécédent familial de cancer du sein. Les taux rapportés dans la littérature varient selon les régions. Au Maroc, les chiffres enregistrés sont de 6,75 % à Fès, 6,8 % à Rabat, 8 % à Marrakech et 20,6 % à Casablanca [28,33,51,52]

Au Maghreb, les taux d'antécédents familiaux de cancer du sein rapportés sont de 15,3 % et 20,5 % en Tunisie, ainsi que de 11,4 % en Algérie [35,36,37]. Ces résultats sont cohérents avec ceux observés dans notre étude.

En revanche, des taux plus élevés ont été enregistrés en Europe, avec 23 % des cas en

France et 33 % en Angleterre [22,55]

### 3. Aspect clinique

#### a) Symptomatologie inaugurale

Dans la majorité des cas, le cancer du sein est diagnostiqué après que la patiente ait elle-même détecté un nodule mammaire. Il peut également se manifester par d'autres symptômes tels qu'un écoulement mamelonnaire, une mastodynie, une modification de la forme ou du volume du sein, une rétraction du mamelon ou encore une rougeur cutanée [13].

Selon CHAN [56], 83 % des patientes ont découvert leur tumeur par autopalpation, tandis que dans 10 % des cas, le diagnostic a été posé en raison de l'apparition d'autres symptômes

Dans l'étude menée par FOXCORT [57], la tumeur a été découverte par autopalpation dans 72 % des cas, tandis que MINTZER [58] rapporte un taux de 87%.

Selon les travaux de BAKKALI et BOUAMAMA [59,60], la forme nodulaire était la plus fréquente, représentant 90 % des cas. De son côté, BEN AHMED [61] a rapporté un taux de 80 %.

Dans notre étude, l'autopalpation d'un nodule mammaire a été le principal mode de découverte de la tumeur, avec 73 % des cas, en accord avec les données de la littérature

#### 4. Caractéristique clinique de la tumeur

##### a) Siege

Le cancer du sein est généralement unilatéral et touche légèrement plus fréquemment le sein gauche. L'atteinte bilatérale simultanée reste rare, représentant seulement 1 à 2 % des cas. Le quadrant supéro-externe est le site le plus fréquent des tumeurs mammaires (38,5 % des cas), suivi de la région centrale, tandis que les autres quadrants sont moins souvent concernés. Cette répartition s'explique par la densité plus élevée du tissu glandulaire dans ces zones [62]. Selon l'Institut National d'Oncologie (INO), le sein gauche est atteint dans 56 % des cas, un résultat comparable à celui d'une étude tunisienne réalisée en 2002, qui a rapporté un taux de 51,2 % [61].

Dans notre étude, 46 % des tumeurs ont été localisées au niveau du sein gauche, contre 52,9 % au sein droit. Bien que la littérature rapporte une prédominance du côté gauche, cette différence pourrait être due à la taille

#### 5. Limite de notre échantillon

##### a) Taille de la tumeur

La taille tumorale constitue un facteur pronostique majeur, directement lié au taux de survie des patientes [63]. En effet, une tumeur de plus petite taille est généralement associée à une meilleure survie.

Dans notre étude, on observe une prédominance des tumeurs localement avancées de stade T4 dans 42 % des cas.

Ce stade avancé au moment du diagnostic suggère une agressivité accrue de la maladie, aussi bien au niveau local qu'à distance.

Outre cette agressivité tumorale, l'absence d'un programme de dépistage systématique contribue également à des diagnostics tardifs. Aucune des patientes de notre série n'a bénéficié d'un dépistage avant le diagnostic de la tumeur. Or, le dépistage joue un rôle clé dans la détection précoce du cancer du sein, permettant d'améliorer le pronostic, notamment pour les formes localement avancées [64].

### ***b) Atteinte ganglionnaire***

L'atteinte ganglionnaire représente le deuxième facteur pronostique le plus important, tant de manière globale que pour chaque stade tumoral T. Le pronostic des patientes varie significativement en fonction de la présence ou non d'un envahissement ganglionnaire, ainsi que de son degré.

En l'absence d'adénopathie palpable (N0), le taux de survie sans rechute à 5 ans atteint 80 %.

Ce taux diminue à 65 % lorsque les ganglions sont palpables mais mobiles (N1) et chute à 40 % en présence d'adénopathies fixées (N2) [65,66].

## **6. Caractéristique anatomopathologique**

### ***a) Type histologique***

Le type histologique constitue un facteur clé dans le pronostic du cancer du sein. Il peut être classé en quatre catégories selon sa valeur pronostique : excellent, bon, mauvais et très mauvais [67]. Les formes les plus rares, telles que le carcinome cribriforme, le carcinome tubulaire [68], le carcinome tubulo-lobulaire et le carcinome mucineux [69], sont associées à un excellent pronostic. D'autres types, comme le carcinome tubulaire mixte, le carcinome invasif mixte (de type spécifique

ou non spécifique), le carcinome médullaire atypique [70] et le carcinome alvéolaire lobulaire, présentent un bon pronostic. En revanche, le carcinome lobulaire invasif, le carcinome médullaire et le carcinome papillaire invasif sont considérés comme de pronostic défavorable [67].

Enfin, les formes les plus agressives, notamment le carcinome invasif de type non spécifique, le carcinome lobulaire solide, le carcinome invasif mixte (non spécifique et lobulaire) ainsi que le cancer inflammatoire, sont associés à un pronostic très défavorable [67,71]

### *b) Grade histologique de scraff bloom–richarson*

Le grade histo–pronostique de Scarff–Bloom–Richardson (SBR) évalue la prolifération tumorale en tenant compte du degré de différenciation de la tumeur, du pléomorphisme nucléaire et de l'index mitotique (nombre de mitoses)

Toutes les études s'accordent à démontrer que le grade histo–pronostique influence significativement le risque métastatique et la survie des patientes atteintes d'un cancer du sein : plus le grade est élevé, plus le pronostic est défavorable. Ainsi, il constitue un facteur pronostique indépendant et joue un rôle déterminant dans la survie globale [71].

Dans les analyses multifactorielles, le grade histologique est identifié comme le deuxième facteur pronostique après l'atteinte ganglionnaire. En 1989, une étude menée par Guy Landry et al. sur 490 patientes atteintes d'un cancer du sein a mis en évidence la valeur pronostique du grade histologique en analyse univariée et son impact sur la survie [72]

Par ailleurs, Hoff et al. ont démontré que les tumeurs de haut grade étaient plus fréquemment associées à un statut Her–2 positif par rapport aux tumeurs de bas grade ( $p < 0,001$ ) [73]. D'autres études ont également confirmé cette corrélation entre un statut Her–2 positif et un grade histologique élevé [74–76]

Cependant, certaines études n'ont pas trouvé de lien significatif entre un grade élevé et un statut Her-2 positif [77]

### *c) Les embolies vasculaires peri-tumorales*

La présence d'embolies vasculaires est considérée comme un facteur de mauvais pronostic dans le cancer du sein. Leur détection a été identifiée comme un facteur de risque indépendant, y compris chez les patientes sans atteinte ganglionnaire. Leur présence favorise la survenue de métastases à distance et réduit le taux de survie [78].

Par ailleurs, l'infiltration des lymphatiques du derme par des cellules tumorales est parfois associée à une forme inflammatoire du cancer du sein, ce qui aggrave le pronostic [79]. De plus, les embolies vasculaires augmentent le risque de récurrence locale [80]. Dans notre étude, la présence d'embolies vasculaires a été observée dans 34% des cas.

## **7. Immunohistochimie et classification moléculaire**

### *a) Récepteurs hormonaux*

Les récepteurs hormonaux, notamment les récepteurs aux œstrogènes (RE) et à la progestérone (RP), peuvent être analysés sur des fragments tumoraux frais par des méthodes biochimiques (dosage par radio-ligand ou enzymo-immunométrie) ainsi que sur des coupes histologiques fixées via l'immunohistochimie [81,82].

Environ 70 % des tumeurs mammaires expriment des récepteurs aux œstrogènes positifs, tandis que 50 % présentent des récepteurs de progestérone positifs [83].

Bien que leur valeur pronostique soit limitée, ces récepteurs constituent des marqueurs prédictifs essentiels pour évaluer la réponse à l'hormonothérapie [81].

Selon C. Allemani et coll. [84], les patientes dont les tumeurs expriment des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone bénéficient d'un meilleur taux de survie comparativement à celles dont les tumeurs en sont dépourvues. En

particulier, chez les patientes N- et RE+, on observe une diminution de 10 % du risque de récurrence métastatique à 5 ans par rapport aux patientes N- et RE-. De plus, l'hormonothérapie adjuvante réduit de 20 % les taux de rechute métastatique et de mortalité chez les patientes RE+, avec un taux global de réponse clinique de 60 % en cas de maladie métastatique.

La corrélation entre les RE et la réponse à la chimiothérapie adjuvante demeure controversée. Certaines études suggèrent que les patientes RE- non ménopausées ont une meilleure réponse à la chimiothérapie en situation adjuvante et néoadjuvante. Par ailleurs, les récepteurs de la progestérone pourraient avoir une valeur pronostique plus significative que les RE, en particulier dans les séries cliniques où les patientes ont été traitées par chimiothérapie adjuvante

Dans notre étude, le dosage des récepteurs hormonaux a été réalisé chez l'ensemble des patientes atteintes de cancer du sein. Il en ressort que seulement 62 % des patientes présentent une positivité pour les deux récepteurs hormonaux

#### *b) Oncogene hercept*

Le gène HER-2 est amplifié dans environ 18 à 20 % des cancers du sein primaire, cette amplification correspondant à une augmentation du nombre de copies du gène par chromosome [9]. Dans les formes métastatiques, la prévalence de cette amplification est plus élevée, atteignant environ 30 %. Cette amplification entraîne une surexpression du récepteur transmembranaire HER-2, se traduisant par une présence excessive de la protéine HER-2 à la surface des cellules tumorales. L'association de l'amplification génique et de la surexpression définit un statut HER-2 positif.

Dans le cancer du sein, le statut HER-2 constitue à la fois un marqueur pronostique et prédictif [85]. Sa positivité est généralement corrélée à un mauvais pronostic, avec une diminution de la survie sans récurrence et de la survie globale. Toutefois,

l'introduction des thérapies ciblées, notamment le Trastuzumab, a considérablement amélioré le pronostic des patientes HER-2 positives, rapprochant leur courbe de survie de celle des patientes HER-2 négatives.

Avec le développement des thérapies ciblées anti-HER2, il est devenu essentiel d'identifier les tumeurs présentant une surexpression du récepteur HER2 ou une amplification du gène correspondant à l'aide d'un test diagnostique fiable et reproductible.

Les deux méthodes les plus couramment utilisées pour cette identification sont :  
L'immunohistochimie (IHC), qui permet de détecter la surexpression de la protéine HER2.

L'hybridation in situ par fluorescence (FISH), qui permet d'évaluer l'amplification du gène HER2.

Ces techniques, adaptées à une analyse de routine, peuvent être appliquées aussi bien sur des échantillons tumoraux frais que sur des prélèvements archivés inclus en paraffine.

Les recommandations de l'ASCO et du Collège of American Pathologists (CAP) aux États-Unis suggèrent une approche séquentielle pour la détermination du statut HER2. Elles préconisent d'effectuer d'abord une analyse par immunohistochimie (IHC). Si le résultat obtenu est équivoque (score IHC 2+), une confirmation par hybridation in situ par fluorescence (FISH) est alors nécessaire afin de préciser l'amplification du gène HER2

Dans notre étude, 83 % des patientes présentaient un statut HER2 IHC 3+, tandis que 17 % avaient un statut HER2 IHC 2+ confirmé positif par la technique FISH.

## **B. Bilan d'extension**

Les cancers du sein développent des métastases dans environ 15 à 20 % des cas au moment du diagnostic et chez près de 60 % des patientes au moment de l'autopsie [91].

En pratique clinique, l'imagerie est couramment utilisée pour évaluer l'extension d'un cancer du sein récemment diagnostiqué, même en l'absence de signes cliniques évocateurs de métastases. Dans plusieurs pays, un bilan d'imagerie systématique est intégré à cette démarche. Par exemple, le registre italien rapporte que jusqu'en l'an 2000, 81 % des patientes atteintes de cancer du sein ont bénéficié d'une scintigraphie osseuse dans le cadre du bilan d'extension [92].

L'intérêt d'un tel bilan réside dans le fait qu'environ 25 % des patientes présentant un cancer opérable développent ultérieurement des métastases métachrones, ce qui suggère la présence d'une maladie microscopique non détectée lors du diagnostic initial.

Une étude allemande menée par Gerber [93] sur 1198 patientes atteintes d'un cancer du sein, dont 28 % étaient en stade IIb ou III, a révélé la présence de métastases détectées par imagerie chez 2,8 % des patientes, avec une prédominance osseuse suivie d'atteintes hépatiques. Par ailleurs, des lésions suspectes ont été identifiées chez 12,1 % des patientes, mais parmi elles, seules 5,4 % ont finalement été confirmées comme métastatiques. Ainsi, l'imagerie a permis de détecter une maladie métastatique chez seulement 3,4 % des patientes tout en générant plus de 10 % de faux positifs

Étant donné la fréquence élevée des métastases métachrones dans le cancer du sein (environ 30 % des cas), l'intérêt de l'imagerie dans le suivi des patientes pour un diagnostic précoce des métastases a été largement étudié. Deux études italiennes de référence, multicentriques et randomisées, publiées dans le JAMA en 1994

[95,96], ont comparé deux stratégies de suivi : l'une reposant uniquement sur un suivi clinique et mammographique, et l'autre incluant en plus une imagerie systématique avec scintigraphie osseuse, échographie hépatique et radiographie thoracique pour la détection des métastases. Si cette dernière approche a permis de détecter un plus grand nombre de métastases isolées (thoraciques, osseuses et hépatiques), aucune amélioration significative de la mortalité à 5 ans n'a été observée.

Une méta-analyse réalisée par la Cochrane Library [97], intégrant quatre études randomisées de qualité, dont les deux études italiennes mentionnées, a confirmé ces résultats. Elle a conclu qu'un suivi basé uniquement sur un examen clinique et une mammographie était aussi efficace, en termes de survie globale et de qualité de vie, qu'un suivi intégrant en plus des examens biologiques et d'imagerie (radiographie thoracique, échographie hépatique et scintigraphie osseuse).

Les recommandations du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en 2017 [94] préconisent les examens suivants en fonction du stade de la maladie :

- Radiographie thoracique pour les patientes en stade I.
- Radiographie thoracique et scintigraphie osseuse pour les patientes en stade II N+, avec une tomодensitométrie (TDM) thoracique et une échographie ou TDM abdominale en option.
- Pet scan en option

Dans notre série la TDM était le plus réalisé chez 90 % des patientes suivie de Radiographie du thorax, de l'échographie hépatique et la scintigraphie osseuse

## 1. Localisation des métastase

Les cancers du sein métastatiques peuvent être classés en fonction du site de dissémination des métastases.

L'atteinte osseuse représente la localisation métastatique initiale la plus fréquente, touchant près de 50 % des patientes, suivie par l'atteinte des parties molles (ganglions, peau). Les métastases pleuro-pulmonaires et hépatiques sont également courantes, tandis que seulement 10 à 15 % des patientes présentent des métastases multiples dès la première rechute [98].

Dans notre étude, les métastases sont principalement observées au niveau pulmonaire, hépatique et osseux. Le trois site de métastase représentait 9 cas soit 9.58%. Cette localisation secondaire était par ordre de fréquence pulmonaire 4 cas, hépatique 3 cas, osseuse 1 cas et splénique 1 cas

## C. Prise en charge thérapeutique

### 1. Chirurgie

Historiquement, la chirurgie dans le cancer du sein métastatique est principalement réservée aux situations palliatives locales. Elle est indiquée soit pour soulager des symptômes invalidants, soit pour assurer un meilleur contrôle local pendant la durée de survie de la patiente.

Dans ces cas, une intervention chirurgicale radicale est généralement privilégiée pour garantir une excision dite de "propreté". Une exérèse mammaire partielle peut également être réalisée, bien que l'irradiation complémentaire reste peu fréquente. L'étude menée par Khan [109], basée sur les données de 16 023 patientes issues du National Cancer Data Base, montre que 6 861 d'entre elles (42,8 %) n'ont pas bénéficié d'une chirurgie locale. En revanche, 9 162 patientes (57,2 %) ont subi une intervention, dont 38,3 % une mastectomie partielle (MP) et 61,7 % une mastectomie totale (MT) + curage axillaire

Dans la plupart des études, l'âge jeune apparaît comme un facteur déterminant dans la décision d'opérer les patientes atteintes de cancer du sein métastatique. 18,08% des patientes (17 cas) ont subi une intervention chirurgicale première (chirurgie neoadjuvant). 71 patientes, soit 75,53 %, ont bénéficié d'une intervention chirurgicale après une chimiothérapie.

L'analyse des recherches publiées met également en évidence d'autres critères influençant cette décision, notamment :

- Une taille tumorale réduite [111-113,115].
- Un envahissement ganglionnaire limité [111,114].
- Le faible nombre de sites métastatiques [109,111,115,116].
- Les métastases osseuses et tissus mous plutôt que viscérales [109,111,115,116]. - Moins de métastases hépatiques [114] ;
- Le haut grade [112] ;
- La présence de récepteurs aux œstrogènes [112,115].
- La surexpression de HER2 [114].
- La chimiothérapie comme traitement de première ligne [111,114].

Plusieurs auteurs ont évalué la qualité d'exérèse chirurgicale. Khan [109] retrouve une amélioration de la survie lorsque l'exérèse est complète (HR=0,612)

## 2. Chimiothérapie

La première ligne de traitement associant une thérapie ciblée anti-HER2 et une chimiothérapie est envisagée soit dès le départ en cas de maladie agressive, soit après progression tumorale sous hormonothérapie combinée à une thérapie anti-HER2.

L'intérêt d'une introduction précoce du trastuzumab a été démontré [119]. Dans le cadre du cancer du sein métastatique, l'étude initiale menée par Slamon a mis en évidence les bénéfices du trastuzumab en association avec une chimiothérapie,

améliorant significativement le taux de réponse, la survie sans progression et la survie globale [120]. Cette combinaison est généralement bien tolérée, bien qu'elle soit associée à une légère augmentation des risques d'anémie, de leucopénie et de diarrhées. Toutefois, un risque cardiaque accru a été observé, en particulier chez les patientes présentant des antécédents de cardiopathies ou recevant une association avec des anthracyclines [120].

L'administration hebdomadaire de paclitaxel est associée à une toxicité moindre par rapport au docétaxel administré toutes les trois semaines. Les résultats préliminaires d'une étude de phase II évaluant l'association paclitaxel hebdomadaire + trastuzumab + pertuzumab en première ou deuxième ligne métastatique sont prometteurs [136]. Si ces résultats se confirment, ce protocole pourrait constituer une alternative au schéma CLEOPATRA basé sur le docétaxel.

Dans notre étude le choix du protocole de chimiothérapie en situation métastatique a été basé sur trois paramètres essentiels :

- Les référentiels nationaux [118] ;
- La disponibilité des médicaments ;
- Le coût des traitements

Dans notre série 85 % des patientes (80 cas) ont reçu une chimiothérapie adjuvante séquentielle, 81 % des patientes (77 cas) avaient reçu une Chimiothérapie neoadjuvante

### 3. Radiothérapie

La radiothérapie a été réalisée chez toutes les patientes qui ont été prise en charge chirurgicale

Nous avons constaté une bonne évolution clinique qui a permis la stérilisation du site opératoire

# CONCLUSION

## VI. CONCLUSION

Le cancer du sein Her-2 positif est une forme agressive du cancer du sein caractérisé par la surexpression de la protéine HER-2 (Human epidermal growth factor receptor 2) due à l'amplification du gène HER2. Cette surexpression favorise la croissance et la prolifération des cellules tumorales, rendant la maladie plus agressive et associée à un moins bon pronostic en l'absence de traitement adapté. Caractérisé par un polymorphisme clinique, pronostique et thérapeutique.

L'étude génétique et moléculaire a bien clarifié les différents sous - groupes de ce type de cancer du sein. Ce travail a permis de caractériser précisément la population ; La patiente modèle est donc une femme de 48-49 ans atteinte d'un carcinome mammaire HER2-positif.

Le carcinome est principalement de type canalaire infiltrant et surexprimé des récepteurs hormonaux. Des métastases au niveau pulmonaire, hépatique et osseux sont retrouvées au moment du diagnostic du stade métastatique. Le plus souvent, un traitement par anthracyclines+taxanes+trastuzumab a été administré à la patiente avant le diagnostic de stade métastatique de la maladie. Le traitement chirurgical peut être pré ou post chimiothérapie d'après les caractéristiques clinico-anatomo-radiologique. Les patientes ayant bénéficié du traitement chirurgical ont été mise sous radiothérapie

## RESUME

## VII. Résumé

### **Introduction :**

Le cancer du sein représente la deuxième cause de mortalité des maladies au monde. Le cancer du sein est plus fréquent et la première cause de mortalité féminine par cancer causant un véritable défi de santé publique. Le cancer du sein Her-2 positif est très agressif, caractérisée par une surexpression de la protéine HER-2 positif le plus souvent associé a un pronostic péjoratif avant le traitement ou en cas d'une prise en charge tardive

Ce travail a permis de mettre d'analyse des caractéristiques cliniques, épidémiologiques et thérapeutiques des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif prises en charge au service de gynécologie obstétrique II CHU Hassan II de Fès.

### ***Objectifs***

. Cette étude vise à:

- Examiner les spécificités épidémiologiques des patientes.
- Décrire les caractéristiques anatomopathologiques et moléculaires des tumeurs.
- Analyser les stratégies thérapeutiques mises en place.
- Évaluer l'évolution et la survie globale des patientes.

### ***Méthodologie***

- Type d'étude : Étude rétrospective sur 94 cas de cancer du sein HER2 positif.
- Période: Janvier 2022 - Décembre 2024.
- Lieu : Service de gynécologie-obstétrique 2 du CHU Hassan II de Fès.
- Critères d'inclusion : Cancer du sein invasif HER2+ confirmé par IHC 3+ ou IHC 2+ avec amplification FISH.
- Critères d'exclusion : Tumeurs HER2 négatives.

- Sources de données : Dossiers médicaux et analyses histopathologique.

### ***Principaux Résultats***

- Profil des patientes:
  - Age moyen: 49 ans (26–76 ans).
  - 10,6 % des patientes avaient des antécédents familiaux de cancer du sein.
  - 46,3 % présentaient des comorbidités (HTA, diabète, dysthyroïdie).
- Caractéristiques tumorales:
  - Carcinome canalaire infiltrant majoritaire.
  - Localisation plus fréquente au sein droit (52,1 %) et au quadrant supéro-externe.
  - Présence d'embolies vasculaires dans 19 % des cas.
- Prise en charge thérapeutique:
  - 87 % des patientes avaient un score HER2 IHC 3+.
  - Chimiothérapie néoadjuvante administrée chez 55 patientes (principalement à base d'anthracyclines et taxanes).
  - Chirurgie réalisée chez plusieurs patientes, avec un taux de mastectomie élevé.
  - Chimiothérapie adjuvante et thérapies ciblées anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab) largement utilisées.
  - Radiothérapie en post opératoire était de règle
- Évolution:
  - Métastases détectées dans 9,58 % des cas, principalement au poumon, foie et os.
  - 51 % des patientes avaient des métastases multiples.

- Récidives locales observées dans certains cas, notamment lorsque les marges chirurgicales n'étaient pas carcinologiquement saines.

### ***Conclusion***

Cette étude met en évidence l'importance d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge adaptée, combinant chimiothérapie (thérapie ciblée) chirurgie et radiothérapie, pour améliorer le pronostic des patientes atteintes de cancer du sein HER2 positif. L'intégration des nouvelles thérapies anti-HER2 a considérablement transformé la survie de ces patientes, bien que des défis persistent, notamment en matière d'accès aux soins et de prise en charge des récidives.

## **BIBLIOGRAPHIE**

## VIII. Bibliographie

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A.

Cancer statistics, 2016.

CA Cancer J Clin. 2016;66(1):7-30.

2. Leone N, Voirin N, Roche L, Binder-Foucard F, Woronoff A-S, Delafosse P et al.

Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015.

Rapport technique. Inst Veille Sanit 2015 62 P

3. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A.

Global cancer statistics, 2012.

CA Cancer J Clin. 2015;65(2):87-108.

4. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM.

Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008.

Int J Cancer. 2010;127(12):2893-2917.

5. O'Shaughnessy J.

Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer.

The oncologist. 2005;10(Supplement 3):20-29.

6. Mariani G.

Breast cancer: New developments in the treatment of metastatic breast cancer: from chemotherapy to biological therapy.

Ann Oncol. 1 juin 2005;16(suppl\_2):ii191–ii194.

7. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana–Hulin M et al.

Superior long–term survival benefits of trastuzumab plus docetaxel compared to docetaxel alone in patients with HER2–positive metastatic breast cancer: patients surviving more than 4 years in the M77001 study.

Breast Cancer Res Treat. 2006;100:S103.

8. Mériaux E, Colombié M, Houdebine S.

Prise en charge du cancer du sein, avancées et perspectives.  
Médecine Nucl. 2014;38(5):299–302.

9. Slamon DJ, Clark G, Wong S, Levin W, Ullrich A, McGuire W.

Human breast cancer: correlation of relapse and  
Science. 1987;3798106(177):235.

10. Yaziji H, Goldstein LC, Barry TS, Werling R, Hwang H, Ellis GK et al.

HER–2 testing in breast cancer using parallel tissue–based methods.  
Jama. 2004;291(16):1972–1977.

11. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S et al.

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 HER2 negative cohort.

The Lancet. 2010;375(9712):377-384.

12. Guiu S, Fumoleau P.

Pertuzumab and T-DM1: New perspectives in the treatment of HER2-positive breast cancer.

ONCOLOGIE. 2015;17(5-6):263-270.

13. Espié M, Tournant B, Cuvier C, Cottu PH.

Épidémiologie des lésions malignes du sein.

Encycl Méd Chir. Ed Sci Médicales Elsevier SAS Paris. 2001;10.

14. Cancer IA for R on, others.

GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2012.

15. Comet B, Cutuli B, Penault-Llorca F, Bonneterre J, Belkacémi Y.

Cancer du sein chez l'homme: revue de la littérature.

Bull Cancer (Paris). 2009;96(2):181-189.

16. Rochefort H, Rouessé J.

Cancers du sein, incidence et prévention.

Bull Acad Natle Med. 2008;192:161-74.

17. Organization WH, others.

International Agency For Research on Cancer GLOBOCAN 2012:  
estimated cancer

incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2013.

18. Bouzid N, Lahmar R, Tebra S, Bouaouina N.

Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 35 ans en Tunisie:  
étude rétrospective

à propos de 124 cas.

Gynécologie Obstétrique Fertil. 2013;41(6):356-360.

19. Benider A, Bendahhou K. Registre des Cancers de la Région du Grand  
Casablanca 2008-2012. 2016. Disponible sur:

<http://www.contrelecancer.ma/fr/documents/registre-des-cancers-de-la-region-du-grand-casab-3/>

20. Tazi MA, Er-Raki A, Benjaafar N. Cancer incidence in Rabat, Morocco: 2006–2008. *Ecancermedicalscience* [Internet]. 2013 [cité 9 août 2017];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3737118/>
21. McPherson K, Steel C, Dixon JM. ABC of breast diseases: breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ*. 2000;321(7261):624.
22. Merviel P, Jouvance O, Naepels P, Fauvet R, Cabry-Goubet R, Gagneur O, et al. Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein? *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2011;39(9):486–490.
23. Molinié F, Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Tretarre B. Épidémiologie du cancer du sein de la femme jeune 32es Journées de la SFSPM. Strasbg Novembre. 2010;
24. Khanfir A, Frikha M, Kallel F, Meziou M, Trabelsi K, Boudawara T, Mnif J, Daoud J. Le cancer du sein de la femme jeune dans le sud tunisien. *Cancer/radiothérapie*. 2006;10(8):565–571.
25. Ferlay J, Heanue M, Boyle P. *Cancer Incidence in Five Continents*. Vol. IX. IARC Scientific Publication, No. 160. Disponible sur: <http://ar.iiarjournals.org/content/29/11/29.11.7a.short>
26. Hunter DJ, Spiegelman D, Adami H-O, Van Den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA et al. Non-dietary factors as risk factors for breast cancer, and as effect modifiers of the association of fat intake and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control*. 1997;8(1):49–56.

27. Warner ET, Colditz GA, Palmer JR, Partridge AH, Rosner BA, Tamimi RM. Reproductive factors and risk of premenopausal breast cancer by age at diagnosis: are there differences before and after age 40? *Breast Cancer Res Treat.* 2013;142(1):165–175.

28. Boufettal H, Noun M, Samouh N.

Breast cancer in young patient in Morocco.

*Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* 2010;14(8):698–703.

29. Trentham–Dietz A, Sprague BL, Hampton JM, Miglioretti DL, Nelson HD, Titus LJ et al.

Modification of breast cancer risk according to age and menopausal status: a combined

analysis of five population–based case–control studies.

*Breast Cancer Res Treat.* 2014;145(1):165–175.

30. Laamiri FZ, Bouayad A, Hasswane N, Ahid S, Mrabet M, Amina B.

Risk Factors for Breast Cancer of Different Age Groups: Moroccan Data?

*Open J Obstet Gynecol.* 2015;5(02):79.

31. Cancer CGoHFIB:

Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta–analysis,

including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies.

*The lancet oncology* 2012, 13(11):1141–1151 – Google Scholar.

32. Ghilli M, Fustaino L, Russo ML, Colizzi L, Rossetti E, Camilleri V, Roncella M.

PR52 Breast cancer in young patients: report of the activity of 12 months in a dedicated breast cancer center in Italy. Biological, treatment-related and organizational aspects.

The Breast. 2014;23:S19.

33. BELHAFIANE MS, KHOUCHANI M.

Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 40 ans. Cancer 2015  
Disponible sur:

<http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-hm/FT/2015/these104-15.pdf>

34. Espié M, Hamy AS, Eskenazy S, Cuvier C, Giacchetti S.

Épidémiologie du cancer du sein.

EMC-Gynécologie 2012. 2012;7(4):1-17.

35. Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D, Ekblom A, Pavia M, Adami H-O.

Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth.

N Engl J Med. 1994;331(1):5-9.

36. Bruzzi P, Negri E, La Vecchia C, Decarli A, Palli D, Parazzini F, Del Turco MR.

Short term increase in risk of breast cancer after full term pregnancy. Bmj. 1988;297(6656):1096-1098.

37. Lerebours F, Espié M.

Le risque hormonal: sa place par rapport aux autres risques de cancer du sein Existe-t-il

un profil de risque en France? In Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire-SFSPM; 2004. Disponible sur:

[http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/338/sfspm\\_90\\_101.pdf?sequence=1](http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/338/sfspm_90_101.pdf?sequence=1)

38. Ewertz M, Duffy SW, Adami H-O, Kvåle G, Lund E, Meirik O, et al.

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

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

39. Layde PM, Webster LA, Baughman AL, Wingo PA, Rubin GL, Ory HW et al.

The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer.

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

40. MacMahon B.

Reproduction and cancer of the breast.

Cancer. 1993;71(10):3185-3188.

41. Trichopoulos D, Hsieh C-C, Macmahon B, LIn T-M, Lowe CR, Mirra AP, et al.

Age at any birth and breast cancer risk.

Int J Cancer. 1983;31(6):701-704.

42. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E.

Epidemiology of breast cancer.

Lancet Oncol. 2001;2(3):133-140.

43. Veljković M, Veljković S.

The risk of breast, cervical, endometrial and ovarian cancer in oral contraceptive users.

Med Pregl. 2010;63(9-10):657-661.

44. Cancer CG on HF in B, others.

Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on

53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54

epidemiological studies.

The Lancet. 1996;347(9017):1713-1727.

45. Colditz GA, Rosner B.

Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data

from the Nurses' Health Study.

Am J Epidemiol. 2000;152(10):950-964.

46. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, Rosner B, Holmes MD, Willett WC et al.  
Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer.  
Arch Intern Med. 2006;166(9):1027–1032.
47. Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ et al.  
A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer  
(Nurses' Health  
Study, United States).  
Cancer Causes Control. 1997;8(1):65–72.
48. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB.  
Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a  
meta-analysis.  
In: Mayo Clinic Proceedings [Internet]. Elsevier; 2006 p. 1290–1302. Disponible sur:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002561961161152X>
49. Beaber EF, Malone KE, Tang M-TC, Barlow WE, Porter PL, Daling JR, Li CI.  
Oral contraceptives and breast cancer risk overall and by molecular subtype  
among  
young women. Cancer Epidemiol Prev Biomark [Internet]. 2014 Disponible sur:  
<http://cebp.aacrjournals.org/content/early/2014/04/17/1055-9965.EPI-13-0944.short>
50. Lynch HT, Watson P, Conway T, Fitzsimmons ML, Lynch J.  
Breast cancer family history as a risk factor for early onset breast cancer.  
Breast Cancer Res Treat. 1988;11(3):263–267.

51. Benjaafar N, Abahssain H, Lalya I, Ismaili N, Razine R, Tazi MA, et al.

Breast cancer in moroccan young women: a retrospective study. 2010

Disponible sur:

<http://ao.um5s.ac.ma/xmlui/handle/123456789/315>

52. Reyna C, Lee MC.

Breast cancer in young women: special considerations in multidiscipline

J Multidiscip Healthc. 2014;7:419.

53. Guendouz H, Chetibi W, Abdelouahab A, Bendib A. Cancer du sein de la femme

de moins de 35 ans: étude rétrospective à propos de 612 cas. Société Fr Sénologie

Pathol Mammaire Lett Sénologue. 2011 52. Disponible sur:

<https://www.senologie.com/wp-content/uploads/2013/03/LS-juin-2011.pdf>

54. Kallel M, Elloumi F, Khabir A, Ghorbal L, Chaabouni S, Amouri H, et al. Breast

cancer in young women in southern Tunisia: Anatomical study and clinical

prognostic factors: About a series of 83 patients. Rep Pract Oncol Radiother.

2015;20(3):155-160.

55. Copson E, Eccles B, Maishman T, Gerty S, Stanton L, Cutress RI, et al.

Prospective observational study of breast cancer treatment outcomes for UK women

aged 18-40 years at diagnosis: the POSH study. J Natl Cancer Inst.

2013;105(13):978-988.

56. Chan A, Pintilie M, Vallis K, Girourd C, Goss P. Breast cancer in women  $\leq$  35 years: review of 1002 cases from a single institution. *Ann Oncol.* 2000;11(10):1255–1262.

57. Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ. The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. *The breast.* 2004;13(4):297–306.

58. Mintzer D, Glassburn J, Mason BA, Sataloff D. Breast cancer in the very young patient: a multidisciplinary case presentation. *The Oncologist.* 2002;7(6):547–554.

59. Bakkali H, Marchal C, Lesur–Schwander A, Verhaeghe J–L. Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins. *Cancer/Radiothérapie.* 2003;7(3):153–159.

60. Bouamama I, Bourhaleb Z, Moukhliissi M, Benchakroun N, Juhadi H, Tawfiq N, et al. Le cancer du sein chez la femme jeune: particularités épidémiologiques, génétiques, pathologiques, biologiques et thérapeutiques. *Cancer/Radiothérapie.* 2009;13(6):691.

61. Ahmed SB, Aloulou S, Bibi M, Landolsi A, Noura M, Fatma LB, et al. Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes: analyse d'une série hospitalière de 729 patientes. *Santé Publique.* 2002;14(3):231–241

62. Cabarrot E.

Histoire naturelle des cancers du sein. *Encycl Med Chir Gynécologie.* 2000;

63. Miller WR, Ellis IO, Sainsbury JR, Dixon JM. ABC of breast diseases. Prognostic factors. *BMJ*. 1994;309(6968):1573.
64. Institut de veille sanitaire/Institut national du cancer/Francim/Institut national de la santé et de la recherche médicale. Proj L'incidence Mortal Par Cancer En Fr En. 2010;
65. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer*. 1983;52(9):1551-1557.
66. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63(1):181-187.
67. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1992;22(3):207-219.
68. Kitchen PRB, Smith HJ, Henderson MA, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Coates A et al Tubular carcinoma of the breast: prognosis and response to adjuvant systemic therapy. *ANZ J Surg*. 2001;71(1):27-31.
69. Northridge ME, Rhoads GG, Wartenberg D, Koffman D. The importance of histologic type on breast cancer survival. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(3):283-290.
70. Vu-Nishino H, Tavassoli FA, Ahrens WA, Haffty BG. Clinicopathologic features and long-term outcome of patients with medullary breast carcinoma managed with

breast-conserving therapy (BCT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(4):1040-1047.

71. Louwman M, Ribot J, Roukema J. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;107(3).

72. Andry G, Suciú S, Pratola D, Sylvester R, Leclercq G, da Costa PM, et al. Relation between estrogen receptor concentration and clinical and histological factors: their relative prognostic importance after radical mastectomy for primary breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1989;25(2):319-329.

73. Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer.* 1955;8(4):776-778.

74. Ivkovic-Kapicl T, Knezevic-Usaj S, Djilas-Ivanovic D, Panjkovic M. Correlation of HER-2/neu protein overexpression with other prognostic and predictive factors in invasive ductal breast cancer. *In Vivo.* 2007;21(4):673-678.

75. Paik S, Bryant J, Park C, Fisher B, Tan-Chiu E, Hyams D, et al. erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1998;90(18):1361-1370.

76. Prati R, Apple SK, He J, Gornbein JA, Chang HR. Histopathologic Characteristics Predicting HER-2/neu Amplification in Breast Cancer. *Breast J.* 2005;11(6):433-439.

77. Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME, Sutherland D, Mak C, Sidlofsky S, Pritzker KP, et al. neu/erbB-2 amplification identifies a poor-prognosis group of women with

node negative breast cancer. Toronto Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol. 1998;16(4):1340-1349.

78. Kollias J, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW. Early-onset breast cancer-histopathological and prognostic considerations. Br J Cancer. 1997;75(9):1318.

79. Belaid A, Kanoun S, Kallel A, Ghorbel I, Azoury F, Heymann S, et al. Cancer du sein avec atteinte ganglionnaire axillaire. Cancer/radiothérapie. 2010;14:S136-S146.

80. Foo CS, Su D, Chong CK, Chng HC, Tay KH, Low SC, Tan SM. Breast cancer in young Asian women: study on survival. ANZ J Surg. 2005;75(7):566-572.

81. Bardou V-J, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM.

Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases.

J Clin Oncol. 2003;21(10):1973-1979.

82. BERTUCCI F, GONCALVES A, MARANINCHI D.

Implications thérapeutiques des progrès réalisés dans la biologie du cancer du sein:

Cancer du sein.

Rev Prat. 2004;54(8):865-870.

83. G Plu-Bureau PT, F Kuttenn.

Sein et hormones [Internet]. EM-Consulte. 2002 Disponible sur:  
<http://www.emconsulte.com/article/12132/sein-et-hormones>

84. Allemani C, Sant M, Berrino F, Aareleid T, Chaplain G, Coebergh JW, et al.

Prognostic value of morphology and hormone receptor status in breast cancer—a population-based study.

Br J Cancer. 2004;91(7):1263–1268.

85. Ferretti G, Felici A, Papaldo P, Fabi A, Cognetti F.

HER2/neu role in breast cancer: from a prognostic foe to a predictive friend.  
Curr Opin Obstet Gynecol. 2007;19(1):56–62.

86. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R et al.

Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer.

N Engl J Med. 2006;354(8):809–820.

87. MacGrogan G, Mathieu M-C, Poulet B, Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, Roger P, et

al. Recommandations du GEFPICS concernant la phase pré-analytique pour l'évaluation

de HER2 et des récepteurs hormonaux dans le cancer du sein: mise à jour 2014.

Annales de Pathologie. Elsevier; 2014. p. 366–372.

88. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update.

J Clin Oncol. 2013;31(31):3997–4013.

89. Bourgier C, Azria D.

Prise en charge multidisciplinaire du cancer du sein de stade précoce. Apport de la biologie. Médecine Nucl. 2010;34(1):27–31.

90. Cancer du sein – Compte rendu du cours supérieur francophone de | Moïse Namer |

Springer [Internet]. [cité 24 oct 2017]. Disponible sur:

[//www.springer.com/us/book/9782287714771](http://www.springer.com/us/book/9782287714771)

91. Lu X, Kang Y.

Organotropism of breast cancer metastasis.

J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2007;12(2-3):153.

92. Sant M.

Differences in stage and therapy for breast cancer across Europe.

Int J Cancer. 2001;93(6):894-901.

93. Gerber B, Seitz E, Müller H, Krause A, Reimer T, Kundt G, Friese K.

Perioperative screening for metastatic disease is not indicated in patients with primary

breast cancer and no clinical signs of tumor spread.

Breast Cancer Res Treat. 2003;82(1):29-37.

94. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A et al.

NCCN guidelines insights: breast cancer, version 1.2017. J Natl Compr Canc Netw.

2017;15(4):433-451.

95. Ghezzi P, Magnanini S, Rinaldini M, Berardi F, Di Biagio G, Testare F, et al.

Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer

patients: a multicenter randomized controlled trial.

Jama. 1994;271(20):1587-1592.

96. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V.

Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer: a randomized

trial.

JAMA-J Am Med Assoc-US Ed. 1994;271(20):1593-1597.

97. Rojas MP, Telaro E, Russo A, Fossati R, Confalonieri C, Liberati A.  
Follow-up strategies for women treated for early breast cancer.  
Cochrane Database Syst Rev. 2000;4(4).
98. Saglier J, Beuzeboc P, Pommeyrol A, Toledano A. Traitement locorégional dans Cancer du sein, Questions et réponses au quotidien.  
Paris, Elsevier Masson Ed; 2009.
99. Largillier R, Ferrero J-M, Doyen J, Barriere J, Namer M, Mari V, et al.  
Prognostic factors in 1038 women with metastatic breast cancer.  
Ann Oncol. 2008;19(12):2012-2019.
100. Van Poznak C, Somerfield MR, Bast RC, Cristofanilli M, Goetz MP, Gonzalez-Angulo AM,  
Use of biomarkers to guide decisions on systemic therapy for women with metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline.  
J Clin Oncol. 2015;33(24):2695-2704.
101. Jones EC, Chezmar JL, Nelson RC, Bernardino ME.  
The frequency and significance of small (less than or equal to 15 mm) hepatic lesions detected by CT.  
AJR Am J Roentgenol. 1992;158(3):535-539.

102. Khalil HI, Patterson SA, Panicek DM.

Hepatic lesions deemed too small to characterize at CT: prevalence and importance in women with breast cancer.

Radiology. 2005;235(3):872–878.

103. Rena O, Papalia E, Ruffini E, Filosso PL, Oliaro A, Maggi G, Casadio C. The role of surgery

in the management of solitary pulmonary nodule in breast cancer patients. Eur J Surg Oncol EJSO. 2007;33(5):546–550.

104. Elsayes KM, Ellis JH, Elkhoully T, Ream JM, Bowerson M, Khan A, Caoili EM.

Diagnostic yield of percutaneous image-guided tissue biopsy of focal hepatic lesions in cancer patients.

Cancer. 2011;117(17):4041–4048.

105. De Bazelaire C, Albiter M, de Kerviler É. Impact de l'imagerie sur le classement TNM: le

M. J Radiol Diagn Interv. 2017;98(1):50–60.

106. Lindström LS, Karlsson E, Wilking UM, Johansson U, Hartman J, Lidbrink EK, Hatschek T,

Skoog L, Bergh J. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juill 2012;30(21):2601-8.

107. Hoefnagel LD, Moelans CB, Meijer SL, van Slooten H-J, Wesseling P, Wesseling J, et al.

Prognostic value of estrogen receptor  $\alpha$  and progesterone receptor conversion in distant

breast cancer metastases. *Cancer*. 2012;118(20):4929-4935.

108. Dieci MV, Barbieri E, Piacentini F, Ficarra G, Bettelli S, Dominici M, Conte PF, Guarneri V.

Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: a single-institution analysis.

*Ann Oncol*. 2012;24(1):101-108.

109. Khan SA, Stewart AK, Morrow M.

Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer?

*Surgery*. 2002;132(4):620-627.

110. Ly BH, Nguyen NP, Vinh-Hung V, Rapiti E, Vlastos G.

Loco-regional treatment in metastatic breast cancer patients: is there a survival benefit?

Breast Cancer Res Treat. 2010;119(3):537-545.

111. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Sappino AP, et al.

Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic

breast cancer at diagnosis.

J Clin Oncol. 2006;24(18):2743-2749.

112. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA.

Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with

metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 SEER data.

Ann Surg Oncol. 2007;14(8):2187-2194.

113. Fields RC, Jeffe DB, Trinkaus K, Zhang Q, Arthur C, Aft R, et al.

Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival

in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis.

Ann Surg Oncol. déc 2007;14(12):3345-51.

114. Babiera GV, Rao R, Feng L, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Singletary SE et al.  
Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol.* juin 2006;13(6):776-82.
115. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM.  
Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg.* 2008;247(5):732-738.
116. Bafford AC, Burstein HJ, Barkley CR, Smith BL, Lipsitz S, Iglehart JD, et al.  
Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival.  
*Breast Cancer Res Treat.* 2009;115(1):7-12.
117. Shien T, Kinoshita T, Shimizu C, Hojo T, Taira N, Doihara H, et al.  
Primary tumor resection improves the survival of younger patients with metastatic breast cancer.  
*Oncol Rep.* 2009;21(3):827-832.
118. AMFROM.  
Guide des protocoles thérapeutiques en oncologie 3<sup>ème</sup> version. 2016.

119. Marty M, Cogne F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al.

Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group.

J Clin Oncol. 2005;23(19):4265-4274.

120. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al.

Trastuzumab and breast cancer.

N Engl J Med. 2001;2001(345):995-998.

121. Gasparini G, Gion M, Mariani L, Papaldo P, Crivellari D, Filippelli G, et al.

Randomized Phase II Trial of weekly paclitaxel alone versus trastuzumab plus weekly paclitaxel as first-line therapy of patients with Her-2 positive advanced breast cancer.

Breast Cancer Res Treat. 2007;101(3):355-365.

122. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, Belt R, Ilegbodu D, Loesch D, et al.

Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer.

J Clin Oncol. 2006;24(18):2786-2792.

123. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease.

J Clin Oncol. 1999;17(9):2639-2639.

124. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al.

Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2 overexpressing metastatic breast cancer.

J Clin Oncol. 2002;20(3):719-726.

125. Baselga J, Carbonell X, Castañeda-Soto N-J, Clemens M, Green M, Harvey Vet al.

Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule.

J Clin Oncol. 2005;23(10):2162-2171.

126. De Laurentiis M, Arpino G, Massarelli E, Ruggiero A, Carlomagno C, Ciardiello Fet al.

A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer.

Clin Cancer Res. 2005;11(13):4741-4748.

127. Agus DB, Gordon MS, Taylor C, Natale RB, Karlan B, Mendelson D et al.

Phase I clinical study of pertuzumab, a novel HER dimerization inhibitor, in patients with advanced cancer.

J Clin Oncol. 2005;23(11):2534-2543.

128. Yamamoto N, Yamada Y, Fujiwara Y, Yamada K, Fujisaka Y, Shimizu T, Tamura T.

Phase I and pharmacokinetic study of HER2-targeted rhuMAb 2C4 (Pertuzumab, RO4368451) in Japanese patients with solid tumors.

Jpn J Clin Oncol. 2009;39(4):260-266.

129. Attard G, Kitzen J, Blagden SP, Fong PC, Pronk LC, Zhi J, et al.

A phase Ib study of pertuzumab, a recombinant humanised antibody to HER2, and docetaxel in patients with advanced solid tumours.

Br J Cancer. 2007;97(10):1338-1343.

130. Albanell J, Montagut C, Jones ET, Pronk L, Mellado B, Beech J et al.

A phase I study of the safety and pharmacokinetics of the combination of pertuzumab (rhuMab 2C4) and capecitabine in patients with advanced solid tumors. Clin Cancer Res. 2008;14(9):2726-2731.

131. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte P, Miles Det al.

Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy.

J Clin Oncol. 2010;28(7):1138-1144.

132. Portera CC, Walshe JM, Rosing DR, Denduluri N, Berman AW, Vatas Uet al.

Cardiac toxicity and efficacy of trastuzumab combined with pertuzumab in patients with trastuzumab-insensitive human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer.

Clin Cancer Res. 2008;14(9):2710-2716.

133. Cortés J, Fumoleau P, Bianchi GV, Petrella TM, Gelmon K, Pivot Xet al.

Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer.

J Clin Oncol. 2012;30(14):1594-1600.

134. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H,et al.

Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer.

N Engl J Med. 2012;366(2):109-119.

135. Miles D, Baselga J, Amadori D, Sunpaweravong P, Semiglazov V, Knott A et al.

Abstract P5-18-01: Pertuzumab (P) in combination with trastuzumab (T) and docetaxel

(D) in elderly patients with HER2-positive metastatic breast cancer in the CLEOPATRA study.

AACR; 2012.

136. Datko FM, D'Andrea G, Dickler MN, Goldfarb SB, Theodoulou M, Lake D et al.

Comen EA. Phase II study of pertuzumab, trastuzumab, and weekly paclitaxel in patients

with HER2-overexpressing metastatic breast cancer (MBC).

American Society of Clinical Oncology; 2013.

137. Gomez HL, Doval DC, Chavez MA, Ang PC-S, Aziz Z, Nag S et al.

Efficacy and safety of lapatinib as first-line therapy for ErbB2-amplified locally advanced

or metastatic breast cancer.

J Clin Oncol. 2008;26(18):2999-3005.

138. Burstein HJ, Storniolo AM, Franco S, Forster J, Stein S, Rubin S, Salazar VM, Blackwell KL.

A phase II study of lapatinib monotherapy in chemotherapy-refractory HER2-positive and HER2-negative advanced or metastatic breast cancer.

Ann Oncol. 2008;19(6):1068-1074.

139. Toi M, Iwata H, Fujiwara Y, Ito Y, Nakamura S, Tokuda Y et al.

Lapatinib monotherapy in patients with relapsed, advanced, or metastatic breast cancer:

efficacy, safety, and biomarker results from Japanese patients phase II studies.

Br J Cancer. 2009;101(10):1676–1682.

140. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M et al.

Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with

ErbB2–positive, trastuzumab–refractory metastatic breast cancer.

J Clin Oncol. 2010;28(7):1124–1130.

141. Barok M, Tanner M, Köninki K, Isola J.

Trastuzumab–DM1 causes tumour growth inhibition by mitotic catastrophe in

trastuzumab–resistant breast cancer cells in vivo.

Breast Cancer Res. 2011;13(2):R46.

142. Phillips GDL, Li G, Dugger DL, Crocker LM, Parsons KL, Mai E, Blättler WA, Lambert JM,

Chari RV, Lutz RJ. Targeting HER2–positive breast cancer with trastuzumab–DM1, an

antibody–cytotoxic drug conjugate. Cancer Res. 2008;68(22):9280–9290.

143. Junttila TT, Li G, Parsons K, Phillips GL, Sliwkowski MX. Trastuzumab–DM1 (T–DM1)

retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of

lapatinib insensitive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;128(2):347–356.

144. Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, Bianchi GV, Lu J, Vinholes J, Guardino E, Song C, Tong B, Ng

V. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2–positive metastatic

breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(9):1157–1163.

145. Burris III HA, Rugo HS, Vukelja SJ, Vogel CL, Borson RA, Limentani S et al.

Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab–DM1 for the treatment of

human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)–positive breast cancer after prior HER2–directed therapy.

*J Clin Oncol.* 2010;29(4):398–405.

146. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2–positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1783–1791.

147. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2–positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(26):2733–2743.

148. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;112(3):533–543.

149. Montemurro F, Choa G, Faggiuolo R, Donadio M, Minischetti M, Durando A, et al. A phase II study of three-weekly docetaxel and weekly trastuzumab in HER2 overexpressing advanced breast cancer. *Oncology.* 2004;66(1):38–45.

150. Jones S, Holmes F, O’shaughnessy J, Blum J, Vukelaj S, McIntyre K et al. Extended follow-up and analysis by age of the US Oncology Adjuvant trial 9735: docetaxel/cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared to doxorubicin/cyclophosphamide and is well-tolerated in women 65 or older. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;106:S5.

151. Metro G, Sperduti I, Russillo M, Milella M, Cognetti F, Fabi A. Clinical utility of continuing trastuzumab beyond brain progression in HER-2-positive metastatic breast cancer. *The oncologist.* 2007;12(12):1467–1469.

152. Fabi A, Metro G, Ferretti G, Giannarelli D, Di Cosimo S, Papaldo P, et al. Do HER-2 positive metastatic breast cancer patients benefit from the use of trastuzumab beyond disease progression? A mono-institutional experience and systematic review of observational studies. *The Breast.* 2008;17(5):499–505.

153. Esteva FJ, Valero V, Booser D, Guerra LT, Murray JL, Puztai L et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2 overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(7):1800-1808.

154. Meden H, Beneke A, Hesse T, Novophashenny I, Wischnewsky M. Weekly intravenous recombinant humanized anti-P185HER2 monoclonal antibody (herceptin) plus docetaxel in patients with metastatic breast cancer: a pilot study. *Anticancer Res.* 2001;21(2B):1301-1305.

155. Sato N, Sano M, Tabei T, Asaga T, Ando J, Fujii H, et al. Combination docetaxel and trastuzumab treatment for patients with HER-2 overexpressing metastatic breast cancer: a multicenter, phase-II study. *Breast Cancer.* 2006;13(2):166-171.

156. Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, Tan L, Kaptain S, Bach A, et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol.* 2001;19(10):2587-2595.

157. Tedesco KL, Thor AD, Johnson DH, Shyr Y, Blum KA, Goldstein LJ, et al. Docetaxel combined with trastuzumab is an active regimen in HER-2 3+ overexpressing and fluorescent in situ hybridization-positive metastatic breast cancer: a multi institutional phase II trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(6):1071-1077.

158. Pegram MD, Slamon DJ. Combination therapy with trastuzumab (Herceptin) and cisplatin for chemoresistant metastatic breast cancer: evidence for receptor-enhanced chemosensitivity. *Seminars in oncology.* 1999. p. 89-95.

159. Pegram MD, Pienkowski T, Northfelt DW, Eiermann W, Patel R, Fumoleau P et al. Results of two open-label, multicenter phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(10):759-769.

160. Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, Pluschnig U, Rudas M, Mader RM, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3853-3858.

161. Schaller G, Fuchs I, Gonsch T, Weber J, Kleine-Tebbe A, Klare P, et al. Phase II Study of Capecitabine Plus Trastuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer Pretreated With Anthracyclines or Taxanes. *J Clin Oncol.* 2007;25(22):3246-3250.

162. Yamamoto D, Iwase S, Kitamura K, Odagiri H, Yamamoto C, Nagumo Y.

A phase II study of trastuzumab and capecitabine for patients with HER2-overexpressing

metastatic breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN) 00 Trial.

*Cancer Chemother Pharmacol.* 2008;61(3):509-514.

163. Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, Lambert-Falls R, Havlin K, Overmoyer B, et al.

Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic

breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor

markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm.

J Clin Oncol. 2003;21(15):2889-2895.

164. Jahanzeb M, Mortimer JE, Yunus F, Irwin DH, Speyer J, Koletsky AJ, et al.

Phase II trial of weekly vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy in patients with

HER2+ metastatic breast cancer.

The Oncologist. 2002;7(5):410-417.

165. Bartsch R, Wenzel C, Pluschnig U, Hussian D, Sevela U, Locker GJ, Mader R, Zielinski CC,

Steger GG. Oral vinorelbine alone or in combination with trastuzumab in advanced breast

cancer: results from a pilot trial.

Cancer Chemother Pharmacol. 2006;57(5):554-558.

166. Catania C, Medici M, Magni E, Munzone E, Cardinale D, Adamoli L, et al.

Optimizing clinical care of patients with metastatic breast cancer: a new oral vinorelbine plus trastuzumab combination.

Ann Oncol. 2007;18(12):1969-1975.

167. Chan A.

A review of the use of trastuzumab (Herceptin®) plus vinorelbine in metastatic breast cancer.

Ann Oncol. 2007;18(7):1152-1158.

168. Yardley DA, Greco FA, Porter LL, Burris HA, Phelps C, Webb C, et al.

First line treatment with weekly docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab in HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+ MBC): a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial.

J Clin Oncol. 2004;22(14\_suppl):643-643.

169. Bayo-Calero JL, Mayordomo JI, Sánchez-Rovira P, Pérez-Carrión R, Illaramendi JJ, García Bueno JM, et al.

A phase II study of weekly vinorelbine and trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer.

Clin Breast Cancer. 2008;8(3):264-268.

170. O'shaughnessy JA, Vukelja S, Marsland T, Kimmel G, Ratnam S, Pippin JE.

Phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy-pretreated patients with metastatic breast cancer.

Clin Breast Cancer. 2004;5(2):142-147.

171. Bartsch R, Wenzel C, Gampenrieder SP, Pluschnig U, Altorjai G, Rudas M, et al.

Trastuzumab and gemcitabine as salvage therapy in heavily pre-treated patients with metastatic breast cancer.

Cancer Chemother Pharmacol. 2008;62(5):903–910.

172. Loesch D, Asmar L, McIntyre K, Doane L, Monticelli M, Paul D, et al.

Phase II trial of gemcitabine/carboplatin (plus trastuzumab in HER2-positive disease) in patients with metastatic breast cancer.

Clin Breast Cancer. 2008;8(2):178–186.

173. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, Murphy M, Stewart SJ, Keefe D.

Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience.

J Clin Oncol. 2002;20(5):1215–1221.

174. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al.

New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors.

J Natl Cancer Inst. 2000;92(3):205–216.

175. Menu Y.

Évaluation de la réponse tumorale aux thérapeutiques ciblées par l'imagerie: critères standards ou ciblés?

Bull Cancer (Paris). 2007;94(6):231–239.

176. Fournier LS, Cuénod CA, Clément O, Siauve N, Frija G.

Imagerie de la réponse aux traitements en cancérologie.

J Radiol. 2007;88(6):829-843.