

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE ABOU BEK BELKAID DE TLEMCCEN
Faculté de Médecine

THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES

ESSAIS DE PHASE III DE DOXORUBICINE ET CYCLOPHOSPHAMIDE VERSUS
DOXORUBICINE
ET CYCLOPHOSPHAMIDE SUIVI DE PACLITAXEL EN SEQUENTIEL DANS LE
TRAITEMENT
ADJUVANT DU CANCER DU SEIN AVEC ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE

Soutenu le 15 octobre 2012

Dr. Ilham Lahfa-Merad
Maitre –Assistante en Oncologie Médicale

JURY

PROFESSEUR K. MEGUENNI	PRESIDENT DU JURY	FACULTÉ DE MÉDECINE DE TLEMCCEN
PROFESSEUR T. FILLALI	MEMBRE	FACULTE DE MEDECINE CONSTANTINE
PROFESSEUR C. ABI- AYAD	MEMBRE	FACULTÉ DE MÉDECINE DE TLEMCCEN
PROFESSEUR S. GHOMARI	MEMBRE	FACULTÉ DE MÉDECINE DE TLEMCCEN
PROFESSEUR Y. BELDJILALI	MEMBRE	FACULTE DE MEDECINE D'ORAN

DIRECTEUR DE THESE **PROFESSEUR L. DJELLAI**

Je dédie ce travail

À mes parents,

A mes sœurs et frères, pour leur soutien durant toutes ces années.

À mon mari qui m'a beaucoup aidé par sa gentillesse et sa compréhension,

À Mes enfants chéris qui ont eux aussi contribué à ce travail à leurs manières,

Je le dédie aussi à toute ma famille, et belle famille

Ainsi qu'à mes amies et collègues.

Sans oublier toutes mes patientes et patients.

A mon Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur L.Djellali

Vous êtes à l'origine de ce travail et vous avez guidé, il y a quelques années, mes premiers pas au service d'oncologie du CHU Oran.

L'occasion m'est donnée aujourd'hui de vous exprimer ma profonde gratitude et ma reconnaissance. Je vous remercie pour la disponibilité dont vous avez fait preuve pendant toute la réalisation de ce travail et je vous remercie aussi pour tout ce que vous avez fait pour l'oncologie en Algérie durant de longues décennies et jusqu'à ce jour et je vous salue pour votre courage et ténacité dans cette lutte acharnée contre le cancer.

Au Président de jury

Monsieur le Professeur K. Meguenni

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de ce jury et je vous en remercie. Votre rigueur scientifique et l'étendue de vos connaissances ne peuvent être qu'un modèle pour tous les jeunes médecins. Veuillez trouver dans ces lignes l'expression de ma respectueuse et profonde admiration.

Monsieur le Professeur Taha Fillali

Je suis honoré de vous compter comme membre de ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de ma gratitude.

Monsieur le Professeur Chakib Abi-Ayad

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Madame le Professeur Soumia Ghomari

Votre présence dans ce jury est un plaisir et un honneur en même temps car sans vous La réalisation de ce modeste travail aura été des plus difficiles, je vous remercie en tant que chef de service pour tout les efforts fournis pour la finalisation de ce travail et en tant que collègues pour tous les conseils prodigués.

Madame le Professeur Yamina Beldjillali

Je suis très sensible à votre participation au jury de cette thèse. Je vous prie de trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon admiration envers vos connaissances en sénologie. et je saisis l'occasion pour vous remercier de votre gentillesse et encadrement lors de mon passage au service d'oncologie du CHU Oran où je ne garde que de bons souvenirs de cette période.

Aux médecins qui m'ont fait découvrir et apprécier l'oncologie,

Pr Yamouni qui m'a beaucoup aidé dans la réalisation de ce travail par ses précieux conseils et remarques et par sa disponibilité malgré ses nombreuses tâches et donc je ne le remercierai jamais assez.

Pr Larbaoui avec qui j'ai travaillé pendant deux ans et qui étaient très fructueuses pour moi, j'ai apprécié son pragmatisme et sa franchise qu'il trouve en ces quelques mots l'expression de mes remerciements et mon respect.

Et tous mes collègues du service d'Oncologie du CHU Oran qui étaient tous très gentilles et m'ont acceptée parmi eux comme une sœur et m'ont soutenue pour la réalisation de ce Travail.

Dr Rekai,

Dr Merah ,

Pr Seghier,

Pr Berksi reguig,

Dr Zemmour,

Dr Rabah,

Et au surveillant médical M.Miloudi

A tous mes collègues de Tlemcen :

Dr Rostane,

Dr Chikh Dahou,

Dr Larhbali,

Dr Belhadj,

A mon équipe qui a contribué à l'élaboration de ce travail :

Dr Belbachir

Dr Miraoui,

Dr saidi,

Dr Aris,

Dr Hammou Tani,

Dr Ould Kaddour.

Aux médecins de toutes les autres unités :

Dr Korso-feciane, Dr Lasгаа, Dr Didi.

Dr Sedjelmaci, Dr Zeriouh, Dr bousequaia,

Dr Ougdi, Dr Saidi ,

Aux personnels para médical et à leurs tête .

Dahmani, . Bouguettaya et

Mme. Larbi

Ainsi qu'a toutes nos secrétaires médicales

Sans oublier Hayat et Fouzi

Mes vifs remerciements vont aussi au Dr Regagba qui m'a beaucoup aide dans la partie statistique et à l'équipe du service d'épidémiologie et à leur tête le Professeur Meguenni pour toute l'aide que j'ai reçue.

Je remercie aussi toute personne ayant contribué à la réalisation de ce travail de loin ou de près.

Table des matières

A. INTRODUCTION GENERALE	11
B. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	13
I. INTRODUCTION.....	13
II. HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU SEIN.....	13
III. EPIDEMIOLOGIE.....	15
III.1 Epidémiologie descriptive	15
III.2. Epidémiologie analytique	18
IV. DEPISTAGE.....	22
V. ANATOMIE PATHOLOGIQUE.....	23
V.1. Macroscopie.....	23
V.2. Le siège.....	23
V.3. Microscopie.....	23
V.5. Extension.....	32
VI. DIAGNOSTIC DU CANCER DU SEIN.....	32
VII. LE BILAN D'EXTENSION.....	39
VIII. CLASSIFICATIONS.....	41
IX. FACTEURS PRONOSTIQUES.....	41
X.II. Moyens thérapeutiques.....	48
X.II. 1. La chirurgie.....	48
X.II.2. Radiothérapie	51
X.II.3 Hormonothérapie	55
X.II.4. Chimiothérapie.....	59
X.II.5 Traitements symptomatiques ou non spécifiques.....	92
C. PRESENTATION DE L'ETUDE	94
II. RESULTATS.....	108
II. A RESULTATS DU PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE.....	109

II B. RESULTATS DE L'ASSOCIATION DOXORUBICINE ET CYCLOPHOSPHAMIDE SUIVI DE PACLITAXEL VERSUS DOXORUBICINE ET CYCLOPHOSPHAMIDE.....	122
1- Caractéristiques des patientes.....	123
2.- Exposition aux traitements.....	123
3. Evaluation de l'activité thérapeutique.....	124
4. Analyse de la survie.....	124
D. DISCUSSION	187
I- Le profil épidémiologique.....	188
I.1- Les caractéristiques épidémiologiques descriptives.....	188
I.2- Les caractéristiques épidémiologiques analytiques.....	188
II Les facteurs cliniques.....	189
III Les facteurs anatomopathologiques.....	189
IV. Discussion sur l'ajout du paclitaxel à la doxorubicine et cyclophosphamide en comparaison de la doxorubicine et cyclophosphamide seul.....	191
IV.1 L'exposition au traitement.....	191
IV.2 Efficacité du protocole AC-P par rapport au protocole AC.....	191
IV.3 Toxicité de deux protocoles.....	198
E. CONCLUSION	200
F. BIBLIOGRAPHIE	202
G. ANNEXES	233

Index des tableaux

<i>N°</i>	<i>Titre du tableau</i>	<i>Page n°</i>
1	Principaux facteurs de risques avec leur risque relatifs	25
2	Grading histopronostique de SBR modifiée par Elston et Ellis	27
3	Survie a 5 ans en pourcentages en fonction de la taille tumorale et de l'envahissement ganglionnaire	43
4	Corrélation entre le nombre de ganglions envahis et la survie	47
5	Principaux essais comparant les taux de réponse dans les différentes chirurgies	50
6	Mastectomie radicale versus mastectomie simple et irradiation	52
7	Etudes comparatives : chirurgie conservatrice seule contre chirurgie conservatrice suivie d'une radiothérapie dans les carcinomes du sein localisés.	54
8	Réponse aux traitements antihormonaux en phase métastatique selon le taux d'expression des récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone	56
9	Résultats actualisés des essais d'inhibiteurs d'aromatase en situation adjuvante	58
10	Taux de réponse des drogues en mono chimiothérapie	65
11	Résultats des études de phase II perfusion de 3 heures du paclitaxel	68
12	Résultats des études phases III du Paclitaxel après échec des Anthracyclines	69
13	Essais phase III du nab-paclitaxel en 1ère ligne métastatique dans le cancer du sein	70
14	Essais randomisés en phase métastatique avec le bévacizumab.	73
15	Etudes de phase III comparant les taxanes en mono chimiothérapie a une poly chimiothérapie sans anthracyclines	76
16	Etudes randomisées de l'association anthracyclines-taxanes versus polychimiothérapie a base d'anthracyclines en 1 ^{er} lignes métastatiques	77
17	Etude de phase III associant taxanes a la gemcitabine ou capecitabine après échec aux anthracyclines	77
18	Etude phase II des associations trastuzumab chimiothérapie	78
19	Taux de réponses des principales combinaisons Trastuzumab chimiothérapie	79
20	Essais de chimiothérapie néoadjuvante phase II comportant une anthracyclines	81
21	Essais randomisés comparant chimiothérapie néo adjuvante a la chimiothérapie adjuvante	82
22	Essais Phase III comparant taxanes + anthracyclines en concomitant ou en séquentiel versus Anthracyclines dans la chimiothérapie néoadjuvante du cancer du sein.	83
23	Essais randomisés étudiant l'intérêt d'une poly chimiothérapie avec anthracycline	86
24	Principaux essais Phase III de taxanes en adjuvant	88
25	Essais phase III seconde génération des taxanes dans le traitement adjuvant du cancer	90

	du sein	
26	Les études adjuvantes associant trastuzumab aux taxanes	91
27	Les différentes variables étudiées	104
28	Répartition des patientes selon la prise de contraception oestroprogestative	114
29	Répartition en fonction du T et du N	115
30	Répartition en fonction de la stadification	116
31	Répartition des patientes selon le siège au niveau du sein	117
32	Répartition selon le degré d'envahissement ganglionnaire	118
33	Répartition selon le type histologique	118
34	Répartition selon le grade histologique	119
35	Répartition selon les récepteurs hormonaux	119
36	Répartition selon le statut HER 2	120
37	Répartition des patientes selon le profil moléculaire	120
38	Répartition des patientes selon le traitement reçu	121
39	Caractéristiques des patientes selon les deux protocoles	123
40	Pourcentage de survie des patientes	125
41	Pourcentage des patientes sans récurrence selon l'envahissement ganglionnaire	128
42	Pourcentage des patientes sans récurrence selon la taille tumorale	130
43	Pourcentage des patientes sans récurrence selon le statut ménopausique	133
44	Pourcentage des patientes sans récurrence selon l'âge	134
45	Pourcentage des patientes sans récurrence selon le grade histologique	136
46	Pourcentage des patientes sans récurrence selon les récepteurs hormonaux	138
47	Pourcentage des patientes sans récurrence selon les récepteurs à l'oestrogène	140
48	Pourcentage des patientes sans récurrence selon les récepteurs à la progestérone	142
49	Pourcentage des patientes sans récurrence selon le statut HER 2	143
50	Pourcentage des patientes sans récurrence selon la classification moléculaire	145
51	Pourcentage des patientes vivantes selon le délai de traitement	148
52	Pourcentage des patientes vivantes selon le traitement par hormonothérapie	151
53	Pourcentage des patientes vivantes selon le traitement par radiothérapie	152
54	Pourcentage des patientes vivantes selon les antécédents de néoplasie familiale	153
55	Pourcentage des patientes vivantes	155
56	Pourcentage des patientes vivantes selon l'envahissement ganglionnaire	156
57	Pourcentage des patientes vivantes selon l'âge	158
58	Pourcentage des patientes vivantes selon l'activité génitale	160
59	Pourcentage des patientes vivantes selon la taille tumorale	161
60	Pourcentage des patientes vivantes selon le grade histologique	163
61	Pourcentage des patientes vivantes selon les récepteurs hormonaux:	165
62	Pourcentage des patientes vivantes selon les récepteurs à l'oestrogène	167

63	Pourcentage des patientes vivantes selon les récepteurs à la progestérone	168
64	Pourcentage des patientes vivantes selon le statut HER 2	169
65	Pourcentage des patientes vivantes selon la classification moléculaire	170
66	Pourcentage des patientes vivantes selon le délai de traitement	172
67	Pourcentage des patientes vivantes selon le traitement par hormonothérapie	174
68	Pourcentage des patientes vivantes selon le traitement par Radiothérapie	175
69	Pourcentage des patientes vivantes selon les antécédents de néoplasie familiale	177
70	Pourcentage des patientes vivantes selon la récurrence	178
71	Résultats de la régression logistique des facteurs influençant la récurrence	180
72	Résultats de l'analyse du modèle Cox des facteurs influençant la récurrence	180
73	Tableau récapitulatif des facteurs pronostiques en uni et multivariée concernant la récurrence	181
74	Résultats de la régression logistique des facteurs influençant le décès	182
75	Résultats de l'analyse par le modèle de Cox des facteurs influençant le décès	182
76	Différence de risque entre le protocole AC-P et le protocole AC	182
77	Comparaison des toxicités hématologiques des deux protocoles	183
78	Comparaison des toxicités digestives des deux protocoles	183
79	Comparaison des toxicités autres qu'hématologiques et digestive	184
80	Principaux essais cliniques utilisant le paclitaxel en situation adjuvante	197

Index des figures

<i>N°</i>	<i>Titre de la figure</i>	<i>Page n°</i>
<i>Figure</i>		
1	Tendance du taux d'incidence du cancer pendant 5 ans à Tlemcen de 2006- 2010	16
2	Répartitions des fréquences selon la localisation la plus fréquente chez la femme sauf C44 à Tlemcen	16
3	Taux d'incidence spécifique par tranche d'âge du cancer du sein Registre du cancer de Tlemcen 2006- 2010	17
4	Opacité spiculée avec prolongement rameux	35
5	Aspect de carcinome à la mammographie et à l'IRM	36
6	Nouvelles cibles thérapeutiques qui sont en cours de développement dans le cancer du sein	75
7	Méta analyse de l'EBCTCG montrant qu'une polychimiothérapie a base d' anthracyclines versus CMF améliore significativement la survie des patientes avec envahissement ganglionnaire	85
8	Méta analyse de l'EBCTCG montrant qu'il n'y avait aucune différence en survie entre CMF (6 cures) et AC (4 cures)	86
9	Répartition des patientes par tranche d'âge	109
10	Répartition des patientes selon leur lieu de résidence	110
11	Répartition des patientes selon leur niveau d'instruction	110
12	Répartition des patientes selon leur profession	111
13	Répartition des patientes selon leur statut matrimonial	111
14	Répartition des patientes selon la date de leur 1er ménarchie	112
15	Répartition des patientes selon leur statut ménopausique.	113
16	Répartition des patientes selon la parité	113
17	Répartition des patientes selon le motif de consultation	115
18	Répartition des patientes selon la localisation au niveau du sein	117
19	Comparaisons des courbes de survie sans récurrence globale	126
20	Courbe de survie sans récurrence selon l'envahissement ganglionnaire de 0 à 3 ganglions envahis	128
21	Courbe de survie sans récurrence selon l'envahissement ganglionnaire de 4 à 9 ganglions envahis	129
22	Courbe de survie sans récurrence selon l'envahissement ganglionnaire de 4 à 9 ganglions envahis	129
23	Courbe de survie sans récurrence selon la taille tumorale de 0 à 2 cm	131
24	Courbe de survie sans récurrence selon la taille tumorale de 2 à 5 cm	131
25	Courbe de survie sans récurrence selon la taille tumorale $d > 5$ cm	132
26	Courbe de survie sans récurrence selon le statut de ménopause	133

27	Courbe de survie sans récurrence des patientes en activité génitale	134
28	Comparaison de Courbe de survie sans récurrence selon l'âge de plus de 45 ans	135
29	Comparaison de Courbe de survie sans récurrence selon l'âge des moins de 45 ans	135
30	Comparaison de Courbe de survie sans récurrence selon le grade histologique II	137
31	Courbe de survie sans récurrence selon le grade histologique III	138
32	Comparaison de Courbe de survie sans récurrence selon les récepteurs hormonaux positifs	139
33	Comparaison de Courbe de survie sans récurrence selon les récepteurs hormonaux négatifs	139
34	Comparaison de Courbe de survie sans récurrence selon les récepteurs à l'oestrogène positifs	141
35	Comparaison de Courbe de survie sans récurrence selon les récepteurs à la progestérone positifs	142
36	Comparaison de Courbe de survie sans récurrence selon le statut HER 2 Positif	143
37	Comparaison de Courbe de survie sans récurrence selon le statut HER 2 Négatif	144
38	Comparaisons de courbe de survie selon le profil luminal A	145
39	Comparaisons de courbe de survie selon le profil luminal B	146
40	Comparaisons de courbe de survie selon le profil Basal Like	146
41	Comparaisons de courbe de survie sans récurrence selon le profil HER 2 enrichi	147
42	Comparaisons de courbe de survie selon le délai thérapeutique < 30 jours	148
43	Comparaisons de courbe de survie selon le délai thérapeutique 30 – 60 jours	148
44	Comparaisons de courbe de survie selon le délai thérapeutique > 60 jours	149
45	Comparaisons de courbe de survie selon le traitement par hormonothérapie faite	150
46	Comparaisons de courbe de survie selon le traitement par hormonothérapie non faite	150
47	Comparaisons de courbe de survie selon le traitement par Radiothérapie faite	152
48	Comparaisons de courbe de survie selon le traitement par Radiothérapie non faite	152
49	Comparaisons de courbe de survie selon les antécédents de néoplasie familiale absents	154
50	Comparaisons de courbe de survie selon les antécédents de néoplasie familiale présents	154
51	Comparaisons des courbes de survie globale	156
52	Comparaisons des courbes de survie globale selon l'envahissement ganglionnaire de 0 à 3 ganglions envahis	157
53	Comparaisons des courbes de survie globale selon l'envahissement ganglionnaire de 4 à 9 ganglions envahis	157
54	Comparaisons des courbes de survie globale selon l'envahissement ganglionnaire > 10 ganglions envahis	158
55	Comparaisons des courbes de survie globale selon l'âge < 45 ans	159
56	Comparaisons des courbes de survie globale selon l'âge > 45 ans	159
57	Comparaisons des courbes de survie globale selon l'activité génitale présente	160
58	Comparaisons des courbes de survie globale selon la ménopause	161
59	Comparaisons des courbes de survie globale selon la taille tumorale de 0 à 2 cm	162
60	Comparaisons des courbes de survie globale selon la taille tumorale de 2 à 5 cm	162

61	Comparaisons des courbes de survie globale selon la taille tumorale > 5 cm	163
62	Comparaisons des courbes de survie globale selon le grade histologique II	164
63	Comparaisons des courbes de survie globale selon le grade histologique III	164
64	Comparaisons des courbes de survie globale selon les récepteurs hormonaux négatifs	165
65	Comparaisons des courbes de survie globale selon les récepteurs hormonaux positifs	166
66	Comparaisons des courbes de survie globale selon les récepteurs à l'œstrogène positifs	167
67	Comparaisons des courbes de survie globale selon les récepteurs à la progésterone positifs	168
68	Comparaisons des courbes de survie globale selon le statut HER positif	169
69	Comparaisons des courbes de survie globale selon le statut HER négatif	170
70	Comparaisons des courbes de survie globale selon le statut luminal A	171
71	Comparaisons des courbes de survie globale selon le statut triple négatif	171
72	Comparaisons des courbes de survie globale selon le statut HER 2 enrichi	172
73	Comparaisons des courbes de survie globale selon le délai de traitement < 30 j	173
74	Comparaisons des courbes de survie globale selon le délai de traitement entre 30 et 60 j	173
75	Comparaisons des courbes de survie globale selon le traitement par hormonothérapie faite	174
76	Comparaisons des courbes de survie globale selon le traitement par hormonothérapie non faite	175
77	Comparaisons des courbes de survie globale selon le traitement par radiothérapie faite	176
78	Comparaisons des courbes de survie globale selon le traitement par radiothérapie non faite	176
79	Comparaisons des courbes de survie globale selon les antécédents de néoplasie familiale	177
80	Comparaisons des courbes de survie globale selon l'absence d'antécédents de néoplasie familiale	178
81	Comparaison des courbes de survie globale selon la récurrence	179

Liste des abréviations

AC : Adriamycine, Cyclophosphamide,

ACE : l'antigène carcino embryonnaire

AC-P: Adriamycine, Cyclophosphamide, Paclitaxel

ACR: American collège of radiology

l'AJCC/UICC : American join comitte of cancer, union internationale contre le cancer

AMM : autorisation de mise sur le marché

AVCF: doxorubicine; vincristine; cyclophosphamide, 5 fluorouracile

BRCA1 : breast cancer 1

CCIS : Carcinome canalaire in situ [intraconalaire)

CLIS : Carcinome lobulaire in situ

CISH. L'hybridation in situ colorimétrique

CMF :cyclophosphamide, methotrexate, 5 fluorouracile

EBCTG :early breast cancer trialist group

FDA : food and drug administration

FEC: 5 fluorouracile ;epirubicine, cyclophosphamide

FISH L'hybridation fluorescente in situ

HER :human epidermal receptor

IA :inhibiteur de l'aromatase

IHC : immunohistochimie

IRM : l'imagerie par résonance magnétique

[N+) : ganglions envahis au curage axillaire

[N-) : ganglions non envahis au curage axillaire

OMS organisation mondiale de la santé

PF : Melphalan,5 fluorouracile

PFA Melphalan 5 fluorouracile,adriblastine

PFAT : Melphalan,5 fluorouracile,adriblastine,Tamoxifene

PFT : Melphalan,5 fluorouracile, Tamoxifene

RO : Récepteurs a l'œstrogène

RP : Récepteurs a la progestérone

SBR : Scarf Bloom,Richardson

SOR :standard option recommandation

SSR : Survie sans récidence

SG : Survie globale,

TEP : La tomographie par émission de positrons

TTP : temps jusqu'à progression

A. INTRODUCTION GENERALE

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent dans les pays développés et en voie de développement avec une estimation à 1.38 million de nouveau cas diagnostiqués en 2008 et il reste la première cause de mortalité féminine dans le monde^[1].

Les données des registres Algérien rejoignent les données mondiales avec une incidence de 25 - 30 / 100 000.^[2-8] C'est le cancer le plus meurtrier de la femme Algérienne.

Son histoire naturelle est la plus étudiée au monde et il en est ressorti une indication de dépistage qui a permis dans les pays développés de faire regresser le taux de mortalité, ceci étant aussi associé à l'amélioration des traitements proposés. Son diagnostic repose toujours sur le triptyque histo-radio-clinique et sa prise en charge doit absolument être multidisciplinaire. Il n'y a pas de cancer humain dont l'expression clinique soit aussi variable et l'évolution aussi imprévisible que celle des cancers du sein. L'événement le plus important est la survenue des métastases qui signe la dissémination à distance et compromet gravement le pronostic vital.^[9, 10]

Plus de 75% des tumeurs du sein sont diagnostiqués précocement et sont opérables, la chirurgie est la pierre angulaire du cancer du sein qui sera suivi de traitements adjuvants systémiques (chimiothérapie, hormonothérapie traitement biologiques) et locorégionaux (radiothérapie)^[11].

Approximativement 80% des patientes traitées à un stade précoce ont un envahissement ganglionnaire et voient leur maladie évoluer inexorablement vers le stade métastatique. La plupart des rechutes surviennent dans les 5 premières années^[11]. Durant ces 30 dernières années le domaine de la chimiothérapie a beaucoup évolué depuis l'introduction du CMF puis l'ajout de nouvelles drogues (Anthracyclines, Taxanes) et avec l'apparition de nouveaux concepts sur la dose (dose intensité et dose dense) et sur les schémas d'administration (concomittant ou séquentiel)

La chimiothérapie adjuvante introduite dès les années 1970 dans le but d'éradiquer les micrométastases a nettement amélioré la survie sans récurrence et la survie globale des patientes ménopausées ou non, le CMF utilisé comme polychimiothérapie chez les femmes avec atteintes ganglionnaires a amélioré les taux de survie sans rechute et les taux de survie globale de 10% et de 6% respectivement^[12], puis avec l'avènement des anthracyclines ce taux a été encore amélioré par rapport au CMF avec un gain de 5 % et de 3 à 5% en valeur absolue sur la survie sans récurrence et la survie globale respectivement^[13].

La découverte des taxanes depuis les années 1990 et leurs utilisations a donné de grands espoirs pour les femmes avec cancer du sein, l'ajout des taxanes que ce soit en séquentiel ou en concomitant aux protocoles à base d'anthracyclines a montré une réduction du risque de rechute et de décès de 5 % et de 3 % respectivement comme cela a été démontré dans une récente méta-analyse de 13 études^[14]. Paclitaxel et docetaxel ont été utilisés d'abord en situation métastatique avec des taux de réponse objective très intéressants (29-63% ;47-65%) ce qui motiva leurs utilisation en situation adjuvante et notamment pour les tumeurs avec facteurs de mauvais pronostic ; le plus puissant reste l'envahissement ganglionnaire qui est un facteur pronostique indépendant^[5],Cependant, cette survie varie également en fonction de l'âge des patiente et plusieurs études ont démontré le pronostic plus péjoratif du cancer du sein chez la femme jeune, (en analyse multivariée)^[370- 373].De fait, le cancer du sein est la principale cause de mortalité par cancer chez la femme de 15 à 35 ans ⁽¹⁾.

En Algérie les cancers du sein sont encore diagnostiqués à des stades assez avancés du fait de l'absence de dépistage et du manque d'information de la population féminine De plus en plus de femme Algériennes font un cancer à un âge plus jeune ce qui en fait un groupe à haut risque.(âge plus jeune de 10 ans par rapport à la population occidentale selon les différents registres Algériens^[16)(2)(3)(21]) et sont donc sujettes à faire des récives loco-régionales où à distance ce qui diminue leur survie et va engendrer un coût plus important pour la société puisque ces patientes devront recevoir plusieurs lignes de chimiothérapies en situation métastatique. Ne devrait on pas proposer à ces patientes une chimiothérapie plus intense tout en respectant une bonne qualité de vie ? Ceci est possible grâce à l'utilisation de chimiothérapie contenant des drogues sans résistance croisés administrés de façon séquentielle, il a été prouvé que la toxicité est moindre que pour la chimiothérapie concomitante assurant ainsi une bonne qualité de vie à ces patientes associé à une bonne efficacité.

C'est dans cette vision que s'inscrit ce travail de thèse qui va étudier le profil épidémiologique de notre population d'étude et à pour objectif d'évaluer ce protocole et s'il y a bénéfice thérapeutique ou non à l'ajout du paclitaxel en séquentiel au protocole AC 60 chez des femmes avec tumeurs du sein stade II et III avec envahissement ganglionnaire (et plus particulièrement chez les jeunes femmes Algériennes).

B. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I. INTRODUCTION

Les seins sont les glandes lactaires dont la présence est constante chez les mammifères et qui sont sous la dépendance des organes reproducteurs^[16]. Ils jouent un rôle important dans la représentation de la féminité. De la puberté à la ménopause où leur forme, leur volume et leur structure évoluent, les seins sont investis d'une valeur symbolique et affective forte. Plusieurs facteurs (hormonal, génétique environnemental etc.) semblent être incriminés dans la genèse du cancer du sein.

Considérant que l'incidence du cancer du sein a doublé durant les vingt dernières années, cette maladie constitue un problème de santé publique majeur, d'où la nécessité d'accorder de l'importance au dépistage, au diagnostic et au traitement de la maladie.

II. HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU SEIN

Il n'y a pas de cancer humain dont l'expression clinique soit aussi variable et l'évolution aussi imprévisible que celle du cancer du sein. L'événement le plus important est la survenue des métastases qui signe la dissémination à distance et compromet gravement le pronostic vital^[9,10]. Le cancer est une maladie du génome, il induit des troubles de la division et de la différenciation terminale des cellules, avec le développement de la biologie moléculaire un certain nombre de gènes impliqués dans le processus cancéreux ont été identifiés.

II.1 Evolution naturelle du cancer du sein

Le cancer du sein se développe à partir de l'épithélium du canal galactophore terminal précédent le lobule ou unité ductolobulaire. Le cancer du sein peut apparaître après une évolution latente pendant laquelle il est indétectable (phase préclinique) et qui peut durer de 5 à 10 ans, les cellules deviennent malignes lorsque certains de leurs gènes qui contrôlent leurs activités sont altérés et que ceux-ci transmis aux cellules filles entraînent une série de dérèglement en chaîne. L'importante hétérogénéité cellulaire est caractéristique des cancers du sein: elle explique les nombreuses possibilités d'évolution.

De nombreux arguments fondés sur des études cliniques, épidémiologiques et expérimentales indiquent que les lésions initiales génomiques somatiques (initiation tumorale) peuvent être due à l'action des agents physiques ou chimiques mais aucun agent viral n'a été mis en cause avec certitude ; la promotion peut intervenir après un temps très long et on pense que les

mêmes facteurs qui facilitent la promotion contribuent à entretenir la progression et l'extension tumorale, c'est la que facteurs de croissances et hormones normaux jouent un rôle de régulation ou de stimulation de la prolifération avant ou après l'événement carcinogénique^[17].

Le franchissement de la membrane basale est l'étape essentielle qui caractérise les cancers invasifs, au stade in situ véritable le risque métastatique est absent, dans cette étape les cellules cancéreuses créent une néo vascularisation et par la suite vont acquérir les modifications génétiques nécessaires à l'extension du cancer.

Aspects biologiques et moléculaire de la cancérogénèse mammaire :

Les progrès de la biologie moléculaire ont permis de préciser les altérations géniques observés dans les cancers du sein et dans leurs précurseurs histologiques, les anomalies génétiques les plus fréquemment observées sont soit des amplifications géniques soit des délétions géniques ou perte de un ou plusieurs gènes contigus. Schématiquement les mutations sont de deux types : une activation de proto oncogènes avec gènes mutés dénommés oncogènes et une destruction ou inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs ou anti oncogènes.

Oncogènes du cancer du sein

- Gène c-erB-2 ou HER-2 ou neu : situé sur le chromosome 17(17q21) il code pour un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase intrinsèque qui est un membre de la famille des EGF, la surexpression de ce gène se traduit par une augmentation du nombre de copies au delà de deux normales, son activation est un signe de mauvais pronostic^[18-20].
- Oncogène c-erB- 1
- Oncogène ras
- Famille myc
- Oncogène CYC D-1(FGF fibroblast growth factor)

Gènes suppresseurs de tumeurs

- Gène de la p 53 agit avec deux mécanismes, son hyper expression est un indice de mauvais pronostic et d'agressivité tumorale. ^[21] le gène p53 est corrélé avec la surexpression de l'oncogène HER2, et avec l'absence de récepteurs hormonaux. ^[22]
- Gène RB 1 ⁽⁴⁾

Gènes de prédispositions familiales

- Gène BRCA 1 située sur le chromosome 17(17q 21) appartient à la famille des gènes suppresseurs de tumeurs (cancer familial ou syndrome cancer sein ovaire) ^[24].
- Gène BRCA 2^[25]
- Gène TP 53
- Gène de l'ataxie télangiectasie (ATM) ^[26]

Facteurs de croissances ^[27]

- Facteur TGF α (transforming growth factor)
- Facteur TGF β
- Facteur IGF 1(insulin like growth factor)
- Facteur FGF (fibroblast growth factor)

Comprendre l'histoire naturelle des cancers du sein est fondamental pour : essayer de comprendre les causes du cancer, prévenir la survenue du cancer, en détecter les formes précoces, définir un bilan d'extension conduisant à une stadification TNM, définir une stratégie thérapeutique (choix/combinaison des traitements) et enfin estimer un pronostic

III.EPIDEMIOLOGIE

III.1 Epidémiologie descriptive.

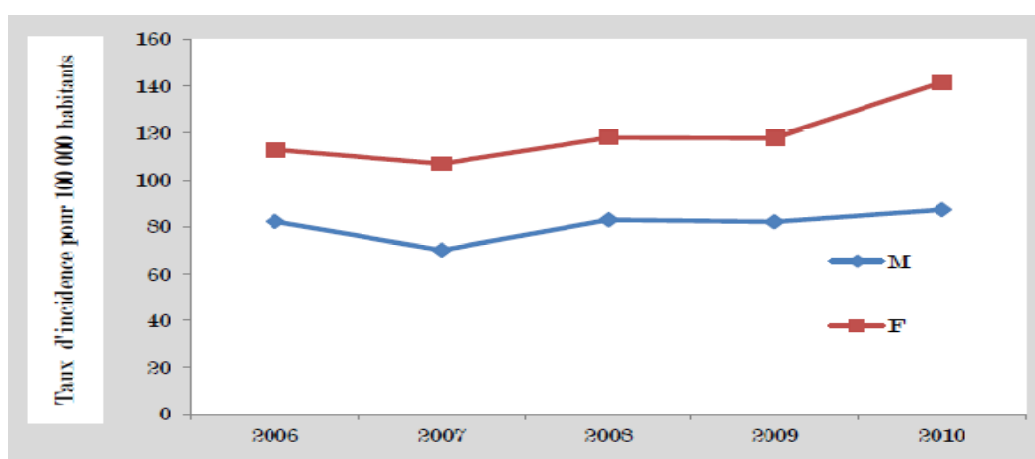
III.1.1 Incidence.

L'incidence du cancer du sein est en augmentation quelque soit le pays où il sera diagnostiqué avec 1.38 million de nouveaux cas par an dans le monde^[1]. Il est le premier cancer chez la femme.son incidence est variable d'un pays à l'autre selon son appartenance au groupe développé ou en voie de développement avec 690.000 nouveau cas pour chaque groupe.

Son incidence varie de 19.3 pour 100.000 femme dans l'Afrique de l'est à 89.7 pou 100.000 femmes pour l'Europe de l'ouest, et > 80 pour 100.000 dans les pays développés du monde à l'exception du Japon, et < 40 pour 100.000 dans la plupart des pays en voie de développement^[28]. Pour la France son incidence est de 99.7 pour 100.000. Cette incidence est en nette augmentation, avec plus de 2,4% durant les vingt dernières années, avec une nette amélioration de la survie pour la même période^[28], pour les USA 207 090 nouveau cas de cancer du sein sont diagnostiqués en 2010 son incidence est de 105 pour 100.000 femme par an en 2010, il représente 28% de tous les cancers^[29].

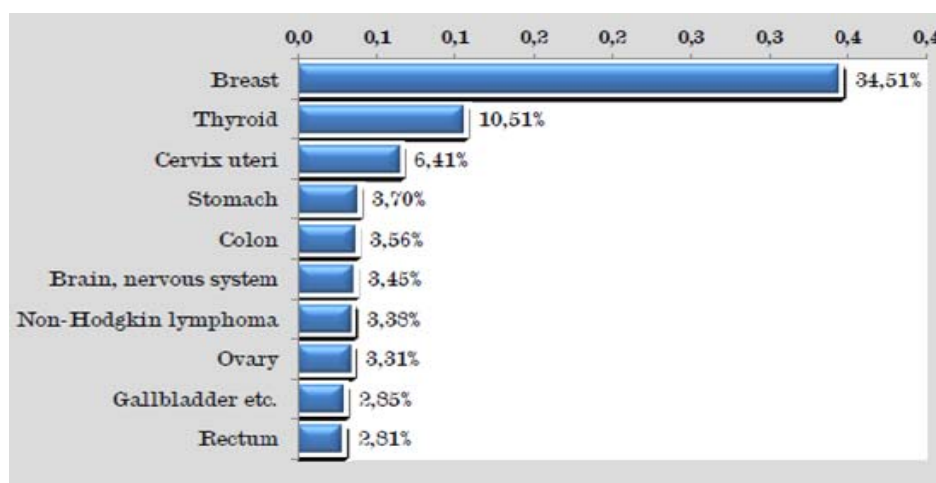
Pour l'Algérie le cancer du sein occupe la première place des cancers chez la femme. La prévalence du cancer du sein sur 5 ans est de 15 160 de 2003 à 2008 avec un taux d'incidence de 28.8 pour 100.000 femme le nombre de nouveau cas est estimé à 4170 ^[28], alors que l'enquête national du comité cancer 2005 a annoncé 6000 cas ^[30] et 9000 cas de cancer du sein dont l'âge moyen est de 45 ans ont été détectés au courant de l'année 2009. ⁽⁵⁾ Dans les 3 principaux registres Algériens. L'incidence standardisé selon l'âge est de 21,6, 17,03 et 34,49 pour 105 femmes pour les registres d'Alger, Sétif et Oran, respectivement ^[32].

Figure 1. Tendence du taux d'incidence du cancer pendant 5 ans de 2006- 2010



Les résultats des registres du cancer du sein en Algérie montrent que la fréquence du cancer du sein à Oran, est de 41,1% pour l'ensemble des cancers et celui de Sétif indique un taux d'incidence standardisé de 15.6 /100 000 habitants ^[2-4]. A Tlemcen le cancer du sein est le premier cancer féminin avec une fréquence de 20,8% et avec une tendance à l'augmentation de 2006 à 2010 comme l'indique les figures 1 et 2 ^[8].

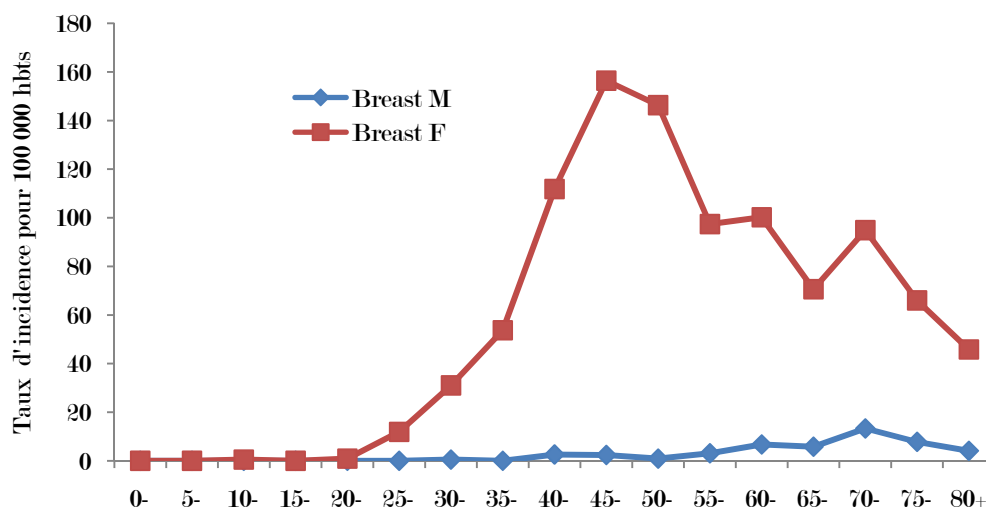
Figure 2. Répartition de fréquence selon la localisation chez la femme sauf C44*



C44 : autres cancers de la peau que mélanome selon la CIM-O 3

Le taux d'incidence est de 41,52 pour 100000 habitants avec un age moyen de $49 \pm 0,7$ ce qui le met au premier rang chez la femme.

Figure 3. Taux d'incidence spécifique par tranche d'âge du cancer du sein
Registre des cancers de Tlemcen, 2006 – 2010



III.1.2 Mortalité

Le nombre de décès par cancer du sein dans le monde est de 458 000. il est toujours la première cause de mortalité féminine que ce soit dans les pays développés(269 000) ou en voie de développement (189 000) avec un taux de mortalité compris entre 6-19 pour 100 000 femmes.

En France le taux de mortalité est de 19.4 pour 100 000 avec 11 773 cas de décès par an^[28]. Pour les états-unis la mortalité par cancer du sein est estimé à 40 481 avec un taux à 14.7 pour 100 000 femmes, le taux de mortalité diminue de 1.5 % par an chez les femmes de 2002 à 2006 ^[29].

En Algérie le taux de mortalité est de 15.6 pour 100 000 femmes avec une mortalité à 2197 par an^[28].

III.2. Epidémiologie analytique

Les facteurs de risques sont multiples et nombreux et sont incriminés dans la genèse de ce cancer, des facteurs hormonaux, environnementaux, génétique.

III.2.1. Les facteurs hormonaux.

III.2.1.1. facteurs liés à la vie génitale.

Age des premières règles : il a été incriminé dans la genèse du cancer du sein dans plusieurs études, plus les ménarches surviennent tôt plus le risque augmente mais ce facteur semble assez marginal (risque relatif est faible ou égal à 1 mais jamais inférieur à 1 ^[16, 17]).

III.2.1.2. âge à la ménopause

Un âge avancé de la ménopause est un facteur de risque fréquemment décrit et retrouvé ; qu'il s'agisse d'une ménopause artificielle ou naturelle, probablement liée à une exposition plus prolongée aux hormones ovariennes (œstrogènes). Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3%, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé^[33] de la ménopause.

III.2.1.3 Fenêtres ostrogéniques

Le facteur de risque est l'intervalle entre l'âge aux premières règles et l'âge à la première grossesse ; cet intervalle est appelé fenêtre œstrogénique. C'est pendant cette période où le nombre de cellules indifférenciées est le plus grand et plus elle est longue, plus l'exposition aux estrogènes seuls le sera aussi, tout en sachant que l'œstrogène augmente l'activité mitotique si elle n'est pas contrebalancée par l'effet de la progestérone et par conséquent cette période serait favorable à l'induction tumorale. La première grossesse particulièrement sa seconde partie permettrait de diminuer le pool des cellules indifférenciées du fait d'une sécrétion prolongée de progestérone pendant cette période.

III.2.2. facteurs liés à la reproduction

III.2.2.1. La Parité

La nulliparité ou la pauci parité constituent des facteurs de risques majeurs ^[34,35] avec un risque de 2 à 4.

III.2.2.2. âge à la première grossesse

L'âge tardif à la première grossesse constitue un risque réel estimé de 1.7 fois à 2 fois par rapport à une grossesse avant l'âge de 35 ans et semble diminué si la grossesse est menée à terme et avant 30 ans^[17].

III.2.2.3. avortement

Les études sont contradictoires concernant les fausses couches spontanées ou provoquées, il a été trouvé un risque augmenté en cas d'avortement durant le premier trimestre de la grossesse si elle est survenue avant une première grossesse menée à terme, résultat non confirmé par d'autres études.

III.2.2.4. Allaitement

Souvent avancé comme effet protecteur vis à vis du cancer du sein la plus part des études publiées dans les années 70 n'ont pas confirmé cette hypothèse en dehors peut être d'allaitement long de plus de 2 ans et ce bénéfice serait uniquement observé chez les femmes avant la ménopause^[16, 36, 37].

III.2.3. consommation d'hormones exogènes

III.2.3.1. contraceptifs oraux

Malgré le très grand nombre d'études consacrées à la liaison entre contraception orale et cancer du sein, leurs résultats ne permettent pas de montrer une relation significative. Le consensus à l'heure actuelle est plutôt rassurant : rien ne semble justifier un changement dans les habitudes de prescription. S'il y a un risque, il semble limité à des sous groupes particuliers : femmes nullipares âgées de 20-44 ans ayant eu leurs premières règles avant 13 ans et ayant consommé pendant 12 ans ou plus des contraceptifs oraux^[17]..

III.2.3.2. traitement substitutif de la ménopause

L'étude la plus récente publiée sur ce sujet jette un doute sérieux sur l'innocuité des traitements substitutifs hormonaux en mettant en évidence une augmentation du risque avec la durée, le risque atteignant 1.7 après 9 années d'utilisation, de plus les auteurs trouvent un risque égal à 4 lié à une utilisation de 4 ans d'une association estrogènes-progéstatifs^[17]..

III.2.4. Facteurs liés aux habitudes de vie et de nutrition

III.2.4.1. Alimentation riche en graisse

Les femmes ménopausées présentant une surcharge pondérale ont un risque accru de cancer du sein à l'inverse des femmes non ménopausées cependant, la très grande majorité des études rétrospectives ou prospectives n'ont pas montré d'augmentation du risque liés à la consommation de graisses ou de viandes^[16,17].

III.2.4.2. consommation d'alcool

Il existe une association positive entre consommation d'alcool et cancer du sein qui pourrait s'expliquer par une perturbation du métabolisme des estrogènes au niveau hépatique. Elle est corrélée à la quantité d'alcool consommé^[17].

III.2.4.3. Tabac

Bien qu'incriminé dans d'autres cancers, il ne semble pas à ce jour exister de corrélation entre cancer du sein et intoxication tabagique^[16].

III.2.4.4. radiations

Le rôle des radiations ionisantes a été clairement établi suite à l'explosion de bombe atomique au Japon^[38]. Il est également démontré chez les patientes ayant eu des radioscopiques de contrôle dans le cadre du suivi de leur tuberculose^[39].

III.2.4.5. Antécédents de pathologie mammaire bénigne

Ce sont essentiellement les hyperplasies atypiques qui majorent le risque de cancer du sein avec un risque relatif de 5.9 avant la ménopause et de 7.3 en cas d'antécédents familial de cancer du sein.

III.2.4.6. Le facteur âge

Les deux tiers des cancers du sein se développent chez des femmes de plus de 50 ans. En revanche, cette maladie est rare chez les femmes de moins de 35 ans et reste exceptionnelle chez celles qui ont moins de 20 ans^[40,41]. Après 40 ans, les statistiques nous apprennent que le risque d'avoir un cancer du sein se multiplie par 1.5 tous les dix ans.

III.2.5. Le cancer du sein familial

Il représente 5 à 10% des cancers du sein, cette prédisposition génétique se caractérise par un risque élevé de cancer du sein, qui serait multiplié par un facteur 8 à 10 par rapport à celui de la population générale. Le cancer du sein dans ce cas est à transmission autosomique dominant.

Des études familiales ont montré une liaison génétique dans des familles à cancer de l’ovaire et cancer du sein de survenue précoce avec la région 17q21 (locus BRCA1), le gène BRCA2 localisé en 13q12-13 pour les agrégations familiales de cancer du sein exclusivement et le gène TP53 impliqué dans le syndrome de LI-Fraumeni^[16, 17].

Tableau 1. Principaux facteurs de risques avec leurs risques relatifs

Facteurs de risques	Risque multiplié par
Premier Cancer du sein	5
Prédisposition familiale	5
Nullipare première grossesse >30 ans	3
Cancer du colon endomètre	3
Hyperplasie atypique	2
Haut niveau socio économique	2
Règles précoces ménopause tardive	1.5

IV. DEPISTAGE

IV.1. Introduction

Le dépistage a pour but d'isoler au sein d'une population définie de personnes apparemment en bonne santé celle qui est atteinte du cancer du sein de celle qui est apparemment exempte. Et a pour but de réduire ainsi la mortalité. Le cancer du sein satisfait à tous les critères nécessaires selon l'OMS : problème majeure de sante publique ; histoire naturelle connue ; pronostic lié à son stade ; et il existe un test de dépistage simple (avec une sensibilité et une spécificité maximales) applicable à la population générale facilement et sans danger qui est la mammographie^[43].

Le dépistage de masse du cancer du sein est recommandé pour les femmes âgées de 50 ans à 74 ans. Le dépistage des femmes de 40-49 ans est toujours sujet à discussion^[44]. Les essais randomisés et méta-analyses, faites sur le dépistage du cancer du sein, ont montré que la mammographie de dépistage réduit le risque de cancer du sein de 25% et a significativement réduit la mortalité par cancer du sein^[45]. L'avance au diagnostique est en moyenne de 02 ans, les traitements réalisés sont moins mutilants (70% de traitement conservateur contre 30% pour les tumeurs diagnostiquées à l'occasion d'un symptôme).

IV.2. moyens de dépistage

IV.2.1. La mammographie

Est le moyen le plus efficace du dépistage précoce elle permet de détecter même des lésions asymptomatiques avec une sensibilité qui diminue significativement avec l'augmentation de la densité mammaire d'où la nécessité d'associer l'échographie mammaire^[46, 47]..

Depuis 1950, grâce à la mammographie, le taux de survie à 5 ans pour les tumeurs localisées, est passé de 80% à 98%^[48]. Elle doit être bilatérale avec deux incidences : de face et oblique externe, complétées au besoin d'autres incidences à la moindre image suspecte et couplée à l'échographie mammaire. Les images retrouvées seront classées selon la classification de l'*American collège of radiology* (ACR). Les lectures doivent être doubles afin d'éviter les faux négatifs.

IV.2.2. L'imagerie par résonance magnétique

Des études évaluant l'IRM par rapport à la mammographie montrent que l'IRM est beaucoup plus sensible dans la détection des tumeurs chez des femmes avec prédisposition génétique^[49].

V. ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Le rôle du pathologiste devient de plus en plus important dans la prise en charge et dans la décision thérapeutique d'une patiente atteinte d'un cancer mammaire :

- Il permet l'établissement du diagnostic de malignité sur les prélèvements par cytologie, microbiopsies et sur pièces opératoires.
- Lors de la chirurgie pendant l'examen per opératoire en précisant les limites d'exérèses.
- Il évalue les paramètres indispensables à l'établissement du pronostic et à la mise en évidence de facteurs prédictifs^[43, 50].

V.1. Macroscopie

Plusieurs aspects sont retrouvés :

- Les forme étoilée et stellaire, Forme nodulaire sont les plus fréquentes ;
- Formes moins fréquentes : Forme inflammatoire : mastite carcinomateuse ;
- Cancer colloïde : tumeur nodulaire de consistance gélatineuse ;
- Cancer médullaire : aspect de ganglion ;
- Squirrhe atrophique : tumeur de la femme âgée avec rétraction des téguments ;
- Forme ulcérée dans les stades avancés^[51].

V.2. Le siège

Par ordre de fréquence : quadrant supéro-externe, quadrant supéro-interne, central puis quadrant inférieur.

V.3. Microscopie

La classification histologique recommandée, est celle de l'OMS 2002-2003. La très grande majorité des cancers du sein, se développe au dépens de l'épithélium des galactophores ou des lobules glandulaires. Il s'agit de carcinomes plus ou moins différenciés, qui représentent 90 à 95% des cancers du sein^[52].

V.4.I. Carcinome canalaire infiltrant

V.4.I.1. Carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique

Il représente environ 80% des carcinomes mammaires infiltrants. Les termes "de type non spécifique"(TNS) ou "sans autre indication" (SAI) correspondent au fait que ces tumeurs ne présentent pas de caractéristiques morphologiques suffisantes pour les classer dans une autre catégorie, comme le carcinome lobulaire ou tubulaire^[53]. Les aspects sont très variés en fonction du degré de différenciation, la capacité des cellules tumorales à former des tubes, glandes, travées, ou massifs. La taille des cellules, les atypies nucléaires (taille et contours des noyaux, degré d'anisocaryose, nucléole) confèrent également un aspect morphologique différent à chaque tumeur.

La présence d'une composante intracanaulaire parfois très développée (au moins 25% de la surface de la tumeur, est corrélée à une augmentation du taux de récurrences locales après traitement conservateur et modifie également l'aspect de la tumeur, son pronostic et les possibilités de prise en charge thérapeutique.

V.4.I.2. Carcinome lobulaire infiltrant

C'est un carcinome invasif représentant 5 à 15 % des cancers. Les cellules sont non cohésives, de petite taille, à noyau rond à chromatine fine, et à cytoplasme abondant. Ces cellules sont isolées ou organisées en « files indiennes », dans un stroma fibreux. Les mitoses sont le plus souvent rares.

V.4.I.3. Carcinome tubuleux

C'est une entité rare qui représente moins de 2% des cancers du sein. C'est un type spécial de carcinomes mammaires, qui se caractérise par un pronostic favorable. Il est composé de structures tubulaires bien différenciées, tapissées par une seule couche de cellules épithéliales.

V.4.I.4. Carcinome médullaire

Le carcinome médullaire représente de 1 à 7 % des cancers du sein. C'est un carcinome bien circonscrit, composé de cellules peu différenciées disposées en nappes, sans aucune structure glandulaire, un stroma peu abondant et un important infiltrat lymphoplasmocytaire

V.4.I.5. Carcinome mucineux

C'est une entité histologique rare, constituant 2 % de tous les cancers du sein. Le carcinome colloïde du sein appelé aussi mucineux ou gélatineux est défini comme un carcinome contenant de larges quantités de mucus extracellulaire dans lesquelles sont disposées des amas de cellules carcinomateuses.

V.4.I.6. Carcinome adénoïde kystique ou cylindre

C'est un carcinome très rare dont l'aspect histologique est comparable aux tumeurs de même type des glandes salivaires. Il se distingue généralement par l'association d'un contingent de cellules basaloïdes et un contingent de cellules épithéliales.

V.4.I.7. Carcinome inflammatoire

C'est une forme particulière de carcinome mammaire avec une présentation clinique secondaire à une obstruction lymphatique à partir d'un carcinome infiltrant sous-jacent. La majorité des cas présente une infiltration lymphatique dermique proéminente par la tumeur. Le carcinome inflammatoire est une forme des carcinomes mammaires avancés. L'invasion lymphatique dermique sans l'image clinique caractéristique est insuffisante pour poser le diagnostic ^[53].

V.4.I.8. La maladie de Paget du mamelon

L'incidence est estimée de 1 à 4,3 % des cancers du sein. Cliniquement, elle se présente comme un eczéma du mamelon. La maladie de paget du mamelon est la présence de cellules épithéliales glandulaires malignes dans l'épithélium malpighien du mamelon, elle est presque toujours associée à un carcinome intracanalair sous-jacent.

V.4.I.9. Le carcinome papillaire

Il peut être remarquablement différencié et difficile à distinguer de l'adénome papillaire qui est souvent pluri centrique. Cependant dans ce carcinome, les arborisations conjonctives ont disparu et les cellules néoplasiques se disposent en amas pleins ; de plus le stroma est inflammatoire. Le carcinome papillaire est en général sous mamelonnaire et s'accompagne souvent d'écoulement hémorragique par le mamelon.

V.4.I.10. carcinome micropapillaire

C'est une entité histologique particulière, Variante récemment décrite, rare (2% des tumeurs du sein) et agressive, avec un risque élevé d'atteinte ganglionnaire axillaire

V.4.I.11. Les formes rares

Essentiellement les formes métaplasiques, neuroendocrines, apocrines, à cellules riches en lipides et oncocytiques.

V.4.II. Les carcinomes non infiltrants ou *in situ*

V.4.II.1. Le Carcinome canalaire *in situ* (intra canalair) (CCIS)

L'OMS définit le CCIS comme une lésion intracanalair caractérisée par une prolifération cellulaire accrue, des atypies cellulaires légères à marquées et une tendance inhérente mais non obligatoire vers un carcinome mammaire infiltrant. La classification des CCIS est actuellement principalement basée sur le grade nucléaire, la présence de nécrose, et le type architectural ^[53].

V.4.II. 2. Carcinome lobulaire *in situ* (CLIS)

Le CLIS est une lésion rare (1 à 3,8 % des cancers du sein), il est retrouvé dans 0,5 à 4 % des biopsies réalisées pour lésions bénignes. C'est une prolifération épithéliale développée à partir de l'épithélium des lobules. Les *acini* apparaissent comblés et distendus par des petites cellules rondes monotones et non cohésives.

Des études de pièces de mastectomie, faite après diagnostic de CLIS, ont montré que la multicentricité de ces lésions était fréquente (jusque 90%), ainsi que la bilatéralité (jusque 69% des cas).

V.4.III. Les autres tumeurs

Elles ne représentent que 2% des tumeurs mammaires : carcinomes à cellules fusiformes, sarcomes, tumeurs phyllodes malignes, liposarcomes, angiosarcomes, hématosarcome, mélanomes et lymphomes malins non Hodgkiniens.

V.4.IV. Le Grade histo-pronostique

A l'heure actuelle, c'est le grading de Scarff Bloom Richardson ou SBR qui est le plus souvent utilisé. Pour une meilleure reproductibilité, ce grade a été modifié par Elston et Ellis et adopté de façon générale dans le cadre des critères de NOTTINGHAM. Il joue un rôle important dans la décision du traitement adjuvant après chirurgie ^[54-56]. (Tableau 2)

Tableau 2. Grading histopronostique de SBR modifié par Elston et Ellis

Scarff Bloom et Richardson		Elston Et Ellis	
Formation glandulaire	Cote	Formation glandulaire	cote
100%	1	> 75%	1
0-100%	2	0 - 75%	2
0%	3	0%	3
Pléomorphisme nucléaire			
noyaux petits réguliers uniformes	1	IDEM SBR	
pléomorphisme modéré	2	IDEM SBR	
variation marquée de la taille, de forme avec nucléoles proéminents	3	IDEM SBR	
Mitose (analyse au grossissement x 40)			
0-1 mitoses /champ /20 champ	1	Nombre exact de mitoses/champ dépendant de la surface –champ de chaque microscope	
= 2 mitoses	2		
> 2 mitoses	3		
Total		Total	
SBR I	3, 4, 5	EEl :	3, 4,5
SBR II :	5, 6	EElI :	5,6
SBR III :	7, 8, 9	EElII :	7,8,9

V.4.V. dosage des récepteurs hormonaux

Les premiers dosages des récepteurs hormonaux ont été développés dans les années 1970-1972 pour sélectionner les patientes susceptibles de répondre à une hormonothérapie^[57]. Il existe deux types de récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone. A l'heure actuelle ils sont recherchés le plus souvent par méthode immunohistochimique sur des coupes histologiques de tumeur fixée, plus rarement par méthode biochimique sur des fragments congelés de tumeur, et plus récemment sur matériel de cytoponction de tumeurs mammaire^[58].

V.4.V.1. La méthode biochimique

Malgré que c'est une méthode bien établie, quantitative et objective, elle a plusieurs inconvénients, incluant un minimum de 200 mg de tissu tumoral pour une détermination adéquate des Récepteurs Hormonaux^[59]. Le dosage biochimique peut être effectué selon deux techniques :

- Le dosage par radio ligand

C'est la mesure du nombre et de l'affinité des récepteurs sur homogénat de tissu par la méthode du charbon dextran et la courbe de Scatchard^[60]. Le résultat est mentionné en nombre de sites de liaison, exprimé en femto moles par milligramme (fmol/mg) de protéine. Le seuil de positivité est de 10 fmol/mg protéines^[60-61].

- Le dosage par immunoenzymétrie

La fiabilité de cette technique, applicable en clinique, a été largement validée. Elle peut être réalisée sous réserve d'un contrôle de qualité permanent. Tous les types de prélèvements (pièce opératoire, forage, cytoponction) sont utilisables. Dans le compte rendu doit figurer la concentration, exprimée en femto moles par milligramme (fmol/mg) de protéines Le seuil de positivité est de 15 fmol/mg protéines pour les deux récepteurs^[60].

V.4.V.2. L'immunohistochimie

Depuis 1993, l'évaluation immunohistochimique des récepteurs hormonaux sur coupes en paraffine s'est développée grâce à l'utilisation des techniques de démasquage antigénique^[62]. La recherche de récepteurs hormonaux par immunohistochimie est habituellement effectuée sur le premier prélèvement ayant servi à diagnostiquer un carcinome infiltrant.

À la lumière des connaissances actuelles, seule l'évaluation immunohistochimique des récepteurs hormonaux dans des carcinomes invasifs a une valeur clinique reconnue. La recherche de récepteurs hormonaux par immunohistochimie est aussi indiquée dans les localisations métastatiques d'un carcinome mammaire, en particulier lorsque le statut hormonal de la tumeur primitive n'est pas connu ou qu'il y a apparition de nouveaux sites métastatiques ^[62, 63].

Des études de grands centres ont montré que l'immunohistochimie est plus sensible et plus spécifique que la biochimie pour l'évaluation des RO et des RP ^[64]. Le seuil de positivité est fixé actuellement à 1% de cellules marquées (quelle que soit l'intensité du signal) selon les recommandations ASCO 2010 et à 10% pour la communauté scientifique Européenne^[60].

V.4.VI. Oncoprotéine HER2 NEU OU ERB 2

Depuis le premier rapport de Slamon et al. ^[65], montrant que la surexpression de l'Her-2 dans le cancer du sein est associée à un mauvais pronostic, la détermination du statut Her2 est devenue de plus en plus importante^[66]. Il peut être déterminé sur pièce opératoire ou biopsi, étalement cellulaire et sérum. Le statut Her-2 peut être évalué par l'IHC, la FISH et la CISH.

V.4.VI.1. l'immunohistochimie

La technique immunohistochimique mesure la surexpression de la protéine HER2 de façon semi-quantitative en se basant sur l'intensité et le pourcentage de cellules positives^[67]. Le but de la technique IHC va être de ne détecter que les cellules tumorales qui surexpriment fortement l'Her-2.

Critère De Positivité du statut HER 2

1. HER2 3+ : défini comme un marquage membranaire complet et intense dans plus de 30 % des cellules tumorales invasives. Il est recommandé de donner aussi le pourcentage de cellules marquées et l'intensité dans le résultat.
2. HER2 2+ : défini comme un marquage membranaire complet d'intensité moyenne dans plus de 30 % des cellules tumorales invasives.
3. HER2 1+ : défini comme un marquage membranaire incomplet.
4. HER2 0.

V.4.VI.2. L'hybridation fluorescente in situ (FISH)

La FISH est une technique d'étude de l'ADN qui permet l'identification et la localisation microscopique d'aberrations chromosomiques dans la cellule en métaphase et ou en interphase. Elle est la technique de référence pour détecter une amplification génique de l'Her 2^[68]. La FISH est utilisée pour l'évaluation des cas 2+ (à condition que le prélèvement ne soit pas fixé dans le liquide de Bouin) et pour l'étalonnage de la technique immunohistochimique^[69].

V.4.VI.3. L'hybridation in situ colorimétrique CISH

La CISH dans laquelle les copies du gène HER-2 sont détectées au moyen d'une réaction à la peroxydase, a récemment été introduite comme une alternative à la FISH^[70, 71].

V.4.VII. Prolifération Cellulaire

L'étude de la prolifération cellulaire dans les cancers du sein peut être effectuée à l'aide de plusieurs paramètres :

- index mitotique (cellules en division),
- taux d'incorporation de la 5-bromo-désoxyuridine (BrdU) analysé par cytométrie de flux (phase S),
- analyse de protéines associées au cycle cellulaire. Parmi ces protéines, l'antigène Ki-67 est le plus largement étudié. Les travaux de caractérisation de la protéine Ki-67 ont permis de montrer qu'elle était exprimée durant toute la durée du cycle cellulaire, permettant d'évaluer la fraction cellulaire en phase de croissance. Les différentes études cliniques ont montré que ce marqueur était fortement lié à l'index mitotique, au grade histopronostique et au statut ganglionnaire^[72]. La valeur pronostique de l'expression de Ki-67 est retrouvée dans la majorité des études^[72,73]. Les recherches actuelles s'efforcent de déterminer la valeur de la mesure de l'index de prolifération dans des sous-groupes de malades pour lesquels les paramètres prédictifs classiques ne sont pas informatifs et pour lesquels l'indication d'une thérapeutique adjuvante peut être discutée.

V.4.VIII. Classifications moléculaires des cancers du sein

Les études fondatrices proviennent des travaux de Sorlie et Pérou : utilisant un panel de 534 gènes, Sorlie et col ont analysé les profils d'expression de 115 tumeurs indépendantes du sein et ont classé les tumeurs mammaires en cinq groupes^[74].

- Le profil luminal A et B

Il représente 60 à 70% des carcinomes. Il concerne les patientes présentant une réceptivité hormonale importante et exprimant les cytokératines lumineales 8,18 et 19 et le gène GATA₃. Le récepteur au œstrogène alpha est moins exprimés dans la classe des tumeurs lumineales B avec un important taux de prolifération, la conséquence est simple en plus de l'hormonothérapie il doit bénéficier de la chimiothérapie. Alors que le luminal A peut bénéficier d'une monothérapie antihormonale.

- Le profil Her2 enrichi

Représentent 7 à 15% des carcinomes. Il s'agit de tumeurs surexprimant l'HER 2 mais pas les récepteurs hormonaux. Plusieurs études ont établis la relation entre l'expression de l'HER-2 et le mauvais pronostic des cancers du sein, l'expression de cet oncogène est associée avec une résistance à l'hormonothérapie et notamment le tamoxifène, mais elles sont susceptibles de répondre à la fois aux anthracyclines et au trastuzumab.

- Le profil basal

Cette catégorie est caractérisée par un phénotype dit triple négatif, n'exprimant ni les récepteurs hormonaux, ni le Her2. Il exprime la cytokératine 5/6 et 14/17, la moesin, la caveolin et sont généralement muté pour la P53 ^[75]. Il exprime également fréquemment l'EGFR et le c Kit ^[76-78]. C'est le groupe dont le pronostique est le plus défavorable, ces tumeurs sont susceptibles de répondre aux chimiothérapies à base d'anhracyclines et de taxanes. Ces cancers sont généralement de haut grade avec un haut index mitotique. Ils sont souvent associés à une nécrose centrale et un infiltrat lymphocytaire ^[77].

Plusieurs études ont montré que cette catégorie tumorale englobait la plupart des tumeurs mammaires liées à des mutations de BRCA1: les carcinomes médullaires et les carcinomes métaplasiques du sein (anciens carcinosarcomes). Les différents profils de tumeurs mammaires apparaissent dès le stade des carcinomes in situ et sont retrouvés dans les tumeurs infra cliniques. Cette classification des tumeurs mammaires est stable dans le temps et se retrouve également dans les métastases.

V.5. Extension

V.5.1. Extension locorégionale

Au niveau du sein, l'extension peut se faire vers le revêtement cutané, et le muscle grand pectoral, auxquels il peut se fixer et vers le mamelon, à partir des canaux galactophores. Il peut s'agir d'extension multicentrique, il peut s'agir de cancers multiples, ou multifocale. La bilatéralité est retrouvée dans 10% des cas^[79].

Au niveau des ganglions, l'extension se fait d'abord vers les ganglions de la chaîne axillaire avec ses différents groupes anatomiques, selon les trois étages de Berg puis les ganglions inter pectoraux. L'extension vers la chaîne mammaire interne peut se faire par continuité à partie des niveaux I et II de Berg. Les ganglions sus claviculaires sont envahis en dernier^[80].

V.5.2. Extension à distance

La dissémination des métastases se fait essentiellement par voie hématogène, touchant principalement l'os (3/4 des cas), la plèvre et le poumon, le foie, la peau, le péritoine, les ovaires et le système nerveux central. Les métastases sont souvent multiples au niveau d'un organe et elles atteignent plusieurs organes de façon simultanée ou successive. Elles sont de plus en plus nombreuses au cours de l'évolution de la maladie et entraînent toujours le décès de la patiente. L'aspect histologique de la métastase est généralement peu différent de celui de la tumeur initiale, parfois plus indifférenciée^[11, 79].

VI. DIAGNOSTIC DU CANCER DU SEIN

Le diagnostic de cancer du sein peut être évoqué soit devant des signes radiologiques frustes, mis en évidence pendant le dépistage, soit devant des signes cliniques découverts par la patiente elle-même ; mais quelle que soit les circonstances de découverte, le diagnostic doit reposer sur une confrontation clinico radiologique et surtout sur une confirmation anatomopathologique obtenue par biopsie.

VI.1. Diagnostic clinique

VI.1.1. L'interrogatoire

Il doit être précis et orienté à la recherche de facteurs de risques d'apparition du cancer du sein et analyse le motif de consultation, sa date d'apparition, sa modification depuis son apparition.

VI.1.2. Motifs de consultations

Ils sont nombreux et variables, isolés ou associés à d'autres symptômes

- Tumeur ou nodule, de loin le motif le plus fréquent 65 à 80%
- Douleur 1 à 15 % des cancers sont révélés par une douleur.
- Modification de la peau ou aréole mamelonnaire 5 à 7 %.
- Ecoulement mamelonnaire retrouvé chez 2 à 10%
- Hématome ou ecchymose spontané.
- Adénopathies axillaires isolées très rare dans 3 pour 1000 cas
- Gros bras révélateur chez 1% des patientes.
- Métastase à l'occasion d'un signe d'appel osseux, pulmonaire ou autre.
- Examen systématique ou dépistage^[81].

VI.1.3. Examen clinique

Tout médecin est tenu de faire un examen clinique des seins quelque soit la cause de la consultation. Il est plus performant quand il est réalisé lors de la première phase du cycle menstruel. Il doit être fait sur une femme dévêtue jusqu'à la ceinture dans une salle éclairée et aérée en position assise puis en position couchée.

IV.1.3.1. Inspection

Qui va apprécier :

- le volume des seins (déformation de contours, modification du galbe),
- Asymétrie de volume,
- Anomalie du mamelon ou des aréoles (rétraction, ombilication, déviation, lésions eczématiformes),
- Anomalie de surface (signes inflammatoires, ride cutanée, peau d'orange, ulcération)^[82].

VI.1.3.2. Palpation

Toujours palper les seins et les aires ganglionnaires. La Palpation doit être douce, méthodique et doit se faire avec les mains bien à plat, en effectuant de petits mouvements circulaires de l'extrémité des doigts, en pressant légèrement sur le gril costal, dans le but de détecter une masse ou un nodule dont il faudra préciser les caractéristiques : siège, taille consistance, limites, forme, mobilité, focalité et l'existence d'une poussée inflammatoire.

Les aires ganglionnaires axillaires bilatérales et sus claviculaires doivent être palpés à la recherche d'adénopathie dont on devra préciser aussi la taille, nombre, consistance, siège et fixité ou mobilité.

L'examen clinique se terminera par un examen général, à la recherche de signes témoignant d'une extension métastatique de la maladie ^[81, 60].

VI.1.4. Examens complémentaires

VI.1.4.1. Mammographie

Sa sensibilité est de 80%. Examen essentiel, réalisé dans les dix premiers jours du cycle, elle est bilatérale et comparative avec des clichés de face, en oblique externe complété au besoin de profil ou d'agrandissement à la moindre anomalie, afin de rechercher des signes de multifocalité ou de bilatéralité dans le cadre du bilan locorégional pré opératoire.

Il existe six types d'anomalies mammaires radiologiques :

- Les micro-calcifications : révèlent 30 à 50 % des cancers infra cliniques, sont classées selon la classification de Le Gal ⁽⁶⁾ en cinq groupes.
- Les opacités spiculaires : 20 à 30 % des cancers infracliniques sont des images définies par un centre dense et des spicules périphériques qui peuvent être plus courts ou plus longs que le centre dense.
- Les opacités rondes circonscrites: 10 à 20 % des cancers infracliniques,
- Les effets stellaires sans centre dense : 10 à 20 % des cancers infracliniques, image de convergence radiaire des travées opaques sans centre dense,
- Les distorsions de l'architecture glandulaire : 30 % de ces images sont malignes, ce sont des désorganisations localisées de l'architecture du sein sous forme d'images linéaire divergentes, sans opacité tumorale identifiable.
- Les asymétries et hyperdensités focalisées : identification difficile, l'échographie et l'IRM sont une bonne indication.

- Pour homogénéiser la présentation des résultats de la mammographie, les experts de l'American College of Radiology, (ACR) ont mis au point une classification (Annexe I) Cette classification remplace les classifications morphologiques des calcifications de Le Gal, Les résultats mammographiques de type ACR 4, et 5 sont en faveur de la malignité.

Figure 4 Opacité spiculée avec prolongements rameux (7)



VI.1.4.2. Echographie Mammaire

L'échographie mammaire est une exploration complémentaire, souvent indispensable. Elle est nécessaire parfois pour compléter la mammographie. C'est dans les zones de densité accrue ou elle est la plus utile. L'expression échographique typique, d'un cancer du sein est celle d'une lésion solide, hypoéchogène, plus ou moins hétérogène, de forme et de contours irréguliers sans renforcement postérieur. L'échographie est indiquée dans les seins denses, dans tous les cas de nodules palpables, d'opacité radiologique infraclinique ou de lésion en situation très périphérique elle guide avec précision les microbiopsies.

VI.1.4.3. mammographie numérisée

Les incidences sont les mêmes qu'en mammographie standard, mais les bénéfices cliniques sont nombreux :

- Réduction de la dose patient.
- Amélioration de la qualité de l'image.
- Application avancée comme la tomosynthèse, double énergie et produit de contraste en mammographie.
- L'enregistrement sur CD Rom pour une expertise ou une seconde lecture.
- L'efficacité pour l'étude des prothèses mammaires internes ^[84].

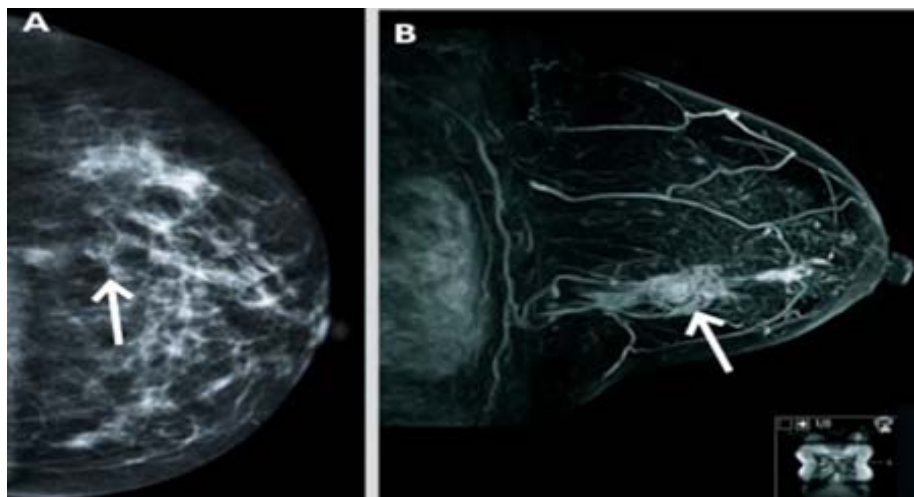
VI.1.4.4. L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

Employant des antennes dédiées au sein avec des appareils à haut champ permettant d'obtenir des séquences très rapides (IRM Dynamique). Elle a largement démontré son efficacité dans de nombreuses situations diagnostiques difficiles ^[85].

Les principales indications de l'IRM sont :

- Suspicion de récurrence locale : 1ère indication validée Sensibilité et spécificité > 90 %
- Recherche d'un primitif mammaire,
- Bilan d'extension d'un cancer du sein (L'IRM permet une meilleure évaluation de la taille tumorale et de la multifocalité/multicentricité de la tumeur mammaire et peut donc, dans certaines situations, apporter un bénéfice dans le bilan préopératoire, notamment en cas de densité mammaire élevée ou de carcinome lobulaire) ^[86].
- Réponse au traitement néo-adjuvant
- Caractérisation Lésionnelle de nodules solides
- Dépistage des femmes à haut risque
- Prothèses mammaire en Silicone.

Figure 5. **Carcinome in situ** sur la mammographie et IRM



Carcinome in situ sur la mammographie (A), foyer localisé de micro calcifications hautement suspecte de malignité. L'IRM (B) montre une lésion tumorale beaucoup plus étendue. ⁽⁸⁾

VI.2. Diagnostic histologique

6.2.1. Ponction cytologique

Le diagnostic de malignité peut être confirmé sur un prélèvement cytologique obtenu par ponction à l'aide d'une aiguille fine sur une lésion mammaire. La sensibilité de la cytoponction dans le diagnostic de malignité est de 97% et la spécificité est de 90%^[87].

La ponction des ganglions satellites palpables est également utile^[81]. Elle a prouvé son efficacité dans les cancers palpables et dans les lésions infra cliniques, couplée à l'imagerie. Elle n'est plus indiquée pour les foyers de microcalcifications (macrobiopsie), ses inconvénients majeurs résident dans un taux de prélèvements non contributifs variant de 10 à 50% selon les séries, et l'impossibilité de caractériser un cancer in situ versus infiltrant.

La place de la cytoponction (guidée par la clinique ou par l'échographie) est surtout intéressante pour :

- Le diagnostic solide/liquide.
- Lorsque la lésion est très petite.
- Lorsque les lésions sont multiples.

6.4.2. Examen histologique

Le diagnostic de malignité d'une lésion mammaire peut être fait par **Biopsie** ; ces qualités sont aujourd'hui si évidentes que, sauf rarissimes exceptions, le traitement d'un cancer ne saurait être aujourd'hui entrepris sans le feu vert d'un compte rendu explicite d'une biopsie. On peut dire qu'elle ouvre et même force la serrure thérapeutique^[85], **preuve formelle de malignité même si les examens cliniques et radiologiques ne sont pas en faveur.**

Modalités techniques du prélèvement biopsique :

En cas de calcifications :

- macrobiopsie par voie percutanée utilisant un système à aspiration (assisté par le vide : mammotome, sensibilité et spécificité proches de 100% et précise de l'ordre du mm)^[89-92], ou microbiopsie par voie percutanée (stéréotaxie) si macrobiopsie techniquement non réalisable.

En cas de masses palpables et radiologiques :

- microbiopsie par voie percutanée.
- Exérèse - biopsie chirurgicale : si impossibilité de réaliser une biopsie percutanée

Un examen extemporané fournit des données suffisamment précises pour donner une orientation et définit le cadre et la limite d'une intervention (reprise du lit tumoral, compléter une mastectomie, faire ou non un curage) ^[88]. L'examen extemporané doit confirmer le diagnostic de malignité et la notion d'invasion par la tumeur, et surtout l'étude des limites d'exérèse En cas de tumorectomie ^[92].

La biopsie cutanée

Elle est indispensable pour l'évaluation des tumeurs inflammatoires. Dans tous les cas de figure le compte - rendu anatomopathologique doit préciser :

- Le type histologique de la tumeur.
- L'extension des lésions tumorales(en millimètre)
- Le grade histologique SBR.
- Le pourcentage de carcinome canalaire in situ éventuellement associé
- La présence d'emboles vasculaires
- Le dosage des récepteurs hormonaux.
- Le statut HER2 neu.
- La qualité de l'exérèse chirurgicale ^[60].

VI.3. Le diagnostic différentiel

Devant un nodule du sein

- Adénofibrome souvent ferme et lobulé, Indolore chez la femme jeune.
- Kyste : tumeur rénitente, douloureuse, variable suivant le cycle
- Hématome et Cytostéatonécrose post traumatique
- Abscess du sein avec les formes inflammatoires de cancer
- Lipome ou hamartome nodule mou et mobile
- Tumeurs phyllodes,
- Mastose fibro kystique,
- Adénose sclérosante (nodule dur avec ou sans adhérence au plan cutanée) ;
- La maladie de Mondor (thrombophlébite d'une veine superficielle),

- L'angiome (tumeur vasculaire qui parfois se calcifie),
- Tumeurs d'Abrikosoff (tumeurs à cellules granuleuses : petit nodule arrondi plus appendu à la peau qu'adhérant, sont exceptionnelles.
- Le cancer peut simuler toute ces formes où y être associé aussi tout nodule du sein doit faire l'objet d'une exploration minutieuse (analyse histologique)

Devant un écoulement mamelonnaire

- L'ectasie galactophorique: écoulement uni-orificiel spontané et récidivant parfois hématique
- Les papillomes intra canaux [82].

VII. LE BILAN D'EXTENSION

Aucune stratégie thérapeutique ne peut être discuté si on n'évalue pas le risque métastatique pour chaque patiente. cette évaluation sera d'abord clinique puis paraclinique, la recherche de métastases va intéresser d'abord les sites métastatiques les plus fréquents : l'os, poumons et plèvres, foie, ganglions locorégionaux et la peau.

- 1.- La scintigraphie osseuse : la plus sensible, pour détecter les métastases osseuses. Le pourcentage de détection, peut aller jusqu'à 30 à 40 % pour les tumeurs évoluées et de 2.3 à 34 % pour les tumeurs dites débutantes. (9)
- 2.- La radiographie standard : les radiographies du squelette sont orientés par la symptomatologie ou par la scintigraphie osseuse
- 3.- L'imagerie par résonance magnétique et tomographie osseuse sont utiles pour préciser les extensions nerveuses des lésions osseuses métastatiques, particulièrement les compressions médullaires.
- 4.- L'échographie hépatique reste l'examen de première intention, dont la sensibilité est de 75 à 88 % en cas d'anomalie clinique ou biologique [60, 93]
- 5.- Le scanner abdomino-pelvien se fait sans et avec injection de produit de contraste, il apporte un élément diagnostique complémentaire en cas de suspicion et peut permettre la réalisation de biopsie hépatique.
- 6.- La radiographie du thorax face et profil est pratiquée à la recherche de lésions pleuro-parenchymateuses, ou médiastinales secondaires.

7.- Le scanner thoracique ne sera réalisé qu'en cas d'anomalie sur la radiographie simple du thorax.

8.- La tomographie par émission de positrons ou TEP au 18 Fluorodésoxyglucose : technique d'imagerie fonctionnelle de plus en plus utilisée en oncologie. La TEP permet de détecter la plupart des tissus malins en raison de leur capacité à capter le 18F-FDG, ce qui est habituellement la règle des tumeurs malignes du sein, couplé à la TDM ses performances sont supérieures à celles de la TEP et de la TDM séparée [94, 95].

La TEP-TDM est « un examen corps entier » qui permet d'effectuer le bilan d'extension locorégional et métastatique du cancer du sein localement avancé (par définition, stades III de l'AJCC/UICC et pour certains auteurs toute tumeur de plus de 5 cm) [96, 97]. En cas de tumeur localement avancée, l'imagerie TEP permet de rechercher une atteinte des aires ganglionnaires axillaires et surtout des aires de drainage extra axillaires (région sus-claviculaire, chaîne mammaire interne) [98, 99].

La mise en évidence de métastases lors du bilan initial constitue une information importante qui va conditionner le plan de traitement. La TEP et surtout la TEP-TDM sont plus efficaces que les méthodes d'imagerie conventionnelle pour détecter les métastases occultes [100-103].

La TEP est plus performante que le scanner ou la scintigraphie osseuse pour rechercher les métastases osseuses de forme lytique ou mixte et pour montrer un envahissement ostéoméduillaire, mais elle manque de sensibilité pour la mise en évidence des métastases ostéocondensantes et donc il est recommandé d'associer la scintigraphie osseuse à la TEP 18F-FDG [104, 105].

Une limite importante de l'examen TEP-TDM est son incapacité à dépister les métastases cérébrales, compte tenu de la fixation physiologique du 18F-FDG au niveau du parenchyme cérébral. La TEP a donc aujourd'hui également une place dans l'évaluation de la réponse en fin de traitement néoadjuvant, notamment dans la caractérisation des masses résiduelles [106]. Selon les SOR éditées en 2006, l'imagerie TEP peut être proposée en cas de suspicion de récurrences locales ou métastatiques [97, 107].

9.- Le bilan biologique

Au stade diagnostique, les marqueurs tumoraux ne sont d'aucune aide mais sont toutefois utilisés comme valeur de référence en présence de facteurs pronostiques péjoratifs. Les associations de marqueurs tumoraux : l'antigène carcinoembryonnaire (CA 15-3) et l'antigène carcinoembryonnaire ACE, il existe une sensibilité supérieure du CA 15-3 à celle de l'ACE quelque soit la situation clinique envisagée ^[60].

VIII. CLASSIFICATIONS

VIII.1 La classification TNM (Tumor-Node-Metastasis) de l'UICC (union internationale de lutte contre le cancer) 2003 ^[108] (annexe II). Elle s'applique uniquement aux carcinomes. En cas de tumeurs multiples dans le même sein, c'est la tumeur ayant la classification (T) la plus importante qui sera retenue. Les cancers bilatéraux simultanés seront codifiés séparément pour permettre une codification par type histologique.

La classification histopathologique est utilisée en post chirurgie (annexe III)

VIII.2 Groupement par stade (annexe II)

IX. FACTEURS PRONOSTIQUES

Toute tumeur cancéreuse, même localisée, est une maladie générale potentielle. Au delà d'un certain volume, des cellules tumorales peuvent migrer, notamment via les canaux sanguins et lymphatiques, réalisant une maladie micro-métastatique systémique. Cette maladie peut exister de façon significative, concomitamment à la maladie locale, ce qui explique que certains cancers soient découverts au stade métastatique d'emblée. Elle peut au contraire demeurer infra-clinique pour une durée indéterminée et être à l'origine d'une rechute ultérieure. C'est la maladie néoplasique infra clinique qui fait toute la difficulté de la prise en charge thérapeutique en cancérologie et sa probabilité d'existence (ou son absence), peuvent être appréciées à l'aide de facteurs pronostiques. ⁽¹⁰⁾

Les facteurs pronostiques permettent d'identifier des tumeurs à haut risque de rechute locale ou à distance en l'absence de tout traitement, alors que les marqueurs prédictifs permettent de définir la probabilité de réponse ou de non-réponse à un traitement. En pratique, certains marqueurs pronostiques sont aussi prédictifs. Approximativement 80% des patientes traitées à un stade précoce ont un envahissement ganglionnaire et voient leur maladie évoluer

inexorablement vers le stade métastatique. La plupart des rechutes surviennent dans les 5 premières années.

IX.1. Facteurs pronostiques classiques

IX.1.1. Envahissement ganglionnaire

L'envahissement ganglionnaire axillaire reste le critère le plus important. Le taux de survie des patientes ayant des ganglions envahis au curage axillaire (N+) est de 40% à cinq ans, alors qu'il est de 70-72% pour les patientes (N-)quelles que soient leurs autres caractéristiques (indépendants des autres facteurs) ^[109].

Il existe un parallélisme entre le nombre de ganglions envahis et le risque de rechute, mais aussi entre la survie et le nombre de ganglions métastatiques ; au-delà de 10 ganglions envahis, la survie à 5 ans est globalement très faible, inférieure à 25% ^[109]. Il présente une grande variabilité qui reflète l'interaction entre de multiples facteurs tels que, la taille tumorale ou la chirurgie axillaire ^[110]. Ce facteur pronostique demeure le plus important, d'où l'intérêt de continuer à réaliser un curage axillaire on considère comme satisfaisant un nombre de ganglions prélevés au moins égal à dix ^[111], L'ablation de ganglions envahis permet de limiter le risque d'invasion où de dissémination à distance par la voie lymphatique.

IX.1.2. Taille tumorale initiale

Le deuxième facteur pronostique dont la place est bien établie est la taille tumorale : ce facteur est indépendant des autres. Une taille tumorale de 40 mm est corrélée à un risque potentiel métastatique d'environ 50% ^[112]. À l'inverse, une patiente présentant une tumeur de moins de 10 mm, sans envahissement ganglionnaire, a un potentiel métastatique très faible : 91% de survie sans rechute à dix ans ^[113].

Il existe une forte corrélation entre la taille de la tumeur, le nombre de ganglions envahis et les risques de récurrence et de décès. (Tableau 3)

Tableau 3. Survie a 5 ans en pourcentages en fonction de la taille tumorale et de l'envahissement ganglionnaire

Diamètre en cm	N ₀	N ₁₋₃	N ₄₊
< 0,5 cm	99,2	95,3	59
0,5 – 0,9 cm	98,3	94	54,2
1,0 – 1,9 cm	85,8	86,6	67,2
2,0 – 2,9 cm	92,3	83,4	63,4
3,0 – 3,9 cm	86,2	79	56,9
4,0 – 4,9 cm	84,6	69,8	52,6
> 5,0 cm	82,2	73	45,5

Toutefois cette valeur pronostique diminue avec le temps, en pratique la taille tumorale est le facteur le plus important dans les indications de traitement conservateur il est à considérer dans les cancers sans envahissement axillaire^[10].

Tableau 4. Corrélation entre le nombre de ganglions envahis et la survie^[111].

Atteinte ganglionnaire	Survie sans rechute (%)		Survie globale (%)	
	5 ans	10 ans	5 ans	10 ans
Ganglions non envahis (N-)	80 – 85	73	83%	65 – 80
Ganglions envahis (N+)	60	62	65	25 – 80
1-3 (N+)	50 – 60	35 – 40	60 – 70	38 – 63
4-10 (N+)	30 – 44	15 – 20	52	13 – 42
≥ 10 (N+)	25 – 40	15	35	29

IX.1.3. Grade histopronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR)

Il existe une différence pronostique nette entre grades 1 d'une part et grades 2 et 3 d'autre part : environ 10 à 15% supplémentaires de gain de survie à dix ans pour les grades 1^[114].

L'activité mitotique est considérée comme un facteur prédictif de réponse : il existerait une corrélation entre un faible nombre de mitoses et l'hormonosensibilité de la tumeur. À l'inverse, un nombre élevé de mitoses peut être prédictif d'une bonne chimiosensibilité. Ce

sujet reste controversé ; plusieurs études aux résultats divergents, dont celle de l'Institut Gustave-Roussy, en témoignent^[114].

IX.1.4. Récepteurs hormonaux

Les récepteurs hormonaux sont un facteur pronostique d'autant plus important que les patientes ont, par ailleurs, d'autres critères de bon pronostic. Cette population N- a été étudiée dans deux études princeps : l'étude du NSABP^[115] et celle de McGuire^[116] ont trouvé une différence de survie d'environ 10% en faveur des cas où les récepteurs aux estrogènes sont positifs (RO+). Il est aussi admis que les patientes dont la tumeur a des récepteurs à la progestérone ont une meilleure survie que les autres, mais la valeur pronostique du récepteur à l'œstradiol s'estompe avec le temps^[117].

C'est aussi un facteur de choix thérapeutique important, retrouvé dans la méta-analyse d'Oxford^[118]; les patientes ayant des récepteurs négatifs ont une plus grande chimiosensibilité, et il existe une diminution de la mortalité plus importante après chimiothérapie adjuvante en cas de RH-. L'état des récepteurs hormonaux est donc à la fois un facteur pronostique et un élément prédictif de la réponse au traitement.

IX.1.5. Âge de la patiente

L'âge est un facteur pronostique. Deux études ont montré qu'un âge inférieur à 35 ans était corrélé à un plus mauvais pronostic.⁽¹¹⁾ Il semble bien que cela soit vrai pour les rechutes locales, en particulier chez les patientes pour lesquelles un traitement conservateur a été réalisé. Dans l'étude des patientes N- réalisée par Héry, le jeune âge apparaît comme facteur de récurrence locale précoce dans les cinq premières années, puis son influence s'estompe^[120].

IX.1.6. Cas particulier des formes inflammatoires

Le caractère inflammatoire est un facteur pronostique très péjoratif. Ces formes cliniques sont souvent observées chez des femmes plutôt jeunes, mais le caractère inflammatoire prime de loin sur l'âge^[114].

IX.1.7. Les formes histologiques

Les formes tubuleuses, colloïdes et médullaires ont un meilleur pronostic, mais elles sont assez rares (5 %)^[121, 122]. Une très grande majorité des cancers du sein est représentée par des carcinomes canaux et à un degré moindre par des formes lobulaires.

IX.1.8. Délai de traitement

Une méta analyse de 87 études faites par Richards a montré que les patientes pour lesquelles le délai était supérieur à trois mois avaient un taux de survie de 12 % inférieur à celui des femmes prises en charge plus rapidement^[117].

IX.1.9. Qualité de l'exérèse chirurgicale et composante *in situ* extensive

La qualité de l'exérèse chirurgicale est un facteur de risque de rechute locale dans les traitements conservateurs, alors que la composante *in situ* extensive est un facteur de rechute locale significatif, il ne l'est plus lorsque les marges de résection sont supérieure à 1 mm^[117].

IX.1.10. Embols vasculaires

Ce facteur est particulièrement important pour les patientes sans envahissement ganglionnaire, l'existence d'envahissement vasculaire lymphatique ou sanguin péri tumoral est toujours liée à un risque élevé de métastases^[123].

Pour les stades I : en cas de présence d'embols la survie sans récurrence à 20 ans est de 62% contre 78% en l'absence^[113].

IX.1.11. Les facteurs de cinétique cellulaire

IX.1.11.1. Phase S

C'est un facteur pronostique mais aussi un facteur de prédictivité de la réponse à la chimiothérapie^[124]. L'analyse de la phase S permet d'évaluer la vitesse de prolifération cellulaire. Ce paramètre semble important, mais reste difficile à analyser au quotidien.

IX.1.11.2. Ki 67

L'évaluation de la cinétique de prolifération peut être abordée grâce au Ki 67 : ce marqueur est très reproductible, facile à doser en immunohistochimie et peu coûteux. Il est admis que le Ki 67 a pris le pas sur la phase S

IX.1.11.3. ploidie

Cette technique évalue la quantité d'ADN dans les cellules tumorales, elle permet d'identifier les cellules aneuploïdes (sensées être plus agressives) par opposition aux tumeurs diploïdes (contenu en ADN normal), n'est pas utilisé.

IX.1.12. Les facteurs biologiques

IX.1.12.1. Protéases

L'étude de certaines protéases devait refléter le potentiel métastatique. Ces espoirs ne semblent pas s'être concrétisés pour la cathepsine D. Les plus prometteuses comme l'urokinase plasminogen activator (uPA) et le plasminogen activator inhibitor 1 (PAI1) ont été ajoutés dans les recommandations par l'ASCO en 2007 pour pouvoir être utilisé comme marqueur pronostique et ceci pour les patientes avec envahissement ganglionnaire négatif^[125-127].

IX.1.12.2. Angiogénèse

L'angiogénèse serait un facteur de mauvais pronostic^[128].

IX.1.12.3. Oncogènes Her-2/neu ou C-erbB-2

Her-2/neu est présent dans 20 à 30 % des tumeurs^[129]. C'est un facteur de mauvais pronostic pour les patientes N+, chez lesquelles il est souvent corrélé à une mutation de P53^[130]. De plus, il semble exister une corrélation entre des grades SBR élevés et une surexpression de cet oncogène^[131]. Enfin, Her-2/neu semble être également un facteur prédictif de la réponse au traitement par thérapie ciblée, par anthracyclines et taxanes et d'hormonorésistance au tamoxifène^[133].

La surexpression de c-erb-B2 serait corrélé à une résistance à la chimiothérapie adjuvante. La surexpression de c-erb-2 serait un facteur de mauvais pronostic seulement chez patientes avec ou sans envahissement ganglionnaire (étude de Ludwig)⁽¹²⁾ recevant une chimiothérapie adjuvante^[135].

IX.1.12.4. anti oncogène p 53 et Bcl 2

Le caractère pronostique de p53 est probablement moins intéressant, car son poids statistique n'est pas considérable par rapport aux autres facteurs^[36]. Ce sont des facteurs en cours d'évaluation en termes d'hormono et de chimiosensibilité. Une haute expression de Bcl-2 serait associée à une meilleure réponse au tamoxifène. Dans une population de patientes RH+ ayant des tumeurs exprimant ce marqueur, des résultats récents montrent un meilleur taux de réponse, un temps jusqu'à progression plus long et une survie prolongée chez les patientes traitées par tamoxifène^[137].

X. TRAITEMENTS

Les objectifs généraux de la prise en charge des cancers du sein comportent quatre points :

- Contrôle locorégional,
- Contrôle de la maladie générale,
- Contrôle des résultats fonctionnels et esthétiques,
- Contrôle des effets secondaires des différents traitements proposés^[138].

Il existe plusieurs modalités thérapeutiques souvent associées nécessitant une prise en charge multidisciplinaire, tant pour le traitement locorégional que pour le traitement médical adjuvant : chirurgie ± radiothérapie ± chimiothérapie ± hormonothérapie et plus récemment avec ou sans thérapie ciblée. Approximativement 25 % à 30 % des patientes atteintes d'un cancer du sein localisé vont développer une maladie métastatique.

La chimiothérapie réduit le risque annuel de récurrence de $28 \pm 3\%$ et de mortalité de $16 \pm 3\%$ ($2p < 0,00001$). Le bénéfice est plus important chez les femmes de moins de 50 ans mais persiste jusqu'à 69 ans^[139]. La chimiothérapie adjuvante a débuté dans les années 1965, les premiers essais ont été effectués aux états unis et en Italie et les résultats positifs de ces essais ont été un déclic pour l'ensemble de la communauté scientifique^[16].

Les résultats de la méta-analyse de 31 essais randomisés incluant 11 000 patientes, effectuée par Petto et coll. montrent qu'une polychimiothérapie adjuvante est efficace en préménopause chez les patientes N+ en réduisant l'incidence annuelle des rechutes de 41 % et l'incidence annuelle des décès de 30 %^[140]. Donc l'adjonction de la chimiothérapie adjuvante a amélioré la survie sans récurrence et la survie globale des patientes traitées par rapport à celles non traitées.

X.II. Moyens thérapeutiques

X.II. 1. La chirurgie

La chirurgie est la méthode la plus ancienne pour obtenir le contrôle local du cancer du sein. Les progrès dans la prise en charge chirurgicale du cancer du sein ont été marqués par une désescalade thérapeutique liée non seulement à l'évolution de la chimiothérapie et de la radiothérapie mais surtout à l'avènement de la prise en charge multidisciplinaire, mais aussi à une compréhension différente de l'histoire naturelle du cancer du sein. Historiquement, il était admis que le cancer du sein était une maladie locale, avec des filtres lymphatiques régionaux et que son meilleur traitement était la chirurgie. Cette conception trouvait sa plus parfaite démonstration dans la description de l'intervention de Halsted. Grâce à cette chirurgie extensive, Halsted montra que l'on pouvait diminuer le taux de récurrences locales de 50 % à 60 % et secondairement allonger la survie de ces patientes qui à l'époque présentaient invariablement une maladie localement évoluée^[141].

En 1948, Patey proposa une mammectomie radicale modifiée conservant les muscles pectoraux, c'est en 1966 que Fisher montra que les lymphatiques régionaux n'étaient pas des barrières contre la progression tumorale, et qu'il fallait considérer le cancer du sein comme une maladie générale à expression locale. Sur un plan thérapeutique chirurgical, cette théorie trouva sa confirmation dans les résultats de l'étude NSABP conduite entre 1971 et 1974 : il n'y avait aucune différence de survie globale, ou sans événement entre deux groupes de patientes présentant des stades I et II et traitées soit par Halsted, soit par mastectomie simple (1765 patientes)^[142].

L'évolution devait donc logiquement aller vers la conservation mammaire. Deux essais prospectifs randomisés, l'un américain le NSABP B-06^[143] et l'autre européen du cancer institut de Milan^[144] montrèrent l'équivalence en terme de survie globale d'un traitement conservateur (association chirurgie conservatrice et radiothérapie) par rapport à une mastectomie pour les tumeurs inférieures à 4 cm. Jatoi^[145] a publié en 2005 une méta analyse de 6 essais randomisés qui avec un recul de 14,7 ans confirmèrent l'absence de différence significative sur la survie globale tout en mettant en évidence un risque de récurrence locorégionale significativement plus élevé dans le groupe traitement conservateur.

Cette évolution du traitement chirurgical se fait parallèlement aux autres moyens thérapeutiques utilisés dans le cancer du sein soulignant deux points qui doivent toujours rester présents à l'esprit: **l'importance dans la guérison d'un bon contrôle local et la nécessité d'une vision multidisciplinaire qui fait du chirurgien un oncologue à part entière.**

L'objectif de la chirurgie au niveau du sein est de pratiquer l'exérèse de la tumeur ou d'un foyer radiologique en conservant le sein (tumorectomie ou segmentectomie) où réalisation d'une chirurgie radicale (mastectomie) ; de minimiser les séquelles esthétiques en associant parfois à l'exérèse des procédés de chirurgie oncoplastique où de réaliser une reconstruction mammaire, la chirurgie est en général réalisée en première intention où après un traitement néoadjuvant : chimiothérapie ou hormonothérapie ; et de permettre un diagnostic histologique précis et une analyse biologique de la tumeur.

L'objectif au niveau ganglionnaire est d'analyser les ganglions qui drainent la tumeur (curage axillaire ou ganglion sentinelle) l'exérèse de ces ganglions permet d'améliorer les traitements adjuvants par un staging précis.

X.II. 1. 1 chirurgie du sein

X.II. 1. 1.1. Chirurgie radicale : mastectomie

Il a été le traitement de référence jusqu'à 1950 l'intervention de Halsted (1898) (mastectomie radicale élargie^[141], puis en 1948 Patey a décrit la mastectomie conservant le grand pectoral mais réséquant le petit pour permettre un curage des trois étages de Berg. Madden en 1972 proposa la mastectomie telle qu'elle est pratiquée actuellement, c'est l'exérèse mono bloc de la glande mammaire en conservant les muscles grand et petit pectoral associée à un curage axillaire des deux premiers étages (minimum de 10 ganglions prélevés)^[146, 147]. (Tableau 5)

X.II. 1. 1.2. Chirurgie conservatrice

Il est devenu le traitement de référence pour les tumeurs de moins de 2 cm ou plus, si le volume du sein le permet et cela sans préjudice esthétique, ainsi que les foyers de micro calcifications limités à 3 cm. L'exérèse est réalisée au large de la tumeur, avec des marges d'exérèse macroscopiques saines qui sont fonction de la taille de la tumeur et surtout de son siège dans le sein on distingue : les exérèses chirurgicales des lésions non palpables (segmentectomie, quadrantectomie) qui nécessite un repérage radiologique ; et Les tumorectomies des lésions palpables. Les complications sont essentiellement pariétales : abcès, hématomes, désunion et nécroses cutanées, lymphocèles.

X.II. 1. 2. chirurgie du creux axillaire : le curage axillaire

L'envahissement ganglionnaire garde une valeur significative absolue sur la survie. Hormis la taille tumorale aucun autre facteur ne prend le pas sur l'envahissement ganglionnaire. La

réalisation d'un curage axillaire (ou plus récemment du ganglion sentinelle, tumeur de petite taille 15 à 20 mm) doit être systématique pour toutes les tumeurs infiltrantes du sein, car il participe au contrôle local de la maladie. Il se fait d'abord au niveau axillaire ensuite mammaire interne puis sus claviculaire fait exceptionnellement.

Le ganglion sentinelle est la recherche et prélèvement du ou des premiers ganglions drainant la tumeur primitive avec pour Objectifs^[148] :

- Rechercher une atteinte métastatique axillaire
- Eviter le Curage axillaire si Ganglion sentinelle négatif.

Les principales complications sont lymphorrhée et lymphocèle, troubles sensitifs (hypoesthésie, paresthésie), hématomes, abcès et parfois lymphangites.

Tableau 5. Principaux essais comparant les taux de réponse dans les différentes chirurgies

Etudes	Patients	Protocoles	Suivi	Récidives locales (%)	SSR (%)	SG (%)
Fisher (1995) ^[49]	589 T ≤ 4cm 628 N0-N1 634	MRM TC+RT TC+CA	12	NP 11** 37**S	50 NS 47	60 NS 48
Veronesi (1990) ^[150]	349 352 T1 N0	MR Halsted Q+CA+RT	20	2 8	NP	60,1 59,4 NS
Blicher thoft ^[151]	429 430 stade I- II	MRM TC+RT	6	6 5	66 70 NS	82 59,4 NS
Vandongen (2000) ^[152]	420 448 stade I- II	MRM TC+RT	13,5	12 20	P=0,01	66 65 NS
Morris (1997) ^[153]	116 126 stade I- II	MRM TC+RT	10	10	69 72 NS	75 77 SN

* : recul médian, ** incidence cumulée 11% versus 37% p<0,001 -MR : mastectomie radicale type Halsted -MRM : mastectomie radicale modifiée type Patey TC : traitement conservateur -Q : Quadrantectomie -CA : curage ganglionnaire -RT : radiothérapie- NS : non significatif -NP : non précisé

X.II.2. Radiothérapie

L'objectif principal de la radiothérapie est de réduire le risque de rechute tumorale mammaire et pariétale ou ganglionnaire locorégional. L'irradiation mammaire est rarement réalisée en pré opératoire où de manière exclusive à visée curative dans des formes localement avancées où lorsque le terrain contre indique un acte chirurgical^[154-156]. La radiothérapie du sein diminue le risque de récurrence locale de 60 % après chirurgie conservatrice où après mastectomie. Dans les formes à haut risque de récurrence, cette action locorégionale de la radiothérapie se traduit par un bénéfice de survie à long terme^[157, 158].

X.II.2.1. techniques d'irradiation

X.II.2.1.1. Irradiation mammaire et pariétale

Elle est délivrée soit dans la glande mammaire et la paroi thoracique dans le cadre d'un traitement conservateur, soit dans la paroi thoracique après mastectomie. Le traitement utilise des Rayons d'accélérateurs linéaires de haute énergie de 4 à 15 MV. La prescription de la dose est standardisée selon les normes de l'ICRU (International Commission on Radiation Unit and Measurements)^[159].

Après chirurgie, la dose totale conventionnelle prophylactique dans la glande mammaire et/ou la paroi thoracique antérieure est de 45 à 50 Gy à raison de 1,80 à 2 Gy par séance, 5 séances par semaine.

Après chirurgie conservatrice, un complément d'irradiation localisé dans le lit de tumorectomie avec une marge de 1 à 2 cm de tissu sain est souvent effectué à la dose de 10 à 20 Gy, selon les facteurs de risque de rechute locale.

X.II.2.1.2. Radiothérapie des aires ganglionnaires locorégionales

L'utilité de l'irradiation des aires ganglionnaires locorégionales : axillaire, sus-claviculaire et mammaire interne est discutée. L'irradiation externe des ganglions sus et sous claviculaires n'est proposée qu'en l'absence de curage ganglionnaire axillaire, ou en cas d'envahissement ganglionnaire axillaire histologique. La dose délivrée est de 45 à 50 Gy à raison de 2 Gy par séance, cinq séances par semaine.

X.II.2.2. Résultats de la Radiothérapie post opératoire

X.II.2.2.1. Intérêt de l'irradiation pariétale après mastectomie pour carcinome infiltrant

Après mastectomie, la paroi thoracique est un site fréquent de rechute tumorale. Ce risque serait compris entre 2 et 12,5 % pour les carcinomes infiltrants limités T1-T2 N0 et de 19 à 35 % pour des tumeurs plus étendues.^{(13) (14) (15)} (Tableau 6). La radiothérapie pariétale post opératoire diminue significativement le risque de rechute locale en présence de facteur de risque comme l'envahissement ganglionnaire histologique >3 ganglions axillaires et la taille tumorale > 5 cm de diamètre^[153, 164]. Il est probable que cette irradiation pariétale diminue le risque de rechute locale dans les tumeurs comprises entre 3 et 5 cm de diamètre, en cas d'envahissement ganglionnaire histologique axillaire < 3 ganglions, d'embolies tumorales intra vasculaires étendus, d'extension cutanée ou au muscle pectoral, de tumeur multifocale et de recoupe chirurgicale envahie^[157, 165-169].

Les résultats de la méta-analyse de l'EBCTCG 2000⁽¹⁶⁾ reposent sur 20000 patientes randomisées de 1961 à 1990 ; La radiothérapie loco-régionale post opératoire diminuait significativement la mortalité spécifique à 20 ans de 4,8 % dans le groupe irradié (2 p < 0,0001), quel que soit l'âge, l'état ganglionnaire axillaire et le grade histologique. Cependant, ces résultats étaient contrebalancés par un excès de mortalité de 4,3 % lié à une autre cause dominée par les décès d'origine cardio-vasculaire.

Tableau 6. Mastectomie radicale versus mastectomie simple et irradiation

Références	Caractéristique des patientes	Protocoles	Suivi	Récidives locales ou régionales (%)	SSR (%)	SG (%)
Kaae (1977) ^[170]	206 219 opérables d'emblée	MR M+RT	10 ans	27 22 NS	NP NP NS	37 36 NS
Langlands (1980) ^[171]	256 242 stade, II, III	MR M+RT	12 ans	23 27 NP	NP NP	55 50 P<0,05
Fisher (1985) ^[172]	362*+ 292** 352 + 294** 365* Opérables d'emblée	MR M+RT M+CA	10 ans	7* 15** 5* 14** 12* NP NS	47* 29** 48* 25** 42* NS NS	58*38** 59*39** 54* NS NS

N0 : clinique ; N1 : clinique, CA : évidement ganglionnaire axillaire ; M : mastectomie simple ; MR : mastectomie radicale (Halsted) ; NP : non précisé ; NS : non significatif ; RT : radiothérapie ; SG : survie globale ; SSR : survie sans récurrence

X.II.2.2.1. Intérêt de l'irradiation mammaire dans le traitement conservateur des carcinomes

Dans les formes localisées, les traitements chirurgicaux conservateurs ont progressivement remplacé la mastectomie. Une étude rétrospective comparative ^[173] et trois études prospectives randomisées ^[140, 174, 175] ont comparé une chirurgie conservatrice seule et une chirurgie conservatrice suivie d'une irradiation mammaire d'au moins 50 Gy en 5 semaines. Les résultats ont montré que la radiothérapie post opératoire entraîne une réduction significative du risque de rechute tumorale dont 50 % sont infiltrantes avec un risque potentiel de dissémination métastatique (Tableau 7). Ce bénéfice est observé quel que soit la taille de la tumeur, l'âge et le type histologique, sans, jusqu'à présent, d'impact significatif sur la survie spécifique.

Il existe la possibilité de l'irradiation partielle du sein (IPS) puisque après chirurgie conservatrice exclusive, 76% à 85% des récurrences locales apparaissent dans le même quadrant que la tumeur primaire ^[176], il existe plusieurs moyens d'IPS dont la curiethérapie interstitielle qui consiste à traiter les tissus, en plaçant en leur sein de nombreux guides dans lesquels viendront s'insérer la ou les sources radioactives, pour une durée déterminée. Cette dernière est probablement la technique la plus conformationnelle puisqu'elle s'adapte au mieux au volume cible, elle donne un taux de récurrence de 0 à 8% ^[177].

X.II.2.2.2. Intérêt de la radiothérapie des aires ganglionnaires locorégionales

- Intérêt de l'irradiation ganglionnaire sus-claviculaire

La rechute ganglionnaire sus-claviculaire est, par sa fréquence, le deuxième site de rechute locorégionale dont l'incidence varie entre 1 et 37 % selon les caractéristiques de la tumeur en l'absence d'irradiation locorégionale ^[179, 180]. La rechute ganglionnaire sus-claviculaire est de mauvais pronostic avec un taux de survie à 5 ans qui ne dépasse pas 15 %. L'irradiation prophylactique sus-claviculaire réduit le risque de rechute ganglionnaire sus-claviculaire en cas de facteurs de risque comme un envahissement histologique > 3 ganglions axillaires et/ou de tumeur de gros volume ^[179, 180] avec un risque de morbidité faible. Cependant, l'impact d'une irradiation sus-claviculaire sur la survie n'est pas connu.

- Intérêt de l'irradiation ganglionnaire axillaire

En l'absence de curage ganglionnaire axillaire ou en cas de prélèvement ganglionnaire insuffisant, une irradiation externe axillaire est capable d'entraîner un bon contrôle ganglionnaire axillaire ⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾. Le risque de complications post radiques est faible, toujours inférieur à 5 %.

Tableau 7. Etudes comparatives : chirurgie conservatrice seule contre chirurgie conservatrice suivie d'une radiothérapie dans les carcinomes du sein localisés.

<i>études</i>	<i>N pts</i>	<i>Reculmédian</i>	<i>Evénements</i>	<i>C.C. seule</i> %	<i>C.C.</i> <i>+RT</i> %	<i>valeur du p</i>
Fisher	818	90 <i>mois</i>	RL à 8 ans	26,8	12,1	<0,000005
NSABP-			RL in situ	13,4	8,2	0,007
B17			RL infiltrante	13,4	3,9	0,00005
1999 ^[174]			Survie en RC à 8 ans	62	75	0,00003
			Survie globale à 8 ans	94	95	NS
Bijker	1010	51 <i>mois</i>	RL à 4 ans	16	9	0,005
EORTC			RL in situ	8	5	0,06
10853			RL infiltrante	8	4	0,04
2001 ^[178]			Survie en RC à 4 ans	82	86	0,20
			Survie globale à 4 ans	99	99	NS
UKCCR	1030	52,6 <i>mois</i>	RL à 5 ans	14	6	<0,0001
2003 ^[175]			RL in situ	7	3	0,004
			RL infiltrante	6	3	0,01
Cutuli	895	84	RL à 7 ans	32,4	12,6	<0,0001
2002 ^[172]			RL in situ	15	5	<0,0001
			RL infiltrante	16	8	<0,0001

Pts : patientes ; C.C. : chirurgie conservatrice ; RT : radiothérapie ; RL : rechute locale ; RC : rémission complète. * Etude prospective randomisée. ** Etude rétrospective comparative.

Intérêt de l'irradiation ganglionnaire mammaire interne

Son intérêt est de plus en plus controversé. Les facteurs de risque d'envahissement ganglionnaire mammaire interne sont : la taille tumorale > 2 cm de diamètre, l'envahissement ganglionnaire axillaire et l'âge < 40 ans^[184, 185], en revanche, la topographie tumorale a une influence mineure. Dans les séries rétrospectives, le bénéfice d'une irradiation ganglionnaire mammaire interne est, en termes de survie, minime^[186] ou absent^[187, 188].

X.II.3 Hormonothérapie

L'hormonothérapie est le plus ancien traitement médical du cancer du sein, c'est elle qui a apporté le plus de bénéfice avec le meilleur rapport bénéfice/risque. C'est grâce au chirurgien Georges Thomas Beatson^[189] qui intuitivement réalisa des castrations à cinq femmes avec cancer du sein localement avancé et a obtenu une rémission clinique chez trois d'entre elles. Ses objectifs sont :

- Agir sur la maladie micrométastatique pour améliorer la survie sans métastase et la survie globale,
- Améliorer le contrôle locorégional en facilitant la réalisation de chirurgie et où de la radiothérapie,
- Réduire le risque de cancer controlatéral
- Prévention chez les femmes à risque de cancer du sein

X.II.3.1. LES MOYENS

Il existe quatre classes d'hormonothérapie :

- Le blocage de la fonction ovarienne
- Les anti-estrogènes
- Les inhibiteurs de l'Aromatase
- Les progestatifs

X.II.3.1.1. Le blocage de la fonction ovarienne

Cette voie thérapeutique agit par la baisse du taux d'estrogènes circulants sécrétés par les ovaires. Elle s'adresse aux femmes non ménopausées. Elle est représentée par la castration :

- chirurgicale
- radiothérapique.
- l'utilisation des analogues de la LH-RH. effets réversibles^[190]
-

En monothérapie^[191], elle obtient une rémission objective (R.O.) chez un tiers des patientes. Les effets secondaires sont liés au mécanisme d'action, tels que bouffées de chaleur, baisse de la libido, sécheresse vaginale et dyspareunie.

X.II.3.1.2. Les anti-œstrogènes

Ces produits s'opposent à l'action des œstrogènes sur les cellules cibles, en bloquant leur captation sur le récepteur d'estrogène (RE) : c'est l'effet antagoniste. Les anti estrogènes peuvent être mixtes ou purs. L'effet agoniste ou antagoniste varie suivant le produit et l'organe considéré. Cette variabilité a été à l'origine d'une nouvelle appellation : Selective Estrogen Receptor Modulator ou SERM^[192]

X.II.3.1.2.1. Les antiestrogènes mixtes

Ils ont une structure non stéroïdienne. Le plus ancien et le plus utilisé est le tamoxifène : produit phare, sa découverte dans les années 1960 a révolutionné le traitement hormonal du cancer du sein, il permet d'obtenir un taux de réponse objective de 30% au sein d'une population, quelque soit le taux de récepteurs hormonaux, utilisé à la dose de 20mg/j, per os, dans les traitements adjuvants et dans le traitement des formes évoluées. C'est un agoniste-antagoniste, présentant des effets antagonistes au niveau de l'épithélium mammaire normal et tumoral, et des effets agonistes au niveau de l'os et de l'endomètre.

Les principaux effets secondaires sont : les bouffées de chaleur, les leucorrhées, le prurit vulvaire, des nausées, céphalées, et augmentation du risque de phlébite.⁽²⁰⁾⁽²¹⁾

Tableau 08. Réponse aux traitements antihormonaux en phase métastatique selon le taux d'expression des récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone⁽²²⁾

Récepteurs hormonaux	Taux de réponse à l'hormonothérapie
RE+ RP+	78 %
RE+ RP-	34 %
RE- RP+	53 %
RE- RP-	10 %

Le Torémifène est rapidement absorbé. Sa demi-vie biologique (3 jours) est plus courte que celle du Tamoxifène (9 jours). Il a une efficacité et un profil de toxicité proche de ceux du tamoxifène. La posologie optimale est de 60 mg/jour^[196].

Le Raloxifène a d'abord démontré qu'il pouvait prévenir et traiter l'ostéoporose. Il augmente la densité osseuse des femmes ménopausées et réduit l'incidence des fractures. Il n'a pas

d'action agoniste sur l'utérus et ne va donc pas stimuler l'apparition de cancers de l'endomètre. La posologie optimale est de 60 mg/jour^[197].

X.II.3.1.2.2. Les antiestrogènes purs

Le fulvestrant est un anti-estrogène antagoniste pur. Il entraîne une diminution de l'expression du récepteur de l'estrogène, et exerce sur le récepteur un effet antagoniste pur. Le taux de réponse objective en 2^{ème} ligne après échappement au tamoxifène est comparable à celui des anti-aromatases (15-20%). Le fulvestrant dispose de l'AMM dans les cancers du sein évolués, ER+, ayant échappé à un anti-estrogène de type agoniste-antagoniste, chez les femmes ménopausées uniquement^[198].

X.II.3.1.3. Les antiaromatases

Ils agissent spécifiquement sur le système enzymatique de l'aromatation des androgènes en œstrogènes, créent une hypo-œstrogénémie sévère qui peut entraîner des répercussions sur le métabolisme lipidique (hypercholestérolémie) et osseux (ostéoporose, fractures). Elles peuvent également entraîner une asthénie généralement transitoire, des nausées, des céphalées, une alopécie, une sécheresse vulvaire et vaginale, une dyspareunie et des bouffées de chaleur. Elles entraînent assez souvent des douleurs articulaires. Certains inhibiteurs d'aromatase pourraient augmenter le risque d'accidents artériels cardiaques et/ou cérébraux. Deux familles sont distinguées :

- des produits non stéroïdiens (type II), agissant sur les enzymes dont le substrat est le cytochrome P450 (anastrozole, letrozole), se lient à l'enzyme de façon réversible et donc temporaire ; leurs posologies respectives sont de 1 mg/j et 2mg/j.
- des produits de structure stéroïdienne (type I, exemestane) qui se lient sur le site de liaison de l'enzyme (aromatase), se lient à l'aromatase de façon irréversible (inhibiteurs suicides). La posologie optimale est de 25 mg/jour, par voie orale^[138].

X.II.3.1.4. Les progestatifs

Il en existe 2 formes : L'Acétate de Médroxyprogestérone (MPA) (posologie optimale entre 500 et 1000 mg/jour), permet environ 30 % de réponses objectives ; sa toxicité est directement fonction du taux sérique et du terrain (toxicité vasculaire et toxicité générale : prise de poids)^[199], et l'Acétate de Megestrol (MA). (Posologie optimale de 160 mg/jour).

X.II.3.2. Place de l'hormonothérapie

X.II.3.2.1. hormonothérapie adjuvante

X.II.3.2.1.1. Chez la femme non ménopausée

Le tamoxifène (20 mg/j pendant 5 ans) reste le standard en cas de récepteurs hormonaux positifs, ⁽²³⁾ ⁽²⁴⁾ le Tamoxifène administré sur environ 5 années réduit le risque de récurrence de 44% et le risque de décès de 39% avant 40 ans, alors qu'il est de 29% et de 34% entre 40 et 50 ans. ($2p = 0,00001$) ^[202-204].

Supprimer la fonction ovarienne peut être utile ; la castration chirurgicale est considérée comme la méthode de choix. ⁽²³⁾ La castration par agonistes de la LHRH n'est pas supérieure au tamoxifène et surtout, n'a pas montré de bénéfice par rapport à une association chimiothérapie-tamoxifène ^[205].

X.II.3.2.1.2. Chez la femme ménopausée

Les inhibiteurs de l'aromatase sont la référence et doivent être inclus à un moment ou à un autre dans le schéma de traitement hormonal. Le tamoxifène pour 5 ans reste une option acceptable si mauvaise tolérance pour les inhibiteurs de l'aromatase.

Tableau 9. Résultats actualisés des essais d'inhibiteurs d'aromatase en situation adjuvante.

Essai	Nombres	Suivi	Survie sans maladie	Survie globale
ATAC ^[206] Anastrozole	6186	100 mois	HR=0,95 ; P< 0,003	NS
BIG 1-98 ^[207] Letrozole	8028	51 mois	HR=0,82 ; P < 0,007	NS
IES ^[208] Exemestane	4274	56 mois	HR=0,76 ; P < 0,0001	HR=0,83 ; p< 0,05
MA.17 ^[209] letrozole	5169	64 mois	HR=0,68 ; P < 0,0001	NS

NS: non significatif; HR : hasard ratio

Parmi les stratégies possibles : on peut actuellement identifier le traitement initial par IA, ou un traitement initial par tamoxifène durant 2 à 3 ans suivi d'un IA pour un total de 5 ans, ou enfin un relais par IA après 5 ans de tamoxifène(en particulier en cas d'envahissement ganglionnaire initial).⁽²³⁾⁽²⁵⁾ L'actualisation récente des essais avec IA a permis de conforter certains résultats (**tableau 9**) La dernière publication de l'essai ATAC a permis de montrer que : après 100 mois de suivi, le bénéfice de l'anastrozole persistait, en termes de survie sans métastase à distance, mais sans incidence sur la survie globale⁽²⁶⁾.L'actualisation de l'essai BIG 1-98 a de même confirmé le bénéfice du létrozole^[207]. La substitution de l'exémestane au tamoxifène reste également bénéfique à long terme^[208].. Enfin, les données actualisées de l'étude MA-17 (létrozole en relais, après 5 ans de tamoxifène) continuent à être positives, avec cependant des interrogations délicates sur les causes de mortalité compétitives, notamment cardiovasculaires.

X.II.3.2.2. Hormonothérapie palliative

X.II.3.2.2.1. Chez la femme non ménopausée

Depuis la méta-analyse de J.G. Klijn et al, le traitement hormonal de référence dans cette indication est l'association castration-tamoxifène^[210].

X.II.3.2.2.2. Chez la femme ménopausée

Les IA sont également la référence dans cette indication^[211]. La stratégie thérapeutique pour les patientes rechutant durant ou après un traitement par IA n'est pas définie à ce jour.

X.II.4. Chimiothérapie

Les adénocarcinomes mammaires sont considérés comme relativement sensibles à la chimiothérapie, initialement elle n'était utilisée que pour les formes métastatiques (à but palliatif), cependant l'induction d'un certain nombre de rémissions complètes a conduit son utilisation en situation adjuvante (améliorer la survie sans métastase et globale), et enfin elle a été testé en néoadjuvant (but de conservation mammaire avec amélioration de la survie).

Quasiment tous les médicaments ont été testé en situation palliative ; d'abord en mono chimiothérapie puis en association à d'autres molécules ; et ceci a été fait dans le cadre d'essais thérapeutiques randomisés (années 1970) ; il s'agit d'études de population tirés au sort soit en 2 voire 3 groupes afin de tester des hypothèses préalablement définies, le nombre de sujets nécessaires pour obtenir un pouvoir statistique suffisant permettant de répondre

avec une marge d'erreur acceptable à la question est essentielle. Ces essais doivent passer par différents phases cliniques^[16].

Etudes de phase I (tolérance) : études de pharmacologie humaine dont les objectifs sont de :

- Définir la dose maximale tolérée d'un médicament(DMT) et la DLT (dose non acceptable),
- Décrire les effets secondaires
- Définir les modalités d'administration.
- Décrire la pharmacocinétique et la pharmacodynamique,
- Estimer l'effet bénéfique

Etudes de phase II (dose-effet) : études d'investigation thérapeutique, dont l'objectif est :

- Détecter un effet thérapeutique,
- Evaluer la posologie optimale,
- Déduire des indications possibles,
- Détecter les effets secondaires (dose dépendant ou non),
- Quantifier la durée de l'effet.

Etudes de phase III : ce sont des études de confirmation,

- évaluent l'efficacité de la substance par comparaison avec une substance de référence,
- déterminent les paramètres pharmacocinétiques chez les malades,
- rechercher des effets secondaires sur une large population.

Etudes de phase IV ont pour objectif :

- L'évaluation du rapport cout bénéfice,
- L'évaluation du risque en population réelle (effets indésirables rares),
- L'évaluation du bénéfice thérapeutique (morbidity, qualité de vie, étude d'impact),
- L'évaluation du bon usage du médicament (évaluation des pratiques professionnelles)
- Recherches de nouvelles indications.⁽²⁷⁾

X.II.4.1. Chimiothérapie des phases métastatiques

L'avènement de la chimiothérapie au lendemain de la seconde guerre mondiale puis son développement dans les années 70 et 80 a doté la thérapeutique d'une deuxième classe après l'hormonothérapie.

X.II.4.1.1. Monochimiothérapie

Les agents considérés comme efficaces appartiennent à quatre classes principales, d'autres molécules ont également une activité

X.II.4.1.1.a. Les agents intercalants

Inhibiteurs de la topo isomérase II

- Molécules s'intercalant dans la double hélice d'ADN entre 2 bases adjacentes au niveau du complexe topo isomérase II -ADN et stabilisent les coupures double-brins,
- Troubles de la réplication et de la transcription (G1- G2) de l'ADN
- Formation de radicaux libres et de lésions membranaires. ^{(28) (29)}

X.II.4.1.1.a.1 les anthracyclines

Leur efficacité n'est pas reliée à l'horaire d'administration mais plutôt à l'exposition totale (surface sous la courbe). Ils exercent leur effet à toutes les phases du cycle cellulaire. Ils sont fortement métabolisés au foie et excrétés à 50 % dans la bile nécessitant un ajustement de la dose en insuffisance hépatique ou en présence d'hyper bilirubinémie, selon les posologies suivantes :

a.- Doxorubicine : dose habituelle = 60-75 mg/m² en bolus toutes les 3 semaines; en association = 40-60 mg/m²

b.- Épirubicine : 50-120 mg/m² IV bolus seul ou en association toutes les 3 semaines

Toxicités :

- Myélosuppression : nadir au jour 10-14
- Nausées/vomissements : reliés à la dose
- Alopécie (80-100 % des patients)
- Stomatites - Mucosites
- Extravasation : vésicants (ulcération sévère et nécrose tissulaire)

- Cardiotoxicité : Aiguë et chronique (surtout : Insuffisance cardiaque)

Prévention : Surveiller les doses cumulatives maximales (à vie) : pour la Doxorubicine : 450-550 mg/m² (450 si facteurs de risques : radiothérapie, HTA, diabète...)

Et pour l'Épirubicine : 950 mg/m²

- Si on observe une baisse >10-20 % de la FEV gauche, on doit arrêter l'anthracycline.
- Possibilité de donner un agent cardioprotecteur : dexrazoxan

c.- La Doxorubicine liposomale : Les liposomes pénètrent avec plus d'efficacité (+ petite taille et temps de circulation dans l'organisme + long) dans les tumeurs solides. Une fois dans les tissus, la Doxorubicine est libérée.

Posologie : 20 mg/m² I.V. en 30 minutes toutes les 3 semaines ou 40-50 mg/m² I.V. en 60 minutes toutes les 4 semaines

Toxicités :

- Myélosuppression (dose-limitante)
- alopecie (9 %)
- Insuffisance cardiaque (1%), réduction du risque de cardiotoxicité grâce à la forme liposomale.
- Syndrome mains pieds (important ; 20% de grade 3)

X.II.4.1.1.a.2. Anthracenedione

Les Anthracenediones, dont le Mitoxantrone, ont été développés dans le but d'obtenir des agents aussi efficaces que les anthracyclines mais ayant un profil d'effets secondaire amélioré. Moins active que les anthracyclines. Posologie : 12-14 mg/m² IV toutes les 3 semaines.

X.II.4.1.1.b. Agents alkylants

Agents antinéoplasiques les plus anciens (1^{er} guerre mondiale). substances possédant un ou plusieurs groupements alkyles très nucléophiles, interagissent avec différentes macromolécules (ADN, ARN...) en établissant des liaisons covalentes sur certains des atomes des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN. Ils sont bi fonctionnels.

Les alkylants inhibent la transcription et la réplication de l'ADN entraînant des lésions cellulaires létales, Ils libèrent des radicaux libres entraînant des cassures de la chaîne d'ADN,

agents mutagènes avec potentiel leucémogène. Ils Exercent leur action sur les cellules se multipliant rapidement et à toutes les phases du cycle cellulaire.

X.II.4.1.1.b.1 oxazophosphorines

- Cyclophosphamide

Devant être activé au foie, Le métabolite actif est le phosphoramidate moutarde et l'autre métabolite, le 4-OH cyclophosphamide, qui agit plutôt comme un transporteur de phosphoramidate moutarde aux cellules visées. Le 3ème métabolite, l'acroléine, est responsable des effets toxiques du cyclophosphamide.

50-75 % des métabolites sont éliminés dans l'urine, d'où la nécessité d'ajuster les doses lorsque la clairance à la créatinine est inférieure à 10 ml/min.

Toxicités : myélosuppression (dose-limitante) ; nausées/vomissements assez sévères (reliés à la dose) ; alopecie ; cancers secondaires (leucémies) ; toxicité pulmonaire et cardiaque et cystite hémorragique.

- Ifosfamide

Similaire au cyclophosphamide sauf que moins de médicament sera activé par métabolisme hépatique et donc il est nécessaire de donner des doses 3-4 fois plus élevées que pour le cyclophosphamide.

X.II.4.1.1.c les anti métabolites

Ces agents sont des analogues structuraux de métabolites normaux essentiels au bon fonctionnement de la cellule et à sa réplication (base de l'ADN et de l'ARN ou enzymes utilisés dans la synthèse de l'ADN ou dans la synthèse des protéines). Ils se substituent à ces molécules normales ou ils compétitionnent avec elles, rendant ainsi la cellule non fonctionnelle. Les anti métabolites sont spécifiques à la phase S du cycle cellulaire.

- 5-fluoro-uracile (5-FU)

Doit être métabolisé en fluorodéoxyuridine mono phosphate (FdUMP) pour être actif. Inhibe la thymidilate synthétase, enzyme essentielle à la synthèse de la base de l'ADN Thymidine. Un autre métabolite, le triphosphate nucléotide (FdUTP) s'incorpore dans l'ARN et en altère la fonction. La méthode d'administration (continue vs bolus) influence le mécanisme d'action ainsi que le profil de toxicité.

Toxicités : Dépend de la dose, de la méthode d'administration (perfusion continue vs bolus), et de la voie d'administration : mucites buccales et diarrhées (toxicité dose-limitante) ; myélosuppression (neutropénie et thrombocytopénie) : Érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome des mains et des pieds) ; photosensibilité.

▪ Capécitabine

Analogue oral du 5-fluorouracile (pro-médicament) Doit être converti en 5-fluorouracile pour son efficacité cytotoxique. Les enzymes qui le convertissent en 5FU seraient présents en quantité supérieure dans le tissu tumoral vs le tissu normal. Métabolisé au foie (et dans le tissu tumoral). Excrétion urinaire principalement. Nécessite un ajustement de dose si insuffisance rénale.

Toxicités : les plus fréquents : érythème palmoplantaire (53% - sévères 17%) ; diarrhées (49% - sévères 14%) ; nausées (38% - sévères 3%) et vomissements (23% - sévères 2%) ; stomatites (25% - sévères 2%) ; fatigue

▪ Methotrexate

Le MTX pénètre dans la cellule par un mécanisme actif à doses conventionnelles et par diffusion passive à hautes doses. Il se substitue à l'acide folique et inhibe de façon compétitive la dihydrofolate réductase, enzyme responsable du maintien du pool intracellulaire de folates à l'état réduit et nécessaires à la synthèse de thymidilate, enzyme essentiel à la synthèse des purines. 90 % est éliminé par les reins sous forme inchangée. Il est essentiel d'ajuster les doses selon la fonction rénale.

Toxicité : dépend de la dose et de l'horaire d'administration

- Myélosuppression
- Digestive (stomatites ou diarrhées).

▪ Gemcitabine

Analogue de la base de l'ADN Cytosine comme la Cytarabine. Nécessite aussi phosphorylation pour exercer son effet cytotoxique. Inhibe la synthèse d'ADN.

Toxicités : myélosuppression : neutropénie et thrombopénie (plus sévère avec perfusions > 1 heure) ; Syndrome grippal avec fièvre, myalgies : 6-12 h post dose ; Rash, prurit : débute 48-72 heures après la dose ; Élévation des enzymes hépatiques, ; Nausées / vomissements peu importants ; Toxicité pulmonaire rare : dyspnée, bronchospasmes ; radio sensibilisateur

X.II.4.1.1.d. les dérivés de platine

▪ Cisplatine 1^{er} à être utilisé il appartient à la 1^{er} génération des sels de platine, il agit par formation de pont inter et intra brins au niveau de l'ADN il est excrété par voie rénale et il existe plusieurs mécanismes de résistance : diminution de l'accumulation intracellulaire, augmentation de la synthèse de glutathion, augmentation de la réparation de l'ADN.

Toxicités : Rénale, auditive, neurologique, hématologique et digestive.

- Carboplatine,
- Oxaliplatine

Tableau 10 : Taux de réponse des drogues en mono chimiothérapie ^[17]

<i>Agent (DCI)</i>	<i>Doses usuelles mg/m²</i>	<i>Taux de réponse 1^{ère} ligne %</i>	<i>Taux de réponse 2^{ème} ligne %</i>
Doxorubicine	50	38-52	15-25
Epirubicine	50-90	32-48	15-25
mithoxantrone	10_14	28-40	15-25
cyclophosphamide	400-600	34	-
fluorouracile	500	34	-
vinorelbine	30 /7 j	38-54	>20
Ifosfamide	4-6 g/m ²	30-40	-
methotrexate	60	34	-
vincristine	1.4/7 j	21	-
paclitaxel	175	29-63	19-57
docetaxel	100	47-65	39-58
capecitabine	2500	20-30	20-27
gemcitabine	800/ 7 j	23-37	13-41
ixabepilone	40	29-54	4-24
Cisplatine	50-75	50	9
Carboplatine	AUC 5-7	28	3

X.II.4.1.1.d. LES AGENTS INTERFERANT AVEC LA TUBULINE

X.II.4.1.1.d.1 Alcaloïdes de la pervenche

Ils inhibent la synthèse de la tubuline en inhibant sa polymérisation en microtubules. Ils dépolymérisent la tubuline déjà constituée : ce sont des inhibiteurs de mitose (métaphase bloquée) car poison du fuseau mitotique (Vincristine, Vindesine, Vinorelbine, Vinflunine)

- Résistance de type MDR ou par mutations des sous-unités α et β
- Elle est Croisée avec les anthracyclines et les épipodophyllotoxines.
- Toxicité : hématologique et neurologique.
- La vinflunine est un analogue des vinca-alcaloïdes, Sa formule chimique est très proche de celle de la Vinorelbine.en essais clinique dans le cancer du sein métastatique.⁽³⁰⁾

X.II.4.1.1.d.2. les taxoides

- Paclitaxel: Extrait de l'if du pacifique, *Taxus brevifolia* ^[215], il fut le premier agent de cette classe à être commercialisé.
- Le docetaxel est un produit semisynthétique fabriqué à partir des épines de l'if européen.

Taxus Baccata

Les deux se lient aux microtubules, ils favorisent l'assemblage des dimères de tubulines en microtubules et stabilisent ceux-ci en prévenant leur dépolymérisation. Le docetaxel serait 2 fois plus puissant que le paclitaxel quant à sa capacité de se lier à la tubuline. Exercent principalement leur effet sur la phase G2/M de la mitose. Possède une résistance croisée incomplète. Ces agents s'éliminent principalement par métabolisme hépatique et excrétion biliaire nécessitant des ajustements de doses en cas d'insuffisance hépatique. La résistance est croisée de type MDR, et/ou d'altération qualitative et quantitative de la tubuline.

Toxicité : myélosuppression (Dose-limitante) ; réaction d'hypersensibilité ; prémédication avec antihistaminiques H1, H2 et corticostéroïdes (PO ou IV) ; neuropathie périphérique (paclitaxel > docetaxel) ; cumulative ; myalgies / arthralgies qui typiquement surviennent 3-5 jours après l'administration et persiste 3-5 jours (AINS, narcotiques analgésiques) ; mucites ; trouble cardiaque ; alopecie (100%) ; rétention liquidienne avec le docetaxel (pour prévenir cet effet indésirable on administre une prémédication avec de la dexaméthasone : dose habituelle : 8 mg bid p.o à débiter la veille de la chimiothérapie).

Toxicités cutanées : érythème, desquamation de la peau ; changement au niveau des ongles (surtout docetaxel) ; Asthénie: surtout docétaxel

Le paclitaxel a démontré une activité dans le traitement du cancer du sein en situation métastatique, il est une arme majeure dans le traitement de cette maladie. Le paclitaxel agit en induisant la polymérisation des microtubules en inhibant leur dépolymérisation (sous-unité alpha et bêta). Ce mécanisme d'action aboutit à un arrêt de la mitose au stade métaphase-anaphase, inhibant la prolifération et favorisant la mort cellulaire ^[216]. Il apparaît actuellement que cette mort cellulaire induite par le paclitaxel résulte de deux mécanismes différents ^[217? 218].

À faible concentration (< 9 nM), la mort cellulaire survient après une mitose aberrante impliquant une voie de transduction du signal indépendante de Raf1. Elle mettrait en jeu la protéine p53, le gardien du génome, qui induit la transcription de la protéine p21waf1/cip1. Cette dernière, facteur de régulation du cycle cellulaire, bloque le passage de la cellule de G1 à la phase S en inhibant le complexe cycline D-cdk.

À des concentrations plus élevées (> 9 nM), il existe un arrêt de la mitose en phase G2/M, une accumulation de la masse de microtubules au sein des cellules et une induction de l'apoptose par une voie médiée par Raf1 et la voie des MAP kinases. Il semblerait que Raf induise la phosphorylation de bcl2, supprimant ainsi son action anti-apoptotique. En plus de son action proapoptotique, le paclitaxel a une activité anti-angiogénique. Le paclitaxel diminue la tortuosité et la densité des microvaisseaux ainsi que l'expression de la protéine VEGF ^[219, 220].

L'effet biologique d'une molécule cytotoxique est souvent dose-dépendant. Néanmoins, du fait de l'index thérapeutique limité, toute augmentation de la dose au-delà de la valeur dose/réponse ne fera qu'accroître la toxicité et non l'activité de ce cytotoxique. Les travaux de Rowinsky *et al.* ont démontré qu'en augmentant la durée d'exposition des cellules néoplasiques au paclitaxel, c'est-à-dire en faisant varier le paramètre temps, on augmente son efficacité. ⁽³¹⁾

Cette augmentation du temps d'exposition peut lever la résistance de lignées cellulaires exprimant la glycoprotéine P (mdr+), ce qu'il n'est pas possible d'obtenir avec la seule augmentation de dose ⁽³²⁾ et c'est à partir de ces hypothèses que plusieurs modalités de traitements selon la durée de perfusion ont été essayés avec des perfusions allant de 3 h à 96h.

Le taux de réponse varie de 6 à 62% variant en fonction de la durée de perfusion, de la dose administrée et de la population étudiée (1^{er} ligne ou 2^{ème} ligne après échec aux anthracyclines^[223, 224]. (Tableau 11, 12)

La première étude randomisée a démontré que le schéma d'administration en perfusion de 3h à la dose de 175 mg/m² est supérieur à 135 mg/m² en terme de temps jusqu'à progression, et a permis la mise sur le marché du paclitaxel, après échec des anthracyclines^[225].

Tableau 11. Résultats des études de phase II perfusion de 3 heures du paclitaxel

Étude de phase II	Doses en mg/m ²	Nombre de patientes évaluables	Taux de réponse %	Médiane de Survie (mois)
En première ligne				
Fountzilas ^[226]	175	10	54	NA
Gianni ^[227]	175 ou 225	24	46	NA
Davidson ^[228]	225	30	60	12.8
Bonneterre ^[229]	225	120	44	NA
Seidman ^[230]	250	25	32	NA
Mammounas ^[231]	250	62	43	NA
En deuxième ligne				
Vici ^[232]	135-175	41	22	9
Michael ^[233]	175	24	25	NA
Seidman ^[230]	175	24	20.8	NA
Fountzilas ^[226]	175	23	38	9.4
Gianni ^[227]	175-225	26	31	11
Vermorken ^[234]	250	33	6	NA

NA : non disponible ; NS : non significatif ; * p significatif

Tableau 12 : Résultats des études phases III du Paclitaxel après échec des anthracyclines

Etude de Phase III	Schéma d'administration		Nombre patients évaluables	Taux de réponse % maladie	survie sans maladie	médiane de survie
	Dose (mg/m ²)	durée de perfusion (h)				
Nabholtz ^[225]	135vs175	3	471	22 vs 29	3 vs 4.2*	10.5vs11.7
Perez ^[235]	375	3 vs 24	521	29 vs 31	NS	NA
Winer ^[236]	175 vs210 vs 250	3	475	21 vs 28 vs 22	3.8vs4.vs.8*	9.8 vs11.8 vs 11.9
Mamounas ^[237]	250	3 vs 24	516	40 vs50*	Ns 4.5 vs 7.5	11 vs 10
Holmes ^[238]	250 vs140	3 vs 96	179	23 vs 29		

NA : non disponible ; NS : non significatif ; * p significatif

Le paclitaxel a aussi été utilisé selon un schéma hebdomadaire a la dose de 80 à 90 mg/m² avec des taux de réponse objective variant entre 31 % et 68 %, le taux de réponse complète entre 0 % et 29 %. Concernant la tolérance, les neutropénies de grade 3-4 se rencontrent entre 4 % et 14 % des cas et les neuropathies entre 3 % et 31 % des cas ^[239-244]. Les taux de réponse pour le docetaxel varient de 40 à 68 % en 1^{er} ligne métastatique et de 39 à 58 % en 2^{ème} lignes métastatiques ^[245-247].

La dose utilisé en mono chimiothérapie est de 100 mg /m², il a été comparé d'abord à la doxorubicine puis au paclitaxel et il a montré une supériorité par rapport à la doxorubicine en terme de taux de réponse (48% vs 33%, p=0.008) mais pas sur la survie globale ^[248] et par rapport au paclitaxel une supériorité en terme de Survie sans progression de 2 mois avec p=0.0001 et de 2.7 mois en terme de survie globale (p=0.03) ^[249].

Nab-paclitaxel : nouvelle présentation du paclitaxel contient des nanoparticules de paclitaxel-albumine sérique humaine, le paclitaxel étant à l'état amorphe, non cristallin. L'albumine est connue pour faciliter la transcytose endothéliale de composants plasmatiques et des études *in vitro* ont démontré que sa présence favorise le transport du paclitaxel à travers les cellules endothéliales. On suppose que ce transport transendothélial facilité fait intervenir le récepteur

de l'albumine gp 60, et qu'il y a accumulation de paclitaxel dans la zone tumorale grâce à la protéine se liant à l'albumine SPARC (Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine).

Le nab-paclitaxel est indiqué en monothérapie dans le traitement du **cancer du sein métastatique** chez les patients en échec du traitement de première ligne. La posologie recommandée est de 260 mg/m², administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines. Aucune prémédication n'est nécessaire. Le taux de réponse objective est de 33 % vs 19 % en faveur du nab-paclitaxel versus paclitaxel (p=0.001), avec amélioration du temps jusqu'à progression et de la survie globale (22.7 sem vs 16.6 sem. p=0.003 et 56.4 sem vs 46.7 sem p=0.0016) ^[250]. (Tableau 13)

Tableau 13. Essais phase III du nab-paclitaxel en 1ère ligne métastatique dans le cancer du sein

Etudes	<i>n</i>	Protocole	RO (%)	TTP (mois)	Survie sans Progression (mois)
Gradishar et al. ^[250]	229	N p 260mg/m ² 3s vs	33	23	25,7
	225	Paclitaxel	19	16,9	25,2
Gradishar et al ^[251]	76	NP 300mg/m ² 3s vs	33		10,6
	74	NP100mg/m ² 3s/4 vs	58		9,3
	74	NP150 mg/m ² 3s/4 vs	62		9,2
	74	Docetacel 100mg/m ² 3s	36		7,3

NP nab-paclitaxel ; RO reponse objective TTP temp jusqu'à progression ; 3s :trois semaines

X.II.4.1.1.e les modificateurs de la réponse biologique

Les cellules néoplasiques malignes, sont diverses et hétérogènes. Cependant, toutes ces cellules ont comme caractéristique commune de proliférer en dépit des contrôles normaux ; et ont la capacité d'envahir et de coloniser les tissus environnants. Il est clairement établi que le développement d'un cancer est le résultat d'une combinaison entre, d'une part, l'activation de voies favorisant la prolifération cellulaire et, d'autre part, l'inhibition de signaux restreignant le potentiel prolifératif des cellules. La thérapie ciblée représente une approche moléculaire originale apparue à la fin des années 1990 et qui « cible » très précisément l'oncogénèse en bloquant la transmission d'un signal de la division cellulaire.

Les cibles privilégiées sont les récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase, ou famille HER (*human epidermal growth factor receptor*), situés à la surface des cellules, et la famille du VEGF (*vascular endothelial growth factor*). Les premiers interviennent dans la division cellulaire, l'inhibition de l'apoptose (mort cellulaire naturelle) et le potentiel métastatique des cellules, tandis que les seconds régissent l'angiogénèse.

Selon la nature de la molécule utilisée, on distingue :

- les anticorps monoclonaux qui interagissent avec la partie extracellulaire du récepteur en empêchant la fixation de la molécule qui est à l'origine de la croissance cellulaire ;
- les inhibiteurs de la tyrosine kinase qui sont de petites molécules pénétrant dans la cellule où elles inhibent les voies de la signalisation.

a.Trastuzumab

Dans 15 à 20 % des cancers du sein l'oncogène HER2/neu est amplifié et la protéine transmembranaire c-ErbB-2 qu'il code est surexprimée par comparaison avec les cellules mammaires normales. La surexpression de la protéine confère à la tumeur un mauvais pronostic. C'est un anticorps monoclonal recombinant humanisé de type IgG1 qui bloque la partie extracellulaire du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), à activité tyrosine kinase. Cet anticorps a des propriétés cytostatiques (diminution de l'expression du HER2 à la surface des cellules en bloquant la cellule en phase G1, en inhibant l'angiogénèse et en induisant une réponse immunitaire, c'est un puissant médiateur de la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC) ^[252].

Il est disponible sous forme de perfusion. Sa demi-vie est longue, fixée à 28 jour mais varie avec la dose administrée, la concentration de trastuzumab est doublée lors de son association au paclitaxel. D'un point de vue pharmacodynamique, le trastuzumab est synergique avec les taxanes, les anthracyclines, les sels de platine ainsi que l'etoposide et la vinorelbine.

Le Trastuzumab seul donne 11 à 25 % de réponses sous forme de monothérapie, associé à une chimiothérapie les taux de réponse sont de l'ordre de 50 % ⁽³³⁾

Toxicités : réaction d'hyper sensibilité immédiate (fièvre, dyspnée, hypotension) exceptionnelle ; cardiaque (patientes prétraitées par anthracyclines surveiller la fraction d'éjection ventriculaire gauche tous les trois mois) ; syndrome grippal, douleur articulaire.

b. Le trastuzumab emtansine (T-DM1)

C'est un conjugué anticorps-médicament (antibody-drug conjugate ADC), est conçu pour inhiber la voie de signalisation de HER2 et délivrer l'agent chimiothérapeutique DM1 directement à l'intérieur des cellules cancéreuses HER2-positives. Le trastuzumab emtansine offre à la fois les avantages potentiels du trastuzumab et le mode unique de libération ciblée de l'agent chimiothérapeutique, ce qui devrait se traduire par une meilleure efficacité et moins d'effets indésirables. Plusieurs essais phases III sont en cours le comparant au Lapatinib+capecitabine chez des femmes résistantes à l'herceptine et taxanes, ou associé au pertuzumab, ou associé à l'herceptine et taxane et un troisième essai phase III en troisième ligne après échec à l'herceptine et lapatinib comparé à une chimiothérapie laissée au choix du médecin traitant.

c. Pertuzumab

C'est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui se lie spécifiquement à la partie extracellulaire de ErbB 2 au niveau d'un épitope différent de celui de l'herceptine, à l'inverse de celle-ci il peut inhiber l'hétérodimérisation (ErbB2-ErbB1, ErbB2- ErbB3, ErbB2- ErbB4), il inhibe ainsi la croissance tumorale des tumeurs présentant soit une expression importante ou modérée de Erb B2.

Un essai phase III a montré une amélioration de la survie sans progression de 18.5 vs 12.5 en faveur du pertuzumab associé à l'herceptine et docetaxel versus herceptine, docetaxel seul ($p = 0.001$) avec une toxicité acceptable ^[254].

d. Bevacizumab

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal de type IgG1 qui se lie au VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), facteur clé de la vasculogénèse et de l'angiogénèse, et inhibe de ce fait la liaison du VEGF à ses récepteurs, Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2), à la surface des cellules endothéliales. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF fait régresser les vaisseaux tumoraux, les normalise, et inhibe la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux, inhibant ainsi la croissance tumorale.

Toxicité : hypertension artérielle ; protéinurie ; maladie thromboembolique

En première ligne, une étude de phase III a permis d'évaluer le paclitaxel hebdomadaire associé ou non au bevacizumab (10 mg/kg toutes les 2 semaines). La survie sans récurrence

médiane fut doublée de 5.8 mois à 11.4 mois. Le taux de réponse est passé de 23.4% à 48%. La survie à un an était de 81.4% versus 74%, $p=0.017$. Après ces résultats intéressants l'AMM fut accordé au bevacizumab associé au Paclitaxel en 1^{er} ligne métastatique [255].

D'autres études ont suivi associant d'autres chimiothérapies telles que le docetaxel, anthracyclines et capecitabine.

Tableau 14. Essais randomisés en phase métastatique avec le bévacizumab

Essais	Randomisation	Patientes	Survie sans progression	HR	P
E2100 [255]	Ptx vs ptx +béva	722	5.9 vs 11.8	0,48	0,01
Avado [256]	Dcx vs dcx + béva7,5mg/kg vs Dcx + béva 15 mg/kg	736	8,2 vs 9,0 vs 10,1	0,86 0,77	NS
Ribbon 1 [257] Ribbon 2 [258]	Chx (anthra, tax ou capéci) + placebo versus chx +béva(Anthra/tax) Chx + placebo vs chx+ béva	Anthra/tax 622 Capéci : 615 684	8,0 vs 9,2 5,7 vs 8,6 5,1vs7,2	0,64 0,69 0,78	< 0,01 < 0,01 0,007

Ptx : paclitaxel ; Dcx : docetaxel ; béva : bévacizumab ; chx : chimiothérapie; anthra : anthracycline ; tax : taxanes ; capéci : capécitabine.

Aucune étude n'a montré d'amélioration significative de la SG avec des médianes de l'ordre de 26 [255] à 31 mois [256] en première ligne et de 18 mois en deuxième ligne [258] avec des toxicités plutôt grave mettant en jeu le pronostic vital.. Cela a conduit à des prises de position opposées de la part des tutelles en Europe et aux États-Unis et d'où le retrait de l'AMM par la FDA.

La question, pour l'instant non résolue, est de savoir s'il est possible d'individualiser un sous-groupe de patientes chez qui une augmentation significative de la survie peut être observée grâce au bévacizumab. Malheureusement aucun marqueur prédictif de réponse n'a été individualisé pour le bevacizumab pour le moment.

e.Lapatinib

Petite molécule de la classe des 4-anilinoquinazolines inhibant de façon réversible par voie orale l'activité tyrosine kinase à la fois des récepteurs Erb B1 et Erb B2, il agit à l'intérieur

de la cellule et peut donc agir sur la signalisation à partir de récepteurs ayant perdu ou muté leur domaine extracellulaire, de plus en agissant sur deux récepteurs il serait potentiellement plus efficace. Bien toléré jusqu'à la dose de 1500 mg/j qui est la dose recommandée.

Le lapatinib a obtenu 24% de réponse objective et le bénéfice clinique s'établit au-delà de 6 mois avec un taux de 31%.

Une étude de phase III a comparé chez 324 patientes la capécitabine seule avec l'association capécitabine + lapatinib chez ces mêmes patientes qui ont été prétraitées par anthracyclines, taxanes et trastuzumab. La survie médiane sans progression a été doublée par l'adjonction de lapatinib (8,4 versus 4 mois) sans modification cependant de la survie globale.⁽³⁴⁾

Toxicité : rash cutanée ; atteinte pulmonaire interstitielle, pneumopathie, diarrhée ; fatigue.

- Nouvelles cibles en cours d'essais (Figure6)

- Inhibiteurs d'IGF 1-R
- Inhibiteurs des PI3 K
- Inhibiteurs des m TOR et AKT
- Inhibiteurs HSP 90
- Inhibiteurs d'HDAC

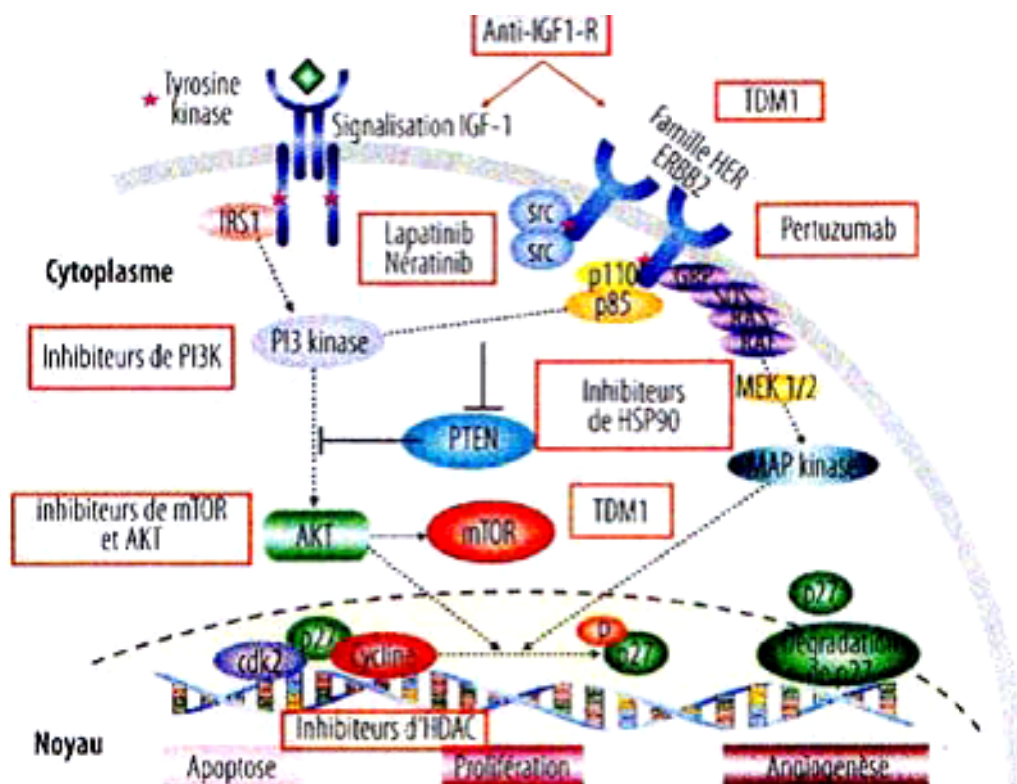
X.II.4.1.2. polychimiothérapie

a. Polychimiothérapie seule

Actuellement en phase métastatique, la plupart des médecins utilisent la polychimiothérapie car elle donne une augmentation du taux de réponse mais très modérément la durée d'intervalle libre et la survie globale.

La plupart des protocoles utilisés entraînent un taux de réponse de 50 à 80 % avec moins de 20 % de rémission complètes et une médiane de survie de 2 à 3 ans. Il n'y pas de standardisation de la chimiothérapie dans le cancer du sein métastatique. Les deux classes majeures de cytotoxiques sont les anthracyclines et les taxanes.⁽³⁵⁾ Mais avant leurs utilisations il y avait des protocoles sans anthracyclines qui donnaient en général moins de 60% de réponse.

Figure 6. Nouvelles cibles thérapeutiques qui sont en cours de développement dans le cancer du sein



Nouveaux ciblage thérapeutiques anti HER₂

Les premiers essais prospectifs de mono-chimiothérapie par Fisher ⁽³⁶⁾ n'ont pas permis d'obtenir des réponses durables et intéressantes du fait de l'apparition de résistance qui furent contournée par l'adjonction d'une ou de plusieurs drogues à effet synergiques, de mécanismes d'action différents et avec des profils de toxicité différents afin de proposer des doses efficaces.

La dose intensité est un élément crucial de la chimiothérapie anticancéreuse et **l'addition d'une drogue à une association de référence** est un des moyens pour **l'accroître**. Dès l'introduction des anthracyclines il y a amélioration des taux de réponse à 70% ce qui en fait des drogues majeurs dans le cancer du sein. Les nombreux essais cliniques faits avec anthracyclines montrent la supériorité par rapport aux anciens protocoles en matière de survie ^[262].

Pour les taxanes :paclitaxel et docetaxel ont été comparé en monothérapie aux polychimiothérapie sans anthracyclines (CMF, mitomycine, vinblastine et 5Fu, navelbine et on note une différence significative pour les réponses objectives en faveur des taxanes mais pas de la survie globale pour le paclitaxel. Tableau 15.

Leurs associations aux anthracyclines a nettement amélioré les taux de réponse qui sont de l'ordre de 40 à 68 % ainsi que le temps jusqu' à progression de 6 à 9 mois et des médianes de survie d'environ 24 mois avec des toxicités plus importantes pour les bras combinés (neutropénie fébrile neurotoxicité et toxicité cardiaque (paclitaxel).Tableau 16

Tableau 15 : Etudes de phase III comparant les taxanes en monochimiothérapie à une polychimiothérapie sans anthracyclines

Auteurs	Nbre	Ligne de traitement	Régimes (mg/m2)	RO (%)	TTP (mois)	Survie médiane (en mois)
Bishop [263]	209	1 ^{ère} et 2 ^{ème}	paclitaxel 200 /3hvs	29	21,2	17,3
			CMF P(prednidone)	35	14,4	13,9
Nabholtz [264]	392	1 ^{ère} et 2 ^{ème}	Docétaxel 200 vs	30*	4,4*	11,4*
			Mitomyl+ Vinblastine	12	2,6	8,7
Bonnetterre [265]	176	1 ^{ère} et 2 ^{ème}	Docétaxel 100 vs	43	6,5	16
			5FU+vinorelbine	38,8	5,1	15

TTP : temps jusqu'à progression, RO : réponse objective, * p significatif

D'autre association ont été faite notamment avec la gemcitabine pour le paclitaxel et la capecitabine pour le docetaxel et ceci en cas d'échec aux anthracyclines ou de contre indication, les taux de réponse sont nettement amélioré pour l'association en terme de réponse objective (39,3 vs 25,6 - 42 vs 30) de temps jusqu'à progression (5,4 vs 3,5-6,1 vs 4,2) mais pas en terme de survie globale. (Tableau 17)

Pour les patientes surexprimant HER 2 le Trastuzumab a été associé d'abord au paclitaxel puis au docetaxel puis aux autres drogues tel qu'anthracycline, navelbine, ou capecitabine et sels de platine.

Tableau 16. Etudes randomisés de l'association anthracyclines-taxanes versus polychimiothérapie à base d'anthracyclines en 1^{er} lignes métastatiques

Etudes	Patientes	Schéma	RO (RC) %	TTP	SG
				Median (mois)	Médiane (mois)
Jassem et al. ^[266]	134	A ₅₀ j1+P ₂₀₀ 3h j2 vs	68 (19) ^s	8,3	23,3
	133	FAC ₅₀ j1	55(8)	6,2	18,3
Biganzoli et al. ^[26]	138	A ₆₀ j1 +P ₁₇₅ 3h j2 vs	58(NR) ^{ns}	6,0	20,6 ^{ns}
	137	CA ₆₀ j1	54 (NR)	6,0	20,5
Luck et al. ^[268]	214	E ₆₀ +P ₁₇₅ 3h vs	46 (9) ^{ns}	9,0	17,6 ^{ns}
	215	EC ₆₀ j1	41 (6)	7,6	21,2
Carmichael et al. ^[269]	353	E ₇₅ +P ₂₀₀ 3h vs	67 (14) ^s	6,5 ^{ns}	13,7 ^{ns}
	352	EC ₇₅ j1	56 (11)	6,7	13,8
Nabholtz et al. ^[270]	215	A ₅₀ +D ₇₅ vs	59 (10) ^s	8,7	22,5 ^{ns}
	214	CA ₆₀ j1	47 (10)	7,3	21,7
Bontenbal et al. ^[271]	109	A ₅₀ +D ₇₅ vs	53 (NR) ^s	8,0	22,6 ^s
	107	FAC ₅₀ j1	37 (NR)	6,6	16,2
Bonnetterre et al. ^[272]	70	A ₅₀ +D ₇₅ vs	63(NR) ^s	7,8	34 ^s
	72	FAC ₅₀ j1	34,3(NR)	5,4	28

RC, réponse complète ; RO, réponse objective ; TTP, Temps jusqu'à progression ; SG, survie globale ; A, Doxorubicine ; E, Epirubicine ; C, Cyclophosphamide ; F,5 Fluorouracile ; P, Paclitaxel ; D, Docétaxel ; NR, non rapporté ; S, significatif ; ns, non significatif

Tableau 17. Etude de phase III : Taxanes - gemcitabine ou capecitabine après échec aux anthracyclines

Etude	Nombres	Protocole	RO(%)	TTP (mois)	SG (mois)
Albain K. 2008 ^[273]	529	P+G	39,3	5,4	18,5
		G	25,6	3,5	15,8
			P = 0,007	P = 0,001	P = 0,0182 (ns)
O'Shaughnessy J. ^[274]	511	D+C	42	6,1	14,5
		C	30	4,2	11,5
			P=0,006	P=0,0001	P=0,0126 (ns)

P : paclitaxel ; g : gemcitabine ; d : docetaxel ; c : capecitabine, ns non significatif ; b. Association a la thérapie ciblée ; b. 1 Association au trastuzumab

Les taux de réponse de l'association aux taxanes varient de 41 à 61 % en phase III et de 53 à 68 % pour l'association aux anthracyclines, navelbine, capecitabine, gemcitabine et sels de platine en phase II non randomisées, mais au prix d'une toxicité cardiaque majorée pour l'association avec les anthracyclines (16%) d'où indication d'associer le trastuzumab aux taxanes en 1er ligne métastatique (tableau 19)

Tableau 18. Etude phase II des associations Trastuzumab chimiothérapie

Etudes	Protocole	Patientes (n)	RO %	TTP médian (mois)	SG médiane(mois)
Slamon et al. ^[275]	P vs P+T	188 vs 281	17 vs 41*	3,0 vs 6,9*	18,4 vs 22,1*
	AC vs AC+T	186 vs 186	42 vs 56*	6,1 vs 7,8*	21,4 vs 26,8*
Marty et al. ^[275]	D vs D+T	-	34 vs 61	6,1 vs 11,7*	22,7 vs 31,2

*= p significative ; P, Paclitaxel ; A, Doxorubicine ; C, Cyclophosphamide ; D, Docétaxel ; G, Gemcitabine ; V, Vinorelbine ; RO, Réponse objective ; TTP, temps jusqu'à progression ; SG, Survie globale.

b.2 Chimiothérapie intensive avec greffes de cellules souches

L'intensification des doses de chimiothérapie a été portée au maximum tolérable grâce à la greffe de cellules souches hématopoïétiques permettant de prévenir l'aplasie médullaire prolongée. une méta analyse de la Cochrane collaboration a sélectionné en phase métastatique 6 essais randomisés comparant chimiothérapie intensive et chimiothérapie conventionnelle : malgré l'amélioration de la survie sans récurrence il n'y a pas de bénéfice sur la survie globale^[277].

Tableau 19. Taux de réponses des principales combinaisons Trastuzumab et chimiothérapie

Auteurs	Nbre	Schéma	RO	RC	RP	S
Trastuzumab + Taxanes						
Esteva et col (2002)	30	T + D Hebdo	60		60	13
Meden et col (2001)	12	T + D Hebdo	50		50	42
Montemurro (2004)	42	T + D / 3 semaines	67	17	50	17
Seidman et col	95	T + P Hebdo	57	4	53	13
Tedesco et col	26	T + D Hebdo	50	8	42	31
Trastuzumab + sels de Platinium						
Pegram et col (2004)	34	T + D + CDDP	76	9	67	
Pegram et col (2004)	14	T + D + CBDCA	71	21	50	
Perez et col (2005)	48	T + P + CBDCA/21j	81			
Trastuzumab + Capecitabine						
Bartsch et col (2007)	40	T + C	20	3	17	50
Schaller et col (2007)	27	T + C	45	15	30	33
Yamamoto (2008)	59	T + C	65			
Trastuzumab + Vinorelbine						
Burstein et col (2003)	54	T + V	68	7	61	17
Jahanzeb (2002)	40	T + V	78	11	67	8
Bartsch et col (2007)	78	T + V orale	86			
Yardley et col (2004)	29	T + V + D	75	33	42	
Bayo-Calero (2008)	52	T + V Hebdo	58			
Trastuzumab + Gemcitabine						
O' Shaughnessy (2004)	38	T + G	32		32	
Bartch et col (2008)	30	T + G			19	27
Loesch et col (2008)	150	T + G + CBDCA	64			

RO : réponse objective – RP : réponse partielle – RC : réponse complète – S : stabilisation – T : Trastuzumab – D : Docetaxel – P : Paclitaxel – CDDP : Cisplatine – CBDCA : Carboplatine ; G : Gemcitabine – V : Vinorelbine – C : Capecitabine.

Le traitement des métastases du cancer du sein fait appel à la chimiothérapie en cas d'hormonorésistance ou d'évolutivité des métastases et plus récemment aux thérapies ciblées (associées à la chimiothérapie) qui ont transformé la vie des patientes qui surexpriment HER 2. Le choix de la chimiothérapie est très complexe, la toxicité doit rester une préoccupation permanente et grâce à l'utilisation des diverses drogues de façon successives on devrait arriver à contrôler la maladie le plus longtemps possible de la manière la plus satisfaisante possible.

X.II.4.2 chimiothérapie néoadjuvante

Les chimiothérapies premières ont été utilisées dans les années 70 dans le traitement des formes inflammatoires. Les résultats montraient une amélioration de la survie sans récurrence et de la survie globale des patientes. Par la suite, l'indication de la chimiothérapie première a été étendue aux tumeurs du sein localement avancé ou lorsqu'il existait un envahissement ganglionnaire clinique. Pour les stades T3, T4 et/ou N2, N3 avec traitement locorégional seul on obtenait 20% de survie à 10 ans.

Le but de la chimiothérapie néoadjuvante est de :

- permettre une action plus rapide sur la croissance des micrométastases, ce qui devrait entraîner une augmentation de la survie des patientes.
- La réduction du volume tumoral, ou downstaging, induite par la chimiothérapie donnerait la possibilité d'augmenter le taux de conservation mammaire.
- Ce traitement préopératoire donne l'opportunité d'évaluer la réponse tumorale in vivo.
- Ainsi la réponse de la tumeur primitive représente-t-elle un marqueur de remplacement ou surrogate marker du comportement des cellules micro métastatiques disséminées à distance.

Cette hypothèse est fondée sur la relation étroite entre réponse histologique à la chimiothérapie et survie à long terme^[278, 279].

Plusieurs limites potentielles ont été évoquées. Il s'agit :

- du sur traitement possible de certaines tumeurs ;
- du risque de progression tumorale sous chimiothérapie ;
- de la perte des facteurs pronostiques préopératoires, essentiellement les données du curage axillaire.

Cependant, les données du curage axillaire restent toujours un facteur pronostique majeur après chimiothérapie néoadjuvante^[280]. De nombreux essais concernant la chimiothérapie néoadjuvante rapportent des résultats intéressants les taux de réponses objectives cliniques varient de 60 à 94 % avec des taux de réponse complètes compris entre 15 et 60 % et les taux de réponse complètes pathologiques de 7 à 34%^[281].

Le cancer du sein localement évolué est connu pour être une pathologie à risque et il faut utiliser les cytotoxiques les plus efficaces c'est-à-dire les anthracyclines et les taxanes. Pour les anthracyclines il y a eu un nombre important d'essais qui sont résumés dans le tableau 20.

Tableau 20. Essais de chimiothérapie néoadjuvante phase II comportant une anthracycline

Auteurs	N	Stade	Protocole	RO(%)	RC(%)	pCR(%)	SSR(%)	SG(%)
Morell et col. ^[282]	55	III	MVAC + CX +RT	49	16	9	51	63
Smith et col. ^[283]	56	III	ECF	49 (98)	33 (66)	-	-	-
Jacquillat et col. ^[284]	250	I IIa IIb IIIa IIIb	VTMF ± A RT	75	30	-	100 82 61 46 52	95 94 80 60 58
Thomaset col. ^[285]	193		CVAP	83,4	-	12,2	-	-
Bonadonna et col. ^[286]	536		CMF, FAC FEC	76	16	12,2	54	69

RO : réponse objective – RC : réponse complète - SG : survie globale – SSR : survie sans récurrence – pCR : réponse pathologique complète – CX : chirurgie – RT : radiothérapie

Les anthracyclines ont donc permis d'obtenir des taux de réponses cliniques de 50 à 80%, ainsi que des taux de survie de 40 à 70% à 5 ans selon les études, utilisées dans les cancers des seins inflammatoires et localement évolués^[287-291]. Pour les cancers du sein opérables la chimiothérapie néoadjuvante a amélioré le taux de conservation mammaire mais pas le taux de survie qu'elle soit sans récurrence ou globale^[291-292].

- Comparaison entre chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante

Les premières études randomisées, réalisées avec différents protocoles de chimiothérapie, ont donc permis de comparer la démarche néoadjuvante à la démarche adjuvante. Dans ces études, les taux de survie sans récurrence à 5 ans et de survie à 10 ans ne montrent pas de différence significative entre ces deux approches mais une différence en taux de traitement conservateur. (Tableau 21)

Tableau 21. Essais randomisés comparant chimiothérapie néoadjuvante à la chimiothérapie adjuvante

Auteurs	N	Protocoles	TR (%)	RC (%)	PCR (%)	SSR(%) 5 ans	SG(%) 5 ans
Mauriac et al. 1999 ^[293]	272	CX→EMV×3→MTV×3 Versus EMV×3→MTV×3→ Chirurgie	- 81	- 33	- NE	50 vs 50 suivi de 34 mois	60 vs 60 Suivi médian de 124 mois
Semiglazov et al. 1994 ^[294]	271	RT→CX→TMF×6 Versus RT→TMF×1-2→CX→ TMF×4-5	59 71	27 35 P<0, 05	19 29 P=0,05	81 vs 72 suivi de 60mois	86 vs 78 suivi de 60mois
Scholl et al. 1994 ^[295] Broet et al. 1999	414	RT→CX→FAC50×4 Versus FAC50×4-6→RT→CX	85 65	41 24	82 vs 77	73 vs 81 Suivi de 105 mois	86 vs 78 Suivi de 5 ans
Fisher et al. 1998 ^[296] , NSABP 18	152 3	CX→AC ×4 Versus AC×4→CX	- 80	- 36	- 13 (9+4)	67 vs 67 suivi 60mois	80 vs 80 suivi 60 mois
Vander Hage et al. EORTC 2001 ⁽³⁷⁾	698	CX→FEC60×4 Versus FEC60×4→	- 49	- 7	- 4	65 vs 70 suivi de 56 mois	82 vs 84 suivi de 56 mois
Ragaz 1997 ⁽³⁸⁾	204	CX → CMF Versus 1CMF → CX +8 cycles	Pas de ≠	- -	100 vs ND	ND	74 vs 73 Suivi de 10 ans
Powles 1995 ⁽³⁹⁾	309	CX+ CT 8 versus CT (FEC 60) +CX +CT(4)	85	19	10	65 vs 70	78 vs 78 Suivi de 56 mois

TR: taux de réponse, n: nombre de patientes, RC: réponse complète; PCR: réponse pathologique complète, SSR: survie sans récurrence, SG : survie globale, CX : chirurgie RT : radiothérapie EMV : Epirubicine, Methotrexate, vincristine. MTV : Mitomycine, Thiotépa, Vindésine. TMF :Thiotépa, Methotrexate, F : 5FU A : Doxorubicine, c : Cyclophosphamide.

Ces résultats ont été confirmés par deux méta-analyses : celle de Mauri, 2005 et celle de Mieog 2007^{(40) (41)} : La chimiothérapie néoadjuvante est équivalente en terme de survie à la chimiothérapie adjuvante. Le risque de récurrence locale est augmenté quand la radiothérapie est faite sans chirurgie après chimiothérapie néoadjuvante. Alors que celle de Mieog n'a pas retrouvé d'augmentation du risque de récurrence locale.

Tableau 22. Essais Phase III comparant taxanes + anthracyclines en concomitant ou en séquentiel versus Anthracyclines dans la chimiothérapie néoadjuvante du cancer du sein.

Auteurs	Stade	N	Protocole mg/m ²	RO (%)	RC(%)	pCR(%)	P
Vinholes et al. ^[305]	IIIa IIIb	407	A(50) T(75) Versus FAC	72 63	-	-	0,006
Evans et al. ^[306]	T _≥ 3cm	336	A(60) T(75) × 6 versus A(60) C(600) × 6	70 61	20 17	12 16	0,06
Luporsi et al. ^[307]	Tumeur Opérable	66	E(100) T(75) Vs F(600) E(100) C(600)	84 72	-	26	NS
Diéras et al. ^[308]	T2 T3 N0 N1	200	A(60) P(200) × 4 Vs A(60) C(600) × 4	89 70	-	16 11	-
Pouillart et al. ^[309]	IIa - IIb IIIa	247	A P versus AC	83 66		16 10	-
Buzdar et al. ^[310]	Tumeur opérable	174	P(200/24h)+CX+CT(4FAC)vs FAC 50 +CX + CT(4 FAC)	80 79		8 17	NS
NSABP B 27 ^[311]	T1-3 N0-1	711 492	A(60) C(600) → T(100) Versus A(60) C(600)	91,1 85,7	65 40	26 14	P< 0,001
Smith et al. ^[312]	T2 ≥ 4cm T3 T4	52	C(1000) V(1,5) A(50) Pr (40mg/j/5 3sem×4 T(100)/21 jours ×4 Versus CVAP	64 85	56 33	31 15	
Minton et al. ⁽⁴²⁾	III	37	A(80) 2 semaines × 3 T(100) 2 semaines × 3		23	24	
Gianni et al. ^[314]	T1-3 N0-1 T _≥ 2cm	270	A(60) P(200) → CMF		52	23	
Von Minckwitz, GABG ^[315]	T2-3, N0- 2, M0 T>2cm	913	AT × 4 q2w AC × 4, Doc × 4		32,5 57,4	7,7 16,1	
Untch(AGO) ^[316]	T2 -4d N0-2 M0	475	EP×4 q 3 w E×3 → P×3 q 2 w			10 18	

T : docetaxel, A : Doxorubicine, C : Cyclophosphamide, V : Vincristine ; F : 5Fluoro-uracile, E : Epirubicine, P: Paclitaxel, Pr:Prednisolone. -RC : réponse complète -pCR : réponse pathologique- RO : réponse objective

Pour les taxanes : ayant démontré une activité importante en situation métastatique, même chez les patientes résistantes aux anthracyclines, en situation néo adjuvante ils ont donné une meilleure réponse clinique et une augmentation des réponses complètes histologiques, ayant comme corollaire l'augmentation de la survie à long terme^[302]. Cependant, l'inclusion des taxanes, soit en monothérapie, soit en association avec les anthracyclines, n'a pas conduit à une augmentation significative des taux de réponse histologique, de 5 à 13 %^[303, 304]. En fait, les approches séquentielles semblent plus intéressantes, permettant d'administrer des agents à leur dose optimale, avec une toxicité acceptable. (Tableau 22)

X.II.4.3 chimiothérapies adjuvantes

L'histoire des traitements adjuvants du cancer du sein a débuté avec le traitement des formes présentant des adénopathies axillaires (N+).

Le cancer du sein primitif est actuellement considéré comme une maladie systémique, ceci a été évoqué par le fait que 70 à 80 % des patientes meurent de métastases. Il a été clairement démontré que la moitié des patientes ayant un cancer cliniquement localisé ont des micro métastases au moment du diagnostic^[317-19]

Mendelshon et Skipper ont défini le concept de fraction en croissance dans une population de cellules tumorales^[320, 321], dans le cas des micro métastases la cinétique de croissance est exponentielle (temps de doublement est constant) ainsi le meilleur moment pour délivrer une chimiothérapie se situe en post opératoire immédiat (lorsque le nombre de cellules résiduelles est le plus faible).

Afin d'améliorer la survie des patientes l'utilisation des drogues réputées les plus efficaces en situation métastatique sont administrées en situation adjuvante^[245]. Le méta analyse de l'EBCTCG a démontré que la chimiothérapie adjuvante diminue significativement le risque de récurrence et de décès par cancer du sein quels que soit l'âge, le statut ganglionnaire, le statut des récepteurs hormonaux ou le statut ménopausique^[1, 13, 322].

X.II.4.3.1 chimiothérapie sans anthracyclines

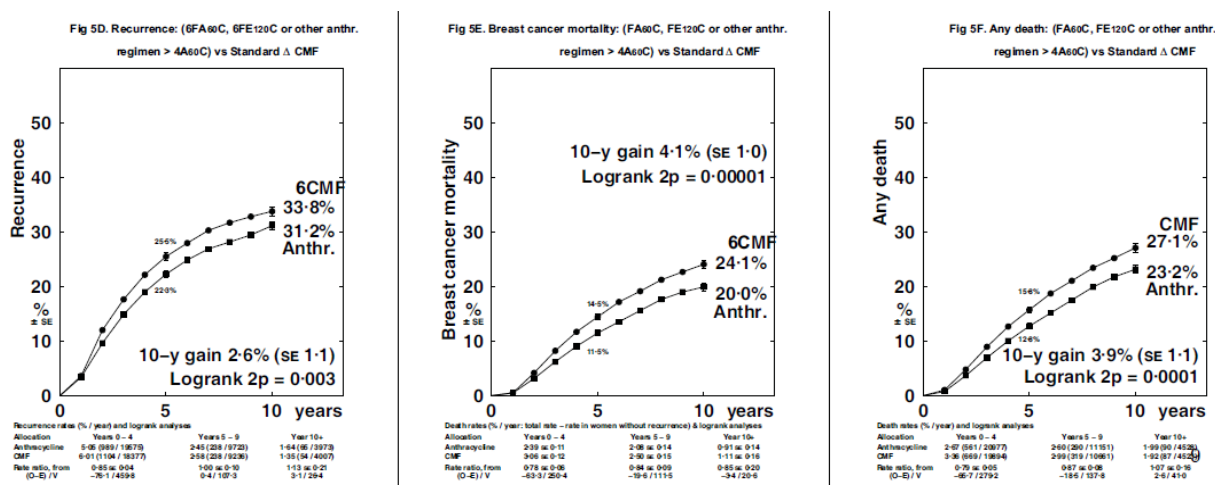
C'est à Gianni Bonadonna et à ses collaborateurs milanais que l'on doit la première étude positive, montrant un avantage décisif de l'utilisation en adjuvant du CMF chez des patientes avec envahissement ganglionnaire. Leurs premiers résultats publiés en 1976 ont été confirmés 30 ans plus tard avec un suivi impressionnant^[323, 324].

Après un suivi médian de 28,5 ans CMF réduit significativement le risque de rechute et le risque de décès (HR 0,71 p=0,005 ; HR 0,79 p=0,04) et douze cycles de CMF ne sont pas supérieure à six cycles. Pour les patientes avec envahissement ganglionnaire négatif et récepteur hormonaux négatifs le CMF réduit de façon significative le risque de récurrence (HR 0,65 p=0,009) et le risque de décès (0,65 p=0,01) avec un suivi médian de 20 ans [324]. Pour certains, ce protocole reste une option en cas de contre indication aux anthracyclines ou chez certaines patientes avec curage négatif [325].

X.II.4.3.2. chimiothérapie avec anthracyclines

La méta-analyse de l'EBCTCG montre que chez les patientes avec envahissement ganglionnaire N+ une chimiothérapie à base d'anthracyclines entraîne un gain absolu de 4 % en réduction du risque de récurrence et de décès par rapport à une chimiothérapie de type CMF après un suivi médian de plus de 10 ans, la réduction du risque persiste au delà de quinze ans avec une réduction relative de 26 % chez les patientes les plus jeunes [13]. (figure 7)

Figure 7. Méta analyse de l'EBCTCG montrant qu'une polychimiothérapie a base d'anthracyclines versus CMF améliore significativement la survie des patientes avec envahissement ganglionnaire



De nombreux essais cliniques comparant les anthracyclines en polychimiothérapie (FAC, FEC ou A suivi de CMF ou AC) au CMF classique ou modifié ont été faits (Tab. 25), [326, 327] ; cependant 4 AC ou 8 EC ont été comparé à 6 CMF et aucune différence de survie n'a été retrouvée entre les deux protocoles [328, 329]. (fig. 8)

Figure 8. Méta analyse de l'EBCTCG ne montrant aucune différence entre CMF (6 cures) et AC (4 cures)^[13]

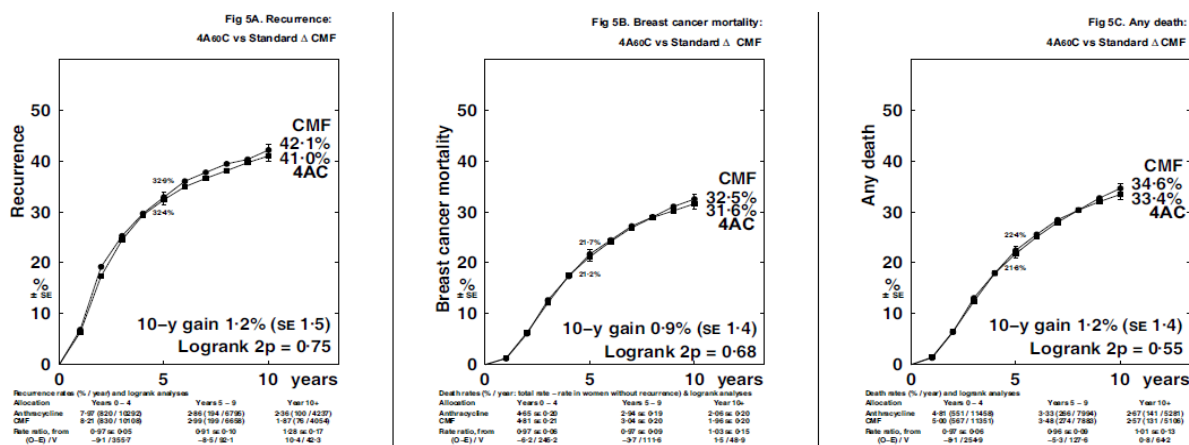


Tableau 23 : Essais randomisés étudiant l'intérêt d'une poly chimiothérapie avec anthracycline

Essais	Protocoles	Suivi(ans)	Survie Sans Adriamycine% SSR SG	Survie avec Adriamycine% SSR SG	Significativité p SSR SG
Misset et al. ^[330]	CMF vs AVCF	10	43 50	61 76	0,02 0,001
NSABP 11 ^[331]	PF vs PFA	5	44 59	51 65	0,007 0,08
NSABP 12 ^[139]	PFT vs PFAT	5	63 78	64 77	0,4 0,9
NSABP 15 ^[332]	4AC vs 6CMF Vs 4C-6CMF	5	63 82	62 83	0,5 0,6
Bonadonna et al. 1-3 N+ ^[333] >3+	12CMF vs 8CMF-4AC 4AC8CMF(1) vsCMF/A(2)	5	75 alter 91 45 66	91 séquent 89 61 82	NS NS 0,001 0,005
ICCG ^[334]	CMF vs FEC	3	--	--	FEC > CMF Pour 1-3 N+

CMF : cyclophosphamide, methotrexate 5 fluorouracile ; AVCF : adriamycine vincristine cyclophosphamide 5 fluorouracile ; PF : melphalan 5 fluorouracile ; PFA : melphalan 5 fluorouracile adriamycine ; T : tamoxifene ; FEC : 5 fluorouracile epirubicine cyclophosphamide ; alter:alternatives

Un autre point très discuté est la dose optimale d'anthracyclines dans la mesure où il existe une relation dose efficacité pour la doxorubicine et l'epirubicine, elle est de 60 mg/m² pour la doxorubicine ^[335] et de 90 mg/m² pour l'epirubicine ^[329, 336? 337]. Selon la méta analyse la durée optimale de chimiothérapie est de 4 à 6 mois avec une supériorité en terme de survie sans récurrence et de survie globale pour six cures de FEC 50 comparé a trois cures de FEC 50 ou trois cures de FEC 75 ^[322, 338]. Donc les anthracyclines en adjuvant ont un indéniable bénéfice sur la survie et les avantages en survie doivent être pesés en fonction des risques

d'effets secondaires (à long terme : cardiaque et leucémie) qui dépendent de la dose administrée (dose densité et dose intensité) ainsi que du type d'anthracyclines utilisés ^[339, 340]. Un autre effet secondaire est l'induction d'une ménopause précoce avec ses symptômes comme bouffées de chaleur et surtout ostéoporose et effets cardiovasculaires.

La combinaison de la chimiothérapie avec l'hormonothérapie a montré une augmentation significative de la survie globale et sans récurrence par rapport à ce qui est obtenu avec un des traitements isolés ^[13], ceci est vrai notamment chez les patientes avec envahissement ganglionnaire que l'association soit faite avec le CMF ou avec les anthracyclines ^[341, 342]. Pour les patientes sans envahissement ganglionnaire le bénéfice reste discuté ^[343, 344]. En revanche, l'association tamoxifène, chimiothérapie doit se faire de manière séquentielle et non concomitante ^[345].

X.II.4.3.3 Chimiothérapie avec Taxanes

Vu l'activité très importante qu'a montré les taxanes en situation métastatique, ils ont été incorporés dans des essais en adjuvant et plus de 30 000 patientes ont été incluses dans différents essais associant anthracyclines et taxanes administrés soit de façon concomitante soit de façon séquentielle.

L'administration séquentielle de plusieurs drogues ou combinaisons, présente des avantages en termes de dose-intensité. Selon Norton ^[346], l'administration séquentielle comme l'administration alternée permettent de délivrer chaque agent à dose unitaire pleine. Le traitement séquentiel autorise le maintien ou la réduction de l'intervalle entre deux doses d'un même agent, ce qui limite le temps de repopulation tumorale à partir des cellules résiduelles de la lignée sensible à ce même agent.

L'administration séquentielle de la chimiothérapie paraît être une modalité favorable pour optimiser la dose-intensité, car elle autorise une dose totale délivrée proche de la dose-intensité théorique et un intervalle court entre les cycles d'un même agent. Au surplus, l'utilisation d'agents ayant des spectres d'action différents sans résistance croisée peut permettre de limiter l'émergence de clones de cellules résistantes.

X.II.4.3.3.1. Paclitaxel

Deux grands essais ont comparé chez plus de 3000 patientes chacun 4 cycles d'AC suivi par 4 cures de paclitaxel contre 4 cures d'AC seules chez des femmes avec envahissement ganglionnaire.

L'étude du GALGB 9344 après un suivi médian de 69 mois a nettement retrouvé une réduction de 18 % de la mortalité (p=0,006) et de 17 % du risque de récurrence (p= 0,002). Cet effet était plus significatif chez les patientes avec récepteurs hormonaux négatifs [335]. L'essai du NSABP B-28 après 64 mois de suivi a retrouvé uniquement un bénéfice significatif en faveur du paclitaxel en survie sans récurrence (p=0,006) mais pas la survie globale qui était de 85%±2 % dans les deux groupes [347].

Tableau 24 : Principaux essais Phase III de taxanes en adjuvant

Essais	Suivi Médian (mois)	Nombres patientes	protocoles	Surviesans Récidive Taux (%) p	Survie globale Taux(%)p
CALGB 9344 [335]	69	3170N+	AC-PvsAC	7ans64vs58 p=0,001	74vs68 p=0,01
NSABP B 28 [347]	64	3060N+	AC-PvsAC	5ans76vs72 p=0,002	85vs85 p=0,46
MDACC [348]	60	524N ⁺ et N ⁻	P→FACvsFAC	4ans86vs83 p=0,009	NRNR
GEICAM 9900 [349]	66	1284	FEC→PvsFEC	5ans78vs72 p=0,006	90vs87 p=0,11
HeCOG [350]	59		D→ECvsFEC	5ans79vs79 p=0,029	NRNR
BCIRG 001 [351]	55	1491N+	DACvsFAC	5ans75vs68 p=0,008	87vs81 p=0,008
PACS 01 [352]	60	1999N+	FEC→DvsFEC	5ans78vs77 p=0,0034	91 vs8 p=0,014
ECOG2197 [353]	80	2952N ⁺ et N ⁻	ADvsAC	5ans85vs85 p=0,83	92vs81 p=0,76
NCIC MA21 [354]	30	2104	AC→PvsCEF	3ans85 vs 89 p=0,005	NR
			AC→PvsddEC	85vs90 p<0,006	NR
			PddEC→PvsCEF	90 vs 89 p=0,46	NR

A adriamycine;C cyclophosphamide T paclitaxel ;D docetaxel ;dd dose dense,NR non remis

X.II.4.3.3.2 Docetaxel

Pour le docetaxel les essais les plus importants sont l'essai européen PACS 01 qui comparait six cycles de FEC 100 à trois cycles de FEC 100 suivi de trois cures de Docetaxel à 100 mg/m² chez 1999 en faveur du séquentiel avec une différence absolue de 5,2 % (p= 0,0012) pour la survie sans récurrence, pour la survie globale bénéfique en faveur du bras séquentiel (p= 0,017).

L'essai du BCIRG 001 comparait chez 1491 femmes toutes avec un envahissement ganglionnaire positif six cures de TAC a six cures de FAC 50, on a un avantage en survie sans récédive et surtout en survie globale à cinq ans ($p= 0,008$)^[351].

L'essai randomisé de l'ECOG E 2197 réalisé chez 2952 patientes N+ ou N-comportait une chimiothérapie par quatre cures d'Adriamycine, docetaxel contre quatre cures d'AC, aucune différence n'était observé entre les deux bras en matière de survie sans récédive ou de survie globale (Tableau 24). Suite à ces essai le Paclitaxel est devenu le standard de traitement après quatre cures d'AC chez les patientes avec atteinte ganglionnaire aux états- unis alors qu'en Europe c'est paclitaxel et docetaxel qui sont utilisés en adjuvant dans le traitement du cancer du sein opéré. Une analyse groupé de neuf essais clinique de Bria a été faite sur les taxanes en adjuvant regroupant 15600 femmes et montrait une différence en survie globale très significative ($p < 0,0001$). Le bénéfice absolu en survie sans récédive allait de 3,3 à 4,6 % et l'avantage en survie globale était de 2 à 2,8 % sur l'ensemble de la population et sur les patientes N+ respectivement^[14].

Il y a eu une seconde génération d'essais avec les taxanes qui ont été planifié pour essayer de répondre a plusieurs questions : quel est le meilleure taxane, quel est le protocole le plus optimal du point de vue administration et efficacité. Tableau 25

La métaanalyse de Delaurentiis et al^[360] a inclut 13 essais évaluant 22 903 patientes :le hasard ratio poolé est de 0,83 ($p<0,00001$) pour la SSR et 0,85 ($p< 0,00001$) pour la survie globale, la réduction du risque n'est pas influencé par le type de taxane (Paclitaxel : HR=0,83 $p=0,0004$; Docetaxel :HR=0,87 $p=0,0003$; pour les récepteurs hormonaux négatifs HR = 0.79; $P < 0.00001$), pour le nombre de ganglions envahis (un à trois ganglions: HR = 0.71, $P < 0.0001$; quatre ganglions et plu HR = 0.75, $P = 0.0001$) ainsi que pour l'âge/statut ménopausique.

L'administration des taxanes a entraîné une amélioration absolue de la SSR et SG de 5% and 3% respectivement, ce qui a été aussi obtenu par les anthracyclines, avec pour conséquence qu'actuellement les taxanes sont utilisés comme gold standard dans le traitement adjuvant du cancer du sein avec envahissement ganglionnaire^[13].

Tableau 25 : essais cliniques phase III de seconde génération des taxanes dans le traitement adjuvant du cancer du sein

Etude	N	protocole	SM (mois)	SSR	SG
CALGB-9741 ^[355]	2005	Ax4 → px4 → Cx4q3w vs Ax4 → px4 → Cx4q 2w vs ACx4 → Px4 q3w vs ACx4 → Px4 q2w	36	dd vs conv 82%vs75%(4ans) HR=0,74p=0,010 Concu vs sequ HR=0,93p=0,58	dd vs conv 92%vs90%(3ans) HR=0,69p=0,013 Concu vs sequ HR=0,89p=0,48
ECOG E1199 ⁽⁴³⁾	4950	ACx4 → Px4 q3w(1)vs ACx4 → Px12 w (2)vs ACx4 → Dx4 q3w(3)vs ACx4 → Dx4 12w (4)	63,8	76,9(1)vs81,5(2)vs81,2(3)vs 77,6(4)(5ans)HR=1,27p=0,0 06(2)HR=1,23p=0,02(3) HR=1,09p=0,29(4)	86,5(1)89,7(2)vs87,3(3)v s 86,2(4) (5ans) HR=1,32p=0,01(2) HR=1,13p=0,25(3) HR=1,02p=0,80 (4)
tAnGo ⁽⁴⁴⁾	3152	EC → Px4vs EC → GPx4	34,9	HR=1 ;p=0,96	HR=1,1 p=0,35
NSABP B-30 ⁽⁴⁵⁾	5357	ACx4 → Dx4vs ADx4vs ACDx4	73	ACx4 → DvsACD HR=0,83p=0,006 AC → Dvs AD HR=0,80p=0,001 ACD vsAD HR=0,96p=0,58	ACx4 → DvsACD HR=0,86p=0,086 AC → Dvs AD HR=0,83p=0,034 ACD vsAD HR=0,96p=0,67
BCIRG-005 ⁽⁴⁶⁾	3298	ACDx4 vs ACx4 → D100x4	65	78,9%vs78,6%(5ans) HR=1,002p=0,98	88,1%vs 88,9%(5ans) HR=0,91p=0,37

A: doxorubicine ; C :cyclophosphamide ; D :docetaxel ; P :paclitaxel ; G :gemcitabine ; dd :dose dense ; conv conventionnel ; concu : concurrent ; sequ :séquentiel ;HR : hasard ratio ;SM :survie médiane ;SSR :survie sans récidence ;SG :survie globale ;w :hebdomadaire.

X.II.4.3.4 Thérapie ciblée dans le traitement adjuvant du cancer du sein

X.II.4.3.4.1 Trastuzumab

Le trastuzumab est utilisé dans le but d'augmenter l'efficacité de la chimiothérapie en réprimant l'expression de HER2. ^[361] Les données in vitro démontrent qu' en association avec les taxanes, il existe une activité additive ou synergique. ^[362]

En situation adjuvante, le trastuzumab a été très largement évalué, et fait l'objet d'une AMM depuis 2005. Six études randomisées internationales ont démontré que l'adjonction du trastuzumab à une chimiothérapie conventionnelle permettait de retarder significativement la rechute avec un impact significatif en survie globale. Tableau 26

Tableau 26 : Les études adjuvantes associant trastuzumab aux taxanes

<i>Etude</i>	<i>Schéma</i>	<i>N</i>	<i>HR DFS(p)</i>	<i>HR OS(p)</i>
NCCTG 9831 ⁽⁴⁷⁾	4 AC → 4P 4 AC → 4P+T→T 4 AC → 12Pw+T→T	3361	0,48(<0,0001)* A4ans0,52(<0,001)	0,67(0,016) A4ans0,61 (<0,001)
NSABP B31 ⁽⁴⁸⁾	4 AC → 12Pw 4 AC → 12P'+T→T			
HERA (49)	Observation 1 an de T	1694	0,54 (<0,0001) A4ans0,76(<0,0001)	0,76 (0,26) A4ans0,85 (<0,11)**
FINHER (50)	ch vs ch+ T	232	0,42(0,01) A5ans0,32(<0,029)	0,41(0,07) A4ans0,42 (<0,14)
PACS 04 (51)	6 FEC100q3w+T 6 ED75q3w+T	528	0,86(0,41)	1,27 NS
BCIRG 006 ⁽⁵²⁾	4 AC → D 4 AC → 4 D+T 6DCT → T	3222	0,64(<0,001) 0,75(0,04)	0,63(<0,001) 0,77(0,04)

P : paclitaxel ; N : nombre ; HR : hasard ratio ; DFS : survie sans recidive ; OS : survie globale ; p significativite ; * : analyse combine ; **cross over 65%. T : trastuzumab ; ch : chimiotherapie ; D : docetaxel ; C : carboplatine

Le schéma d'administration du trastuzumab a évolué au cours du temps. Initialement le trastuzumab était administré de manière hebdomadaire, 4 mg/kg lors de la première injection puis 2 mg/kg pendant une année.

Des études plus récentes ont démontré que l'administration tous les 21 jours (8 mg/kg lors de la première injection puis 6 mg/kg pendant un an) permettrait d'obtenir une pharmacocinétique et une efficacité équivalente.^[369]

L'historique de la chimiothérapie dans la prise en charge du cancer du sein, nous a permis de constater que c'est pendant les années 1970 que le concept d'une polychimio-thérapie par alkylant a été validé. Puis, dans les années 1980, un régime comportant une anthracycline était démontré comme supérieur à un régime sans anthracycline. Les années 1990 ont vu le développement des taxanes, qui ont permis d'améliorer la survie des patientes en situation métastatique. Depuis, grâce à une meilleure connaissance des mécanismes impliqués dans la

cancérogène, de nouvelles cibles thérapeutiques ont été découvertes. Depuis la fin des années 1990 un nouvel agent cytostatique, le trastuzumab, est disponible, anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur HER 2 et qui associé aux taxanes a très nettement amélioré la survie sans récurrence et la survie globale des patientes surexprimant HER 2 traitées pour cancer du sein en adjuvant. L'histoire du traitement adjuvant des cancers du sein HER2+ ne fait que commencer....

X.II.5 Traitements symptomatiques ou non spécifiques

La chimiothérapie, active sur les cellules néoplasiques, a également un effet sur les autres cellules en renouvellement rapide, ce qui explique sa toxicité et pour assurer aux patientes la meilleure qualité de vie pendant les traitements du cancer du sein il faut traiter les effets secondaires et les prévenir.

X.II.5.1 traitement anti émétique

X.II.5.1.1 Les neuroleptiques

A visée antiémétique comme le métoclopramide (Primpéran) qui sont administrés par voie intraveineuse au cours de la perfusion de chimiothérapie.

X.II.5.1.2. Les antisérotoninergiques ou sétrons

Ces médicaments bloquent l'action de la sérotonine libérée lors de la lyse chimio-induite des cellules du tractus digestif. Ce sont actuellement les médicaments les plus efficaces. Ils sont prescrits sous forme d'injection intraveineuse mais existent également sous forme orale pour la prévention des nausées et vomissements dits retardés. Ils doivent de préférence être associés à un traitement par corticoïdes qui majorent leur efficacité. Leur utilisation tend à se généraliser pour les chimiothérapies fortement émétisantes. Ces produits sont le Granisétron (Kytril), l'ondansétron (Zophren) ...

X.II.5.1.3 les axiolytiques

Leur pouvoir antiémétique est mal connu mais sont surtout utilisés pour traiter les vomissements anticipés ex lexomil,temesta tranxene.

X.II.5.2 traitement des atteintes hématopoïétiques

X.II.5.2.1 les facteurs de croissances hématopoïétiques : Il existe plusieurs produits

- a. le G-CSF : Filgrastime et le Lenograstime : ces molécules agissent sur la durée de la neutropénie et donc diminue la fréquence des neutropénies fébriles chimio induites (qui doivent être traitées par antibiothérapie), réservés à la chimiothérapie très aplasiantes surtout chez les sujets âgés, sont administrés 24 à 72 h après la cure de chimiothérapie.
- b. Erythropoïétine : c'est un facteur de croissance des globules rouges il permet de maintenir un taux d'hémoglobine au-dessus de 12g/ 100 ml, administré par voie sous cutanée dès le début de la chimiothérapie contenant les sels de platine. si le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 g/dl alors une transfusion iso groupe et iso rhésus s'impose.
- c. En cas d'atteinte de la lignée thrombocytaire et si le taux est < à 30 000 u /100 ml avec risque hémorragique alors des transfusions de culots plaquettaires a raison de 1 unité/10 kg de poids corporel doit être envisagé.

X.II.5.3 traitement de la douleur

Elle doit répondre aux recommandations de l'OMS pour les douleurs de type nociceptives, les douleurs par désafférentation seront traitées différemment (neuroleptiques). Les analgésiques sont administrés par voie orale selon une stratégie en trois étapes qui consiste à renforcer les doses qui s'avèrent insuffisantes et à donner le médicament à heures fixes plutôt que d'attendre la réapparition de la douleur et de passer par les trois paliers de l'OMS

Palier I : Douleurs faibles à modérées : antalgiques périphériques non opioïdes : Paracétamol[®], Aspirine[®], AINS

Palier II : Douleurs modérées à intenses : antalgiques centraux opioïdes faibles +/- associés aux antalgiques du palier I ou aux corticoïdes en cure courte (Codéine, Tramadol[®])

Palier III : Douleurs intenses à très intenses : antalgiques centraux opioïdes forts volontiers associés aux AINS, corticoïdes en cure courte, antidépresseurs

Produits : Morphine ou dérivés morphiniques (moscontin[®] ou skenan[®]) et Durogesic[®] (Fentanyl transdermique).

X.II.5.4. Support psychologique

C. PRESENTATION DE L'ETUDE

Spécificités du cancer du sein chez la femme jeune

Ces dernières années, de nombreuses hypothèses ont été soulevées pour expliquer le pronostic plus péjoratif du cancer du sein chez la femme jeune, basées sur des niveaux de preuve variables :

- Le diagnostic serait plus difficile, donc tardif ^[375].
- La tumeur présenterait plus souvent des critères d'agressivité ^[376].
- Le risque de rechute locale après un traitement conservateur serait très élevé ^[377].
- L'âge inférieur à 35 ans serait un facteur indépendant de mauvais pronostic ^[371].
- A l'inverse des patientes plus âgées, le pronostic serait plus sombre chez les patientes atteintes de tumeurs exprimant des récepteurs hormonaux ^[378].

Compte tenu de ce plus mauvais pronostic, les recommandations internationales, américaines et européennes, considèrent les patientes jeunes comme étant à risque moyen à élevé, justifiant ainsi la prescription d'une chimiothérapie adjuvante ^[379- 380].

L'objectif de la chimiothérapie adjuvante est d'éradiquer les micro métastases circulantes après la chirurgie et donc de réduire le risque de rechute ^[381]. La chimiothérapie adjuvante joue un rôle très important dans l'amélioration de la survie des patientes traitées pour cancer du sein précoce avec envahissement ganglionnaire et ce gain de bénéfice a été noté surtout avec l'ajout des anthracyclines qui sont devenus un standard, pour améliorer ce gain d'autres types de drogues de chimiothérapie et notamment les taxanes ont été testé et le premier à être utilisé en palliatif ou en adjuvant est le paclitaxel, il a été testé selon plusieurs dosages et modalités d'administration (en concomitant ou en séquentiel). ^[382] L'administration séquentielle semble être plus intéressante sur le plan efficacité /tolérance. ^[360]

- Notre étude a été motivée par les résultats encourageants des essais cités dans la littérature pour les patientes présentant un cancer du sein avec envahissement ganglionnaire utilisant les anthracyclines suivi de paclitaxel en séquentiel ou de docétaxel,
- Notamment les deux essais les plus importants du CALGB 9344 qui comprenait un nombre de 3121 patientes avec un suivi médian de 30 mois qui a utilisé le paclitaxel en séquentiel après doxorubicine et cyclophosphamide chez des patientes avec envahissement ganglionnaire avec amélioration significative de la survie sans récurrence et de la survie globale de 17% et de 18% respectivement et l'essai NSABP B-28 qui a recruté 3060 patientes qui étaient partagées en deux bras l'un recevant le paclitaxel en plus de la doxorubicine et du

cyclophosphamide et l'autre bras doxorubicine et cyclophosphamide seul et là aussi les résultats étaient en faveur du bras comprenant le paclitaxel avec 17 % d'amélioration de la survie sans récurrence mais pas de la survie globale. ^[383-384]

Le schéma proposé comprenant le paclitaxel en plus de la doxorubicine et cyclophosphamide va-t-il apporter un bénéfice en termes de survie pour nos jeunes patientes ?

I.2. PROTOCOLE D'ETUDE

I.2.1. Objectifs

I.2.1. 1 Objectif principal

Comparer la survie sans progression du protocole AC paclitaxel avec celle du protocole AC

I.2.1. 2 Objectifs secondaires

Comparer la survie globale du protocole AC paclitaxel versus AC
Evaluer la toxicité

I.2.2.- Patients et méthodes

I.2.2.1 Type D'étude

Etude prospective comparative avec un bras contrôle historique recruté au sein du service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de janvier 2006 à janvier 2011 soit sur une durée de 5 ans.

Le recrutement des patientes porteuses d'un cancer du sein précoce, s'est fait à partir des structures suivantes :

- Service d'Oncologie Médicale C.H.U. Tlemcen
- Service de gynécologie obstétrique du C.H.U. Tlemcen
- Service de chirurgie générale du C.H.U. Tlemcen
- Les cliniques médicochirurgicales privées Tlemcen
- Les secteurs sanitaires de Mechria, Bayadh, Béchar

I.2.2.2 population d'étude

Les cas de cancer du sein unilatéral opéré et **prouvé histologiquement** de type **carcinome infiltrant** avec marges d'exérèses saines et envahissement ganglionnaire.

Définition du cas: Patientes avec cancer du sein unilatéral et envahissement ganglionnaire stade II et III. Parmi ces cas nous allons inclure les patientes suivantes:

Critères d'inclusion :

- femme
- l'âge doit être compris entre 18 et 70 ans.
- Le performance status doit être de 0, 1,2 selon l'OMS.
- Les patientes présentant un cancer du sein unilatéral qui est prouvé histologiquement de type carcinome infiltrant avec **marges d'exérèses saines** et **envahissement ganglionnaire**.
- le traitement chirurgical est représenté soit par un mastectomie ou un traitement conservateur associé dans les deux cas à un curage ganglionnaire complet.
- Les patientes devront signer le consentement écrit
- Fonction cardiaque normale.
- Fonctions biologiques (NFS, bilan hépatique, bilan rénal) normales.
- la chimiothérapie doit être administrée dans les 84 jours après la chirurgie
- Une contraception efficace devra être poursuivie durant toute l'étude.

Critères d'exclusion :

Les patientes présentant l'un ou l'autre des critères suivants ne sont pas éligibles :

- Antécédent d'autres cancers à l'exception d'une tumeur cutanée non mélanomateuse ou d'un cancer in situ du col utérin correctement traité.
- Patiente porteuse d'une métastase quelque soit son siège.
- Tares graves (HTA non contrôlée, diabète instable).
- Infection évolutive ou tout autre état médical qui contre indiquerait le traitement du protocole.
- Les patientes enceintes ou en cours d'allaitement.

I.2.3.- Méthodologie

I.2.3.1- Les examens conduisant au diagnostic

a- Clinique

a.1- L'interrogatoire

Il comporte une identification de la patiente, la recherche d'antécédents personnels : médicaux, chirurgicaux, gynéco obstétricaux, et les antécédents familiaux de cancer (du sein, ovaire, etc...). La symptomatologie d'appel et les délais diagnostiques, ont été précisés.

Certains documents ont été exigés à l'admission de la patiente : rapport médical émanant du service d'origine, comportant dans tous les cas, un compte rendu anatomopathologique détaillé de la tumeur primitive, Et un compte rendu opératoire avec étude anatomopathologique de la pièce opératoire, pour toute patiente ayant bénéficié d'une chirurgie du sein.

a.2- L'examen physique : comprend

- L'appréciation de l'état général (Indice de performance) selon l'OMS,. Le poids, la taille, la surface corporelle, et la température doivent être précisés.
- L'examen des deux seins, et des aires ganglionnaires satellites. Les renseignements sont reportés sur une fiche datée, portant le nom de l'examineur, et servira de référence au décours du suivi thérapeutique.
- L'examen somatique complet : à la recherche de pathologies associés.

b- Les examens paracliniques

b.1- Locale

La mammographie bilatérale et / ou échographie mammaire afin d'établir la classification clinique initiale.

Le diagnostic est posé quand le trépied clinique-mammographique-histologique est concordant malin.

b.2- A distance

- La radiographie du thorax de face et profil, voir scanner thoracique à la recherche de localisations secondaires.
- L'échographie abdomino-pelvienne voir scanner abdomino-pelvien à la recherche de localisations secondaires surtout hépatiques.
- La scintigraphie osseuse à la recherche de localisations osseuses.

I.2.3.2- Le bilan pré thérapeutique

Il comporte :

- Une numération de la formule sanguine, avec taux de plaquettes.
- Un bilan hépatique comprenant, une albuminémie, les phosphatases alcalines, les transaminases (TGO, TGP), et la bilirubinémie.
- Un Bilan rénale : créatinémie, urée sanguine.
- ECG
- Echocardiographie cardiaque avec toujours la même méthode de mesure de la fraction d'éjection ventriculaire (FEV) en vue de l'utilisation des anthracyclines.
- -le dosage des récepteurs hormonaux et de l'herceptest.
- Tous ces bilans, doivent être pratiqués au plus tard dans les 15 jours précédant le début de la chimiothérapie.

I.2.3.3- La classification TNM

Au terme de ce bilan, la maladie était classée selon la classification TNM /UICC 2003.

I.2.3.4- Les traitements

I.2.3.4.1- Le protocole d'étude

A) Doxorubicine

Dans le cancer du sein à la dose de 60- 75 mg/m² le taux de réponse est de 40 %. Les effets secondaires les plus importants sont l'alopécie, les nausées et vomissements et l'insuffisance cardiaque qui est fonction de la dose cumulée (450 à 550mg/m²).

- Le taux d'incidence de l'insuffisance cardiaque est de 2 à 4 % pour des doses cumulées inférieures à 550 mg/m².
- Administrée en association, notamment dans le schéma FAC les taux de réponses vont de 44 à 78 % avec des durées de 8 à 14 mois et une médiane de réponses de 10 mois.

B) Cyclophosphamide

- Dans le cancer du sein à la dose de 500 -600mg /m², le taux de réponse est d'environ 35% Les effets secondaires les plus importants sont les nausées, les vomissements, l'alopécie et la toxicité hématologique.

C) Le Paclitaxel

Le Paclitaxel est un nouvel agent anti tumoral extrait de Taxus Brévifolia isolé et caractérisé en 1971. Il a été sélectionné en 1977 par le NCI pour un développement en drogue anti tumorale. Taux de réponse de 40% en première ligne métastatique Des réactions d'hypersensibilité ont nécessité l'adjonction d'un traitement corticoïde et un antagoniste H1 ainsi qu'un antagoniste H2. La tolérance s'est avérée bien meilleure avec des perfusions de trois heures.

Parmi les autres effets secondaires, il existe une toxicité hématologique avec leucopénie, neutropénie qui est cependant moins importante pour les perfusions de 3 heures.

Enfin, une toxicité non hématologique consiste en neuropathie, arthralgie et myalgie ainsi que des troubles digestifs à type de diarrhées, vomissements, mucite, rarement sévères.

D) La chimiothérapie:

1.Schéma AC 60

- Doxorubicine 60mg/m² 15mn en IV bolus diluée dans 100cc de NACL à 9%,
- Cyclophosphamide 600mg/m² en perfusion d'une heure dans 500cc de glucose à 5% ou nacl 9g/l
- Un cycle toutes les trois semaines,une dose cumulative de 500 mg/m²de doxorubicine ne doit pas être dépassé.

2.Schéma AC 60 –Paclitaxel

- Doxorubicine 60mg/m² 15mn en IV bolus diluée dans 100cc de NACL à 9%,
- Cyclophosphamide 600mg/m² en perfusion d'une heure dans 500cc de glucose à 5% ou nacl 9g/l

- Un cycle toutes les trois semaines,
- Paclitaxel 175mg/m²/j dans des perfusions de 3 heures, Dilué dans 250ml de glucose 5% ou NaCl 9g/l en flacon de verre car le Cremophor peut altérer les contenant plastic. A préparer juste avant l'administration avec la tubulure fournie; Ne pas dépasser une concentration de 1,2mg/m², un cycle toutes les trois semaines.
- Nécessité du chariot d'urgence en cas de réaction allergique avec adrénaline 1mg (3-4 ampoules), Soludécadron 20mg ou solumédrol 120mg.
- Surveillance de la TA toutes les 2h pendant 6h.
- Une prémédication est nécessaire
- quatre cures de Paclitaxel en séquentiel au schéma AC 60 sont prévues.
- Durée : L'étude comprend 8 cycles de traitement.

I.2.3.4.2- Les traitements symptomatiques

A ce stade de la maladie ils gardent toute leur importance et sont présent depuis le diagnostic, jusqu'à la fin de vie du patient, ils comportent :

- Le support psychologique : avec les antidépresseurs, et les anxiolytiques.
- Le traitement des effets secondaires de la chimiothérapie : Antiémétiques, antihistaminiques, antifongique, la transfusion de culots globulaires, de culots plaquettaire, les anti diarrhéiques, les anti-infectieux.
- Le traitement antalgique : Les trois paliers de l'OMS,

I.2.3.5- Bilan durant l'étude des associations de chimiothérapie

Les examens cliniques et para cliniques pratiqués au décours de l'étude et de la réalisation du traitement sont :

- L'interrogatoire, et l'examen physique aux jours 1 et 21 de chaque cycle, en appréciant l'état général de la patiente (OMS, poids, TA, T°), la tolérance au traitement gradée selon l'OMS (annexe VI).
- La formule de numération sanguine été réalisée à j1 et j21. Un Bilan hépatique et rénal était pratiqué au j1 de chaque cure, des deux protocoles.
- Le bilan fonctionnel : une échographie cardiaque, précisant la fraction d'éjection ($\geq 50\%$), été réalisée au début et au décours du traitement après 4 cures du protocole AC et après 4 cures de Paclitaxel pour détecter toute décompensation cardiaque.

L'évaluation de l'efficacité du traitement, était faite par la surveillance clinique et par la pratique des examens para cliniques en fin de traitement.

I.2.3.6- Les effets secondaires et précautions.

Nous appliquons les critères de toxicité de l'OMS (annexe VI), pour évaluer les différentes toxicités :

- L'indice de performance :
- Si score > 2 ou OMS \geq II, report de cure de 07 jours et traitement symptomatique.
- La neutropénie et/ou ces complications :
- Un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1500/ mm³, imposait un report de cure d'une semaine.
- En cas de neutropénie fébrile (la fièvre est prise en considération à partir d'une T° centrale de 38,5°C une fois ou 38°C trois fois), dans ce cas hospitalisation de la patiente, prélèvements pour étude bactériologique, antibiothérapie empirique avant les résultats.
- Thrombopénie : si < 50 000 report de cure de 07 jours. Entre 50 000 et 100 0 00 réductions des doses de chimiothérapie de 25 % uniquement.
- Bilan rénal : si créatinémie > 2 fois la normale, arrêt du traitement.
- Bilan hépatique : la toxicité de grade \geq 2,5, impose l'arrêt du traitement.

I.2.3.7- Durée du traitement et suivi

Le traitement était arrêté en cas de:

- Refus de la patiente de continuer le traitement.
- De Progression clinique et/ou para clinique après 02 à 03 cures.
- D'intolérance au traitement (toxicité importante).
- De non observance du protocole.

I.2.3.8- L'évaluation à la fin de l'étude

Elle était réalisée 04 semaines après la fin du traitement et comportait : un examen clinique, un bilan biologique et des bilans radiologiques.

I.2.3.9- Suivi après la fin du traitement

Après la fin du traitement, Les patientes étaient suivies en consultation régulière tous les trois mois les deux premières années puis une fois tous les six mois pendant trois ans puis une fois

par an après cinq ans. A la recherche d'effets secondaires déjà existants, ou apparus nouvellement. Les bilans radiologiques et biologiques étaient pratiqués en fonction de chaque cas.

I.2.3.10- Etude de la tolérance et de l'efficacité

a- La tolérance

Toute patiente était évaluable pour la toxicité à partir du moment où elle a bénéficié d'une cure de traitement. Cette évaluation était faite à partir de l'interrogatoire, l'examen clinique, et l'examen biologique, afin de grader la toxicité en :

- Grade 1 : toxicité mineure.
- Grade 2 : toxicité modérée, ne retentissant pas sur l'état général.
- Grade 3 : toxicité sévère altérant de façon significative l'état général.
- Grade 4 : toxicité très sévère, dégradant l'état général et imposant l'arrêt du traitement.

b- Temps à la progression

Pour l'analyse du temps à la progression tumorale (TTP) : seule la présence de métastases a été prise en compte en tant qu'événement. Toutes les rechutes à distance, y compris les rechutes sus-claviculaires, ont été incluses dans les rechutes métastatiques. Sont exclues les localisations dans le sein contro-latéral. Le délai a été calculé de la date de la chirurgie à la confirmation clinique et/ou radiologique des métastases (pour les patientes devenant métastatiques), et jusqu'à la date des dernières nouvelles pour les patientes sans métastases.

c- La survie globale

Pour la survie, toutes les causes de décès ont été considérées comme des événements. Le temps de survie a été calculé de la date de la chirurgie à la date du décès, ou à la date des dernières nouvelles, pour les patientes encore vivantes.

I.2.3.11- Recueil des données

Pour toutes les patientes présentant un cancer du sein adjuvant remplissant les critères d'éligibilité de notre étude, recrutées de janvier 2006 à Janvier 2011 au service d'oncologie médicale de Tlemcen, une fiche type était remplie.

I.2.3.12- Les variables étudiées

Le tableau 27 regroupe les variables étudiées :

Tableau 27 : Les différentes variables étudiées dans notre population d'étude

<i>Désignation de la variable</i>	<i>Données retenues</i>
L'interrogatoire	Âge
Identification du sujet	Niveau d'instruction : sans, primaire, secondaire, universitaire. Profession : femme au foyer, cadre moyen ou supérieure.
Antécédents personnels	Diabète, affections cardiovasculaire, cancer du sein traité
Médocirurgical	AG, Ménarchie, âge au premier mariage, âge à la 1 ^{ère} grossesse, G,
Gynéco obstétriques	P, EV, contraception, allaitement (durée), Mastopathie bénigne
Antécédents familiaux	Cancers gynécologiques familiaux (degré de parenté)
Clinique	Asymptomatique, symptomatique
Histoire de la maladie	
Circonstances de découverte	Autopalpation, lors d'un examen systématique, lors du dépistage
Symptomatologie de découverte	Nodule, mastodynie, inflammation, écoulement,
Délai de diagnostic	Entre le 1 ^{er} symptôme et la 1 ^{ère} consultation Entre la 1 ^{ère} consultation et le diagnostic
Délai du traitement	Délai entre la chirurgie et la chimiothérapie
Signes fonctionnels	Types et caractéristiques
Signes physiques	Etat général, sein gauche/droit/quadrant, les autres appareils
Para cliniques	Mammographie, Radio du thorax, scanner abdomino-pelvien, scanner thoracique, scintigraphie osseuse.
Anatomopathologiques	
Nombre de ganglions prélevés	0 à 3 ganglions ou 4 à 9 ou >10 ganglions prélevés
Taille tumorale	0 à 2 cm ou 2 à 5 cm ou > 5 cm
Grade histopronostique	I, II, ou III
Type histologique	Canalaire, lobulaire ou autres
Recépteurs hormonaux	Positif ou négatif
Dosage de HER 2	Positif ou négatif
Type de traitement reçus	
Chirurgie	Conservatrice ou radicale
Chimiothérapie	AC60 ou AC-P
Radiothérapie	Locale ou locorégionale ou boost pour traitement conservateur
Hormonothérapie	Tamoxifène ou inhibiteur de l'aromatase
Thérapie ciblée	Hercéptine
Administration	Cures avec délai respecté ou non
Tolérance	Selon les critères du NCIC
Evaluation	Survie sans progression date d'apparition de la récurrence Survie globale date de décès

Echantillon :

Patientes avec cancer du sein unilatéral et envahissement ganglionnaire stade II et III.

Effectif de l'échantillon :

- Justificatif de l'effectif:

- Risque alpha =5%
- Risque beta=20%

Selon les tables de calcul de la taille d'échantillon pour la comparaison de deux proportions avec un test unilatéral $p_A > p_B$ $\Delta = 20\%$ et la taille de l'échantillon est de 64 par bras soit 128 patientes. Pour rendre les deux groupes homogènes et comparables un appariement a été fait ce qui a conduit à une réduction du nombre de sujets et au lieu de 64 patients par bras nous avons colligés 52 pour le bras AC 60 et 51 pour le bras AC-P.

I.2.3.13 Outil informatique

La saisie des données s'est faite sur micro-informatique. Le logiciel utilisé est SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) version 19, a été utilisé pour la saisie, la transformation des données, et l'analyse uni ou bi variée ainsi que le logiciel epi info version 6. Les courbes de délai jusqu'à progression, et survie globale ont été réalisées, en utilisant la méthode de Kaplan Meier. Ces courbes ont été comparées par l'utilisation du test du Log-rank, et l'intervalle de confiance IC à 95%.

I.2.3.14 Analyse des données et tests statistiques

Au service d'épidémiologie du CHU Tlemcen, un contrôle de validité a été réalisé au moment de la saisie, à la recherche de cohérence entre variables. Les tests utilisés pour l'analyse et la réduction des données sont les suivants:

- Transformation des variables

Par regroupement utilisant soit le recodage, soit des transformations conditionnelles pour la mise en tableaux et l'analyse.

- L'analyse uni variée

Au niveau d'une seule variable dépendante ou indépendante. Par le calcul des fréquences, des caractéristiques de tendance centrale ou de dispersion : la moyenne (m), la variance (δ^2)

et l'écart type (δ), ainsi que la détermination des intervalles de confiance(IC), autour de la moyenne et de la médiane (me), pour le risque $\alpha= 0.05$ pour les variables quantitatives. Et la détermination des fréquences et des intervalles de confiance pour les variables qualitatives.

L'intervalle de confiance autour de la médiane (me) a été calculé selon la formule suivante :

$$IC = me \pm 1.58 (q_3 - q_1) / \sqrt{n}$$

Avec q_1 : la valeur du premier quartile de la distribution. ; q_3 : la valeur du troisième quartile de la distribution ;
n: le nombre de patients.

L'intervalle de confiance autour de la moyenne (m) a été calculé selon la formule suivante :

$$IC = m \pm 1.96 \times \delta / \sqrt{n} \text{ Avec } \delta : \text{écart type.}$$

- L'analyse bi variée

A la recherche de l'association entre deux variables indépendantes. Les tests appropriés sont : le χ^2 de Pearson, le χ^2 corrigé de Yate's, le χ^2 de Mann Whitney, et le test de Fischer, pour la comparaison des pourcentages et la répartition 2 à 2, avec détermination des seuils de signification. Les résultats seront représentés sous forme de tableaux.

- L'analyse par sous-groupes

L'analyse au niveau des sous-groupes, constitués sur des caractéristiques diverses, (en fonction de l'âge, en fonction du statut ménopausique,...) est source d'interprétation illégitime, en raison de l'augmentation des risques d'erreur. Seul le résultat d'ensemble compte, que la différence soit significative, ou non. Par contre, dans l'analyse, il est habituel de prendre systématiquement en compte les facteurs pronostiques.

- L'analyse en intention de traiter

L'analyse en intention de traiter prend en compte toutes les patientes, y compris les sorties de l'étude. Son but est de conserver la compatibilité des deux groupes, et diminuer la différence entre les résultats des groupes de traitement. De plus cette analyse permet d'avoir une estimation plus précise de l'effet thérapeutique.

- L'analyse multivariée

le modèle de régression des hasards proportionnels de Cox a été utilisé, en méthode pas à pas ascendante, pour déterminer les facteurs pronostiques indépendants, Pour chacun des tests statistiques utilisés, le seuil de significativité est fixé à $p = 0,05$.

I.2.3.15 La validité

Pour pouvoir extrapoler les résultats de cette étude à une population plus importante de patientes, il y'a lieu d'étudier les concepts de validité. La validité repose sur l'exclusion des erreurs systématiques (biais) dans la sélection, l'observation des patients, et l'analyse des résultats. Les principaux biais sont :

- Les biais de sélection

Sont plus fréquents dans les études rétrospectives (cohorte, cas témoins).

- Les biais d'information

Dans le recueil des données, la non-réponse, et les perdus de vue.

- Les Biais d'observation : lié à l'enquêteur.
- Les Biais de déclaration : lié au patient interrogé.

II. RESULTATS

II. A RESULTATS DU PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE

1- Caractéristiques de la population étudiée

Nous avons étudié les caractéristiques de notre population d'étude : 103 patientes porteuses d'un cancer du sein précoce avec envahissement ganglionnaire remplissant les critères d'inclusion déjà cités, ont été colligées du mois de janvier 2006 à janvier 2011 soit sur une durée de 5 ans au service d'oncologie médicale de Tlemcen.

1.1- Les caractéristiques épidémiologiques descriptives

1.1.1- Répartition selon l'âge

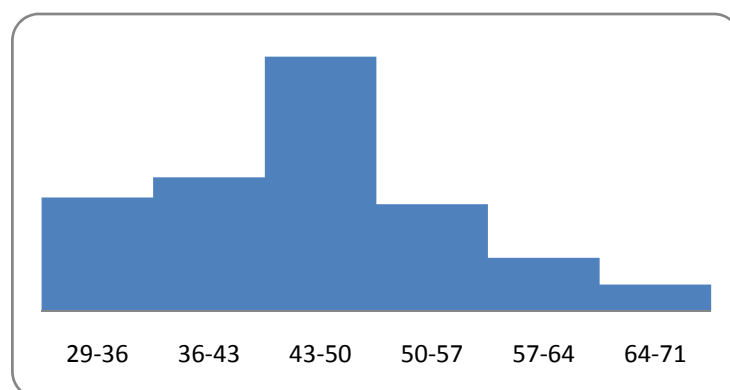
a. La distribution de l'âge dans la population

La fourchette d'âge se situe entre 29 et 70 ans, La répartition des patientes selon les tranches d'âge permet de montrer que la classe modale de notre série est de [43-50[, avec une fréquence de 36.9 %.(figure 9). 50% des patientes ont moins de 47 ans et 75 % des patientes ont moins de 52 ans

b. L'âge moyen au diagnostic

Est de $46,45 \pm 0,90$ ans.

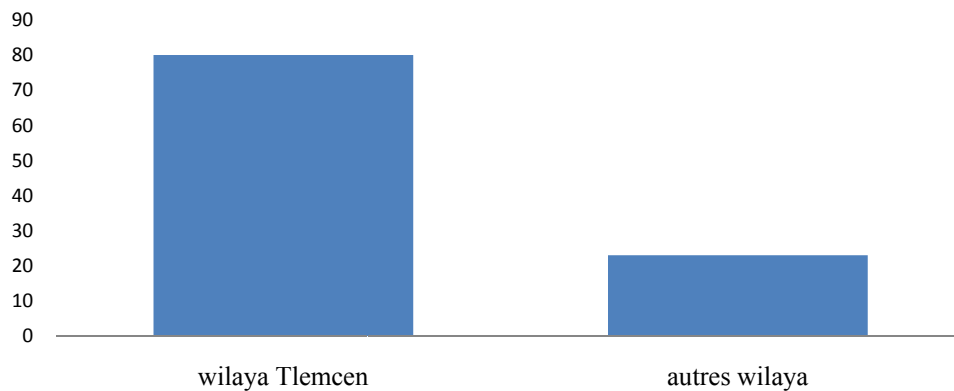
Figure 9. Répartition des patientes par tranche d'âge dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



1.1.2 La répartition selon le lieu de résidence

Dans notre étude quatre vingt patientes résident dans la wilaya de Tlemcen (77.66%) et vingt trois (22.34 %) résident dans des wilayas limitrophes (figure 10)

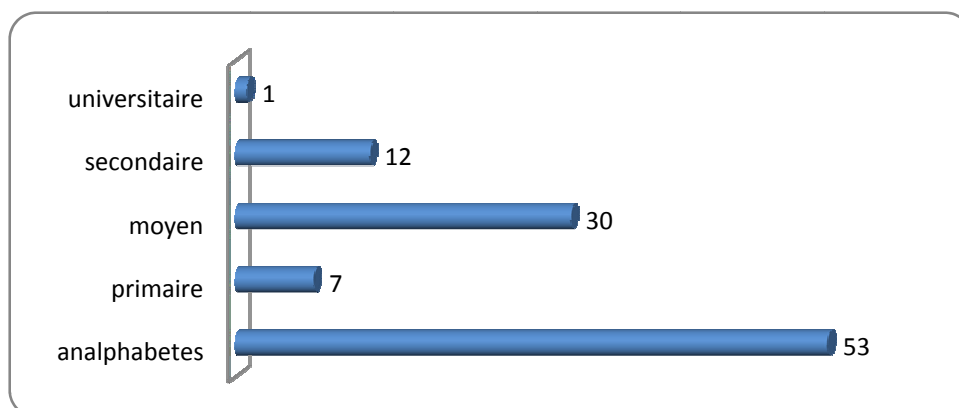
Figure 10 : Répartition des patientes selon leur lieu de résidence dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



1.1.3- La répartition selon le niveau d'instruction

Plus de la moitié des patientes (cinquante trois patientes) sont analphabètes soit 51,5 %, et une patiente a un niveau d'études supérieures soit 1 %.(Figure 11)

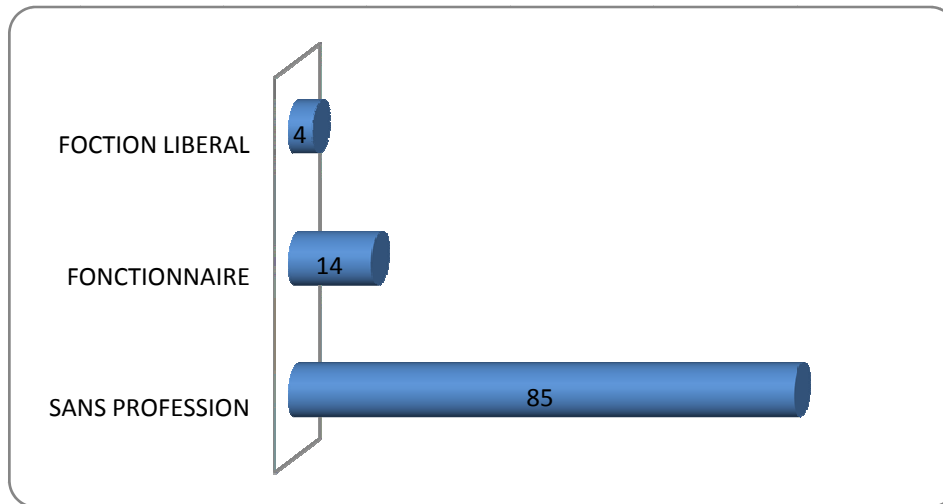
Figure 11 : Répartition des patientes selon leur niveau d'instruction dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



1.1.4 Répartition selon la profession

Quatre vingt cinq patientes sont sans profession (82.5%), dix huit (17.5%) pratiquent une profession (figure 12)

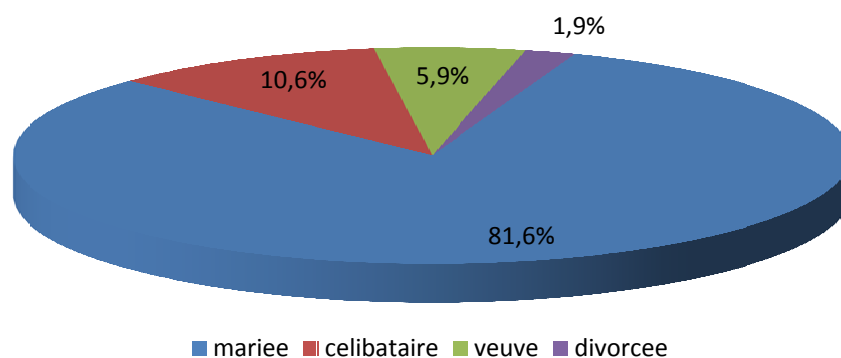
Figure 12 : Répartition des patientes selon leur profession dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



1.1.5- La répartition selon le statut matrimonial

Nous avons trouvé que quatre vingt quatre patientes sont mariées (81,6 %), onze patientes sont célibataires (10,6 %) et huit (7,8 %) sont veuves ou divorcées.(Figure 13)

Figure 13 : Répartition des patientes selon leur statut matrimonial dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

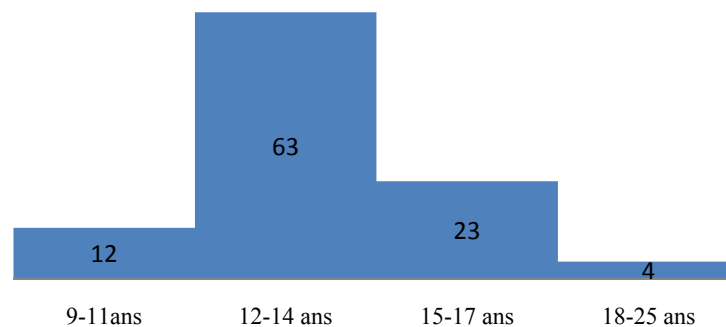


1.2- Les caractéristiques épidémiologiques analytiques

1.2.1- La ménarchie

L'âge moyen à la ménarchie était de $13,7 \pm 0,21$ ans. Douze patientes (11.65 %) ont eu une ménarchie précoce (<12 ans).(Figure 14)

Figure 14 : Répartition des patientes selon la date de leur 1^{er} ménarchie service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



1.2.2- L'âge au premier mariage

L'âge moyen au premier mariage était de $21,64 \pm 0,5$ ans, avec des extrêmes allant de 15 à 40 ans. Parmi les quatre vingt cinq patientes mariées de notre série d'étude, sept (6.79%) se sont mariées à un âge tardif, à plus de 30 ans.

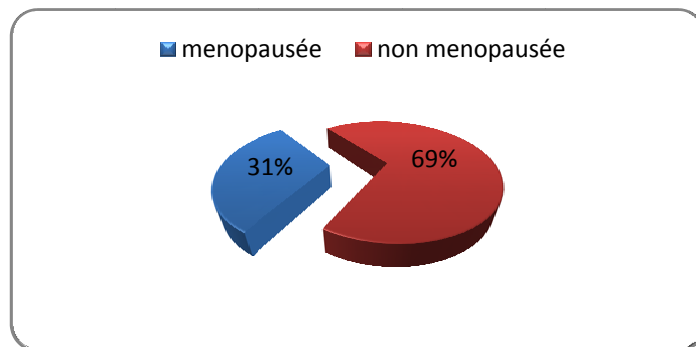
1.2.3- L'âge à la première grossesse

L'âge moyen à la première grossesse était de $23 \pm 0,59$ ans, avec des extrêmes allant de 16 à 40 ans, parmi les quatre vingt cinq patientes de notre étude qui ont enfanté (82,52%), la première grossesse à terme était précoce (≤ 30 ans) chez cinquante quatre patientes(52,42 %), et tardive >35 ans chez quatre patientes (3,88%).

1.2.4- Répartition selon le statut ménopausique

La majorité des patientes de notre étude soit soixante et onze (68.93%) était en activité génitale, et trente deux (31.06%) étaient ménopausées, dont une (1%) à un âge tardif à 57 ans et une patiente (1 %) a eu une ménopause précoce à 40 ans. (Figure 15)

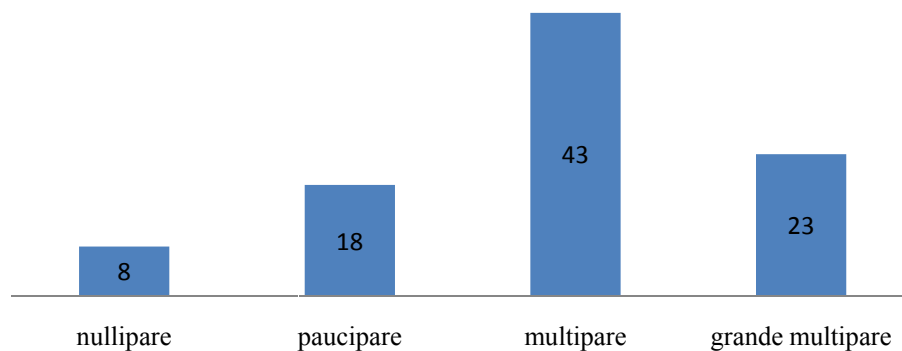
Figure 15 : Répartition des patientes selon leur statut ménopausique dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



1.2.5- Répartition selon la parité

Parmi les patientes qui étaient ou sont mariées, la majorité (soixante six) était des multipares, 71,7% dont vingt trois d'entre elles (25 %) étaient des grandes multipares (6-14 enfants), dix huit (20 %) étaient des paucipares, et huit (8,3%) étaient des nullipares. (Figure 16)

Figure 16. Répartition des patientes selon la parité dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



1.2.6- L'allaitement

L'allaitement était absent chez dix sept patientes (18,5%), suffisant chez seulement dix (10.9%) et insuffisant chez soixante cinq patientes (70,6 %) sur les quatre vingt douze patientes qui ont enfanté(mariée+divorcée+veuve).

1.2.7- Les antécédents de mastopathies bénignes et de cancer

a.- Antécédents personnels

Aucune patiente n'a présenté un antécédent personnel de cancer. Deux patientes (1,95%), avaient des antécédents de mastoses fibrokystiques.

b.- Antécédents familiaux

Sur l'ensemble des patientes, quarante soit (38,84%) avaient des parents cancéreux au 1^{er} degré (cancer du sein, cancer du colon, cancer de l'ovaire, cancer de l'estomac et du poumon) ou au 2^{ème} degré (cancer du sein, de l'ovaire, du col uterin)

1.2.8 Contraception

67 % des patientes de notre étude prenaient une contraception œstro progestative continue ou discontinuée.(Tableau 28)

Tableau 28. Répartition des patientes selon la prise de contraception oestroprogestative dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

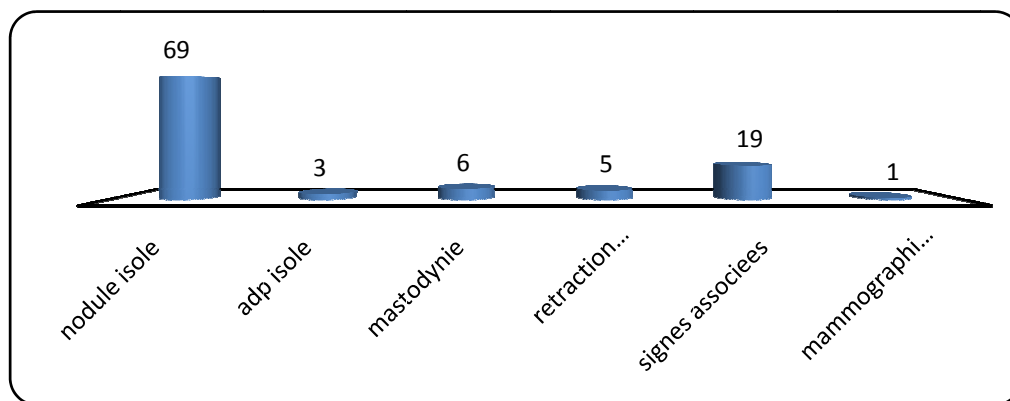
Contraception œstro progestative	Nombre	(%)
Présente	69	67
Absente	34	33
Total	103	100

1.3- La clinique

1.3.1- Le motif de consultation

- La découverte d'un nodule mammaire, constitue le motif de consultation le plus fréquent, isolé chez soixante neuf patientes (67%),
- ou des mastodynies chez six patientes (5.83%).
- des adénopathies axillaires chez trois patientes (2.92%).
- Ou plusieurs signes associés (rétraction mamelonnaire, prurit, écoulement mamelonnaire, oedème) chez dix neuf patientes (18,45%) (Figure 17)

Figure 17 : Répartition des patientes selon le motif de consultation dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



1.3.4- La classification TNM

Le Tableau 29 représente la distribution des tumeurs (T) en fonction des adénopathies (N). On note une prédominance des T2, chez 56 patientes (54,36%), avec 65,04 % des N1.

Tableau 29 : Répartition en fonction du T et du N dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011.

	Tx	T1	T2	T3	T4	Total
Nx	4	0	1	1	0	6
N0	1	6	16	3	2	28
N1	1	5	39	18	4	67
N2	0	1	0	1	0	2
N3	0	0	0	0	0	0
Total	6	12	56	23	6	103

1.3.5 La stadification

Dans notre population d'étude le stade III a est le plus fréquent avec 50,4 %, la moitié des patientes avaient un envahissement ganglionnaire de 4 à 9 ganglions avec des tailles tumorales relativement importante et une seule patiente était stade I. (Tableau 30)

Tableau 30. Répartition en fonction de la stadification dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

<i>Stade</i>	<i>nombre</i>	<i>(%)</i>
I	1	0,97
II a	15	14,56
II b	24	23,39
III a	52	50,48
III c	11	10,67
Total	103	100

1.3.5- Répartition selon le statut de performance

Le score OMS comme mode d'évaluation globale de l'état général des patientes a été utilisé.

Le classement des patientes à l'admission selon le statut de performance est le suivant :

OMS 0 : 90 patientes soit (87.37%).

OMS 1 : 13 patientes soit (12.63%).

1.3.6 Répartition selon le délai de traitement

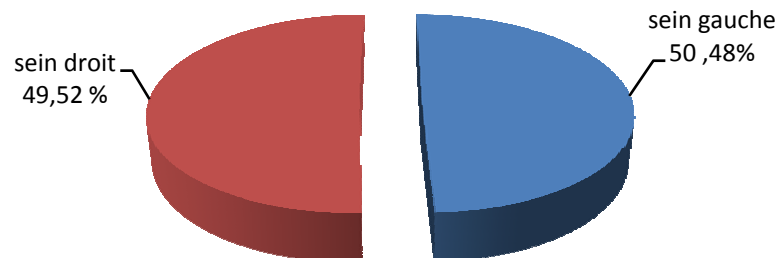
Le délai moyen de traitement (délai entre chirurgie et chimiothérapie) est de **43,98 jours ± 19,95**.

1.3.7- localisation de la tumeur primitive

Dans cette série d'étude on note dans un ordre égal d'atteinte du sein gauche chez cinquante et une patientes (49.51%) et le sein droit chez cinquante deux patientes soit (50.48%).

(Figure 18)

Figure 18. Répartition des patientes selon la localisation au niveau du sein dans notre population d'étude - service d'oncologie médicale - CHU Tlemcen de 2006 à 2011



1.3.8 Répartition selon le siège de la tumeur Dans le sein

Dans notre population d'étude le quadrant supéro externe est le siège le plus fréquent des tumeurs avec 56,6 %, et il est de 3,8 % pour le quadrant inféro -interne. **(Tableau 31)**

Tableau 31. Répartition des patientes selon le siège au niveau du sein dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

Siège	Nombre	Fréquence
Quadrant supéro externe	60	56,6
Quadrant inféro externe	13	12,3
Quadrant supéro interne	13	12,3
Quadrant inféro interne	4	3,8
Central	12	11,3
Pli mammaire	1	0,9
Total	103	100

1.4- Les facteurs anatomopathologiques

1.4.1 Le degré d'envahissement ganglionnaire

L'envahissement N2 est le plus fréquent avec 47 patientes (45,6 %) puis vient en deuxième position le N1 avec 43,7 % puis le N3 avec 11 patientes (10,7 %). (Tableau 32)

Tableau 32. Répartition selon le degré d'envahissement ganglionnaire dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

<i>p N</i>	<i>Nombre</i>	<i>(%)</i>
N1 + (1 – 3)	45	43.7
N2 + (4 -10)	47	45.6
N3+ > 10	11	10.7
Total	103	100

1.4.2- Le type histologique

Le carcinome canalaire infiltrant est le type histologique le plus fréquent 86 (83,5%), suivi du carcinome atypique 6 (5.82%). Tableau 33

Tableau 33. Répartition selon le type histologique dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

<i>Type histologique</i>	<i>Nombre</i>	<i>(%)</i>
Carcinome canalaire infiltrant	46	44,6
- avec composante intracanalair	1	1
- associée à une mastose	2	1,9
Carcinome canalaire infiltrant polymorphe	36	35
- avec composante intracanalair	1	1
Carcinome lobulaire infiltrant	2	2
Carcinome atypique	6	5,7
Comedocarcinome	3	3
Carcinome colloïde	3	3
Carcinome cribiforme	2	1,9
Carcinome apocrine	1	0,9
Total	103	100

1.4.3- Le grade histologique

On note la prédominance du grade II (58.25%), suivie du grade III (36.89%), et du grade I (2.91%) (Tableau 34).

Tableau 34. Répartition selon le grade histologique dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

<i>Grade</i>	<i>Nombre</i>	<i>(%)</i>
Grade I	2	1.9
Grade II	60	58.3
Grade III	38	36.9
Non précisé	3	2.9
Total	103	100

1.4.4- La taille tumorale clinique

Plus de 50 % des patientes avaient une taille tumorale de $35,41 \text{ cm} \pm 1,82$. [6 -16]

1.4.5- Le profil des RE/RP

Les récepteurs d'œstrogènes et de progestérones ont été dosés chez 103 patientes. Ils étaient positifs chez soixante sept patientes, négatifs chez trente six (Tableau 35).

Tableau 35. Répartition selon les récepteurs hormonaux dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011.

Récepteurs Hormonaux	Nombre	(%)
RE + RP +	62	60,1
RE - RP -	27	26,2
RE+ RP-	5	5
RE-RP+	9	8,7
Total	103	100

RE : récepteurs a l'œstrogène ; RP: récepteurs a la progestérone

1.4.6- Le statut HER 2

Le statut HER2 a été dosé chez 82 patientes. Il était positif chez treize patientes, négatif chez soixante neuf (Tableau 36).

Tableau 36. Répartition selon le statut HER 2 dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

Récepteurs Hormonaux	Nombre	(%)
HER 2 +	13	12,6
HER 2 -	69	67
HER 2 non dose	21	20,4
Total	103	100

1.4.7 Le profil moléculaire

Le profil luminal A est le plus fréquent dans notre population d'étude avec 57,3 % suivi des tumeurs triples négatives ou basal –like avec 26,8 %. (Tableau 37)

Tableau 37. Répartition des patientes selon le profil moléculaire dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

Profil moléculaire	Nombre	(%)
Luminal A	47	57,3
Luminal B	5	6,1
Basal like	22	26,8
HER 2 enrichi	8	9,8
Total	82	100

1.4.7 Répartition selon les traitements reçus

Le traitement chirurgical conservateur n'a été réalisé que chez trois patientes soit 2,9 % et une mastectomie chez la majorité des patientes soit 97 %. la radiothérapie a été réalisé chez 83,5 % des patientes et 65 % des patientes ont reçus une hormonothérapie selon la positivité des récepteurs hormonaux. (Tableau 38)

Tableau 38. Répartition des patientes selon le traitement reçu dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

Traitement reçus	Nombres	(%)
Chirurgie Conservatrice	3	2,9
Chirurgie radicale	100	97,1
Radiothérapie Non faite	17	16,5
Radiothérapie Faite	86	83,5
Hormonothérapie Non faite	36	35
Hormonothérapie Faite	67	65
Total	103	100

**II B. RESULTATS DE L'ASSOCIATION DOXORUBICINE ET
CYCLOPHOSPHAMIDE SUIVI DE PACLITAXEL VERSUS
DOXORUBICINE ET CYCLOPHOSPHAMIDE**

1- Caractéristiques des patientes

Durant la période allant de janvier 2006 à janvier 2011: 103 patientes, présentant un cancer du sein opéré ont été colligés au service d'oncologie médicale, du CHU Tlemcen. Leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau 39. Concernant l'âge, il n'a pas été noté de différence significative de distribution entre les deux groupes, durant les différentes périodes de l'étude $p = 0,83$, ainsi que pour le suivi médian $p=0,2$.

Tableau 39. Caractéristiques des patientes selon les deux protocoles

Caractéristiques des patientes	Toutes	Protocole AC	AC –Paclitaxel	F	P
Nombre	103	52	51		
Suivi médian (mois)	38 ± 3,310	35,60 ± 2,742	40,45 38 ± 2,156	1,27	0,2
Âge médian (ans)	46,45 ±,90	46,43 ± 1,28	46,25 ± 1,29	0,04	0,83
Extrême	29 – 70	29 – 69	30 – 70		
Age%					
< 40 ans	24	23	25		
40 – 49 ans	41	46	43		
> 50 ans	35	31	32		
Non ménopausée %	69	67	70		
Ménopausée %	31	33	30		
Taille tumorale (%)					
≤ 2cm	25,5	26	23		
2 à 5 cm	58	43	58		
> 5cm	20,5	30	10		
Envahissement (%) Ganglionnaire					
1 à 3 gg	43,6	54	34		
4 à 9 gg	45,6	34	56		
> 10 gg	10,6	12	10		
Récepteurs hormonaux %					
Positifs	65	73	57		
Négatifs	35	27	43		
Mastectomie (%)	97	98	96		
Hormonothérapie %	65	73	57		

F : test de Fisher, p significativité, gg : ganglion ; % chiffres en pourcentages

2.- Exposition aux traitements

Sur la totalité des 103 patientes incluses un total de 613 cures (205 AC et 408 pour AC-Paclitaxel) a été administré, avec un nombre médian de 3,94 (extrêmes de 3 à 4), et de 8 dans le bras doxorubicine-cyclophosphamide et doxorubicine-cyclophosphamide suivi de

paclitaxel en séquentiel respectivement. Les patientes du bras doxorubicine-cyclophosphamide ont reçu 98,5% de la dose prévue, alors que les patientes du bras doxorubicine- cyclophosphamide- Paclitaxel ont reçu 100% de la dose prévue.

L'intervalle entre les cycles n'a pas été respecté, dans les deux bras : j21 =j1 du prochain cycle en raison de la toxicité (neutropénie ou indisponibilité des produits : doxorubicine ou cyclophosphamide et paclitaxel). Plusieurs report de cycle ont été fait, mais pas de réduction de dose. La cure d'AC ou de paclitaxel devait se faire en 84 jours malheureusement ca n'a pas été respecté chez toutes les patientes. dans le bras AC : 30 reports de cures ont été fait pour les raisons que j'ai déjà cité, pour le protocole AC Paclitaxel on retrouve un report de cures chez 40 patientes et notamment pour le protocole AC 60 ou les neutropénie étaient très fréquentes et dans le bras AC 60 seul deux patientes n'ont reçues que trois cures pour toxicité hépatique G III et une pour progression avec apparition d'un nodule cutané métastatique.

La dose cumulative médiane de l'association Doxorubicine- Cyclophosphamide (AC) est de 231,92mg/m², alors que pour le Paclitaxel elle est de 700 mg/m². Selon la définition de Hryniuk *et al.* ⁽⁵³⁾ Il s'agit de la quantité d'agent cytotoxique administrée par unité de temps, en pratique exprimée en milligrammes par mètre carré et par semaine.

La dose intensité des trois molécules est respectivement de 20 mg/m²/sem pour l'adriamycine, 200mg/m²/sem pour le cyclophosphamide et de 58,33mg/m²/sem pour le paclitaxel. mais avec les reports de cures qui ont été faite l'intensité de dose diminue a 12 mg/m²/ sem pour l'adriamycine et de 120 mg/m²/sem pour le cyclophosphamide alors que pour le paclitaxel il est de 35 mg/m²/sem. Ce qui réduit de l'efficacité du traitement.

3. Evaluation de l'activité thérapeutique

Au total, sur les 52 patientes traitées pour le bras AC et les 51 traites pour le bras AC-Paclitaxel, 100% étaient évaluables pour l'efficacité à la chimiothérapie et la toxicité. Aucune sortie d'étude n'a été observé

4. Analyse de la survie.

A trois ans, 69 % des patientes ayant reçus de l'AC n'ont pas fait de récidives et 84 % des patientes ayant reçus le paclitaxel en plus de l'AC avec un risque relatif de 0,82 IC 95 % [0,66-1,02] donc il y a une réduction de risque de récidive de 18 % en faveur du protocole AC-P qui est significative p=0,022. Tableau 40

A trois ans, 73 % des patientes ayant reçus de l'AC sont encore en vie et 84 % des patientes ayant reçus le paclitaxel en plus de l'AC sont vivantes, le RR est de 0,86 IC 95% [0,70-1,06] on ne retrouve pas de différence significative (14 % de diminution du risque de décès) p=0,16. Tableau 40

Tableau 40. Pourcentage de survie des patientes dans notre population d'étude au CHU Tlemcen de 2006 à 2011

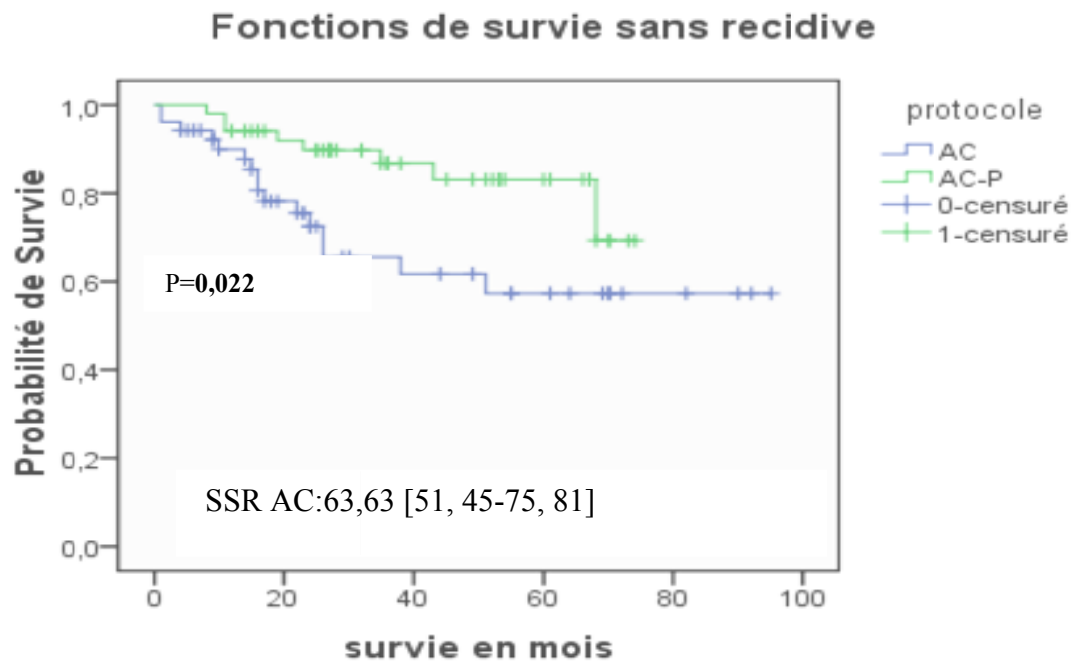
Toutes patientes	RR	Test du χ^2 p	IC _{95%}	Bras AC			Bras AC-P		
				N	Réc	Déc	N	Réc	Déc
Toutes patientes Suivies				52			51		
SSR (%)	0,82	$\chi^2=5,25$ P=0,022	0,66- 1,02	-	16	-	-	8	-
SG (%)	0,86	$\chi^2= 2,58$ P=0,16	0,70- 1,06	-	-	14	-	-	8
						73,1			84,3

Rec : récidive ; Dec : décès ; RR : risque relatif ; IC 95% intervalle de confiance a 95 %.SSR survie sans récidive, SG :survie globale AC : doxorubicine et cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; χ^2 = test du khi ² ; p significativité ; N nombre d'évènement

4.1 Taux de survie sans récidive global

La survie sans récidive (moyenne, médiane non atteinte) est de 64.8 mois, amélioré avec l'adjonction du paclitaxel chez les patientes avec envahissement ganglionnaire par rapport à celle recevant de l'AC seul avec un p significatif à 0,022. Dans la figure 19 qui représente la comparaison des courbes de survie sans récidive globale on note qu' il existe une différence significative entre les deux bras de traitement AC et AC -P en faveur du bras AC-P qui est significative (log rank=5,25,p=0,022),les deux courbes n'atteignent pas la médiane et la courbe représentant le bras AC-P se stabilise à 80 % indiquant que le bénéfice apporté par le Paclitaxel est constant même après 60 mois.

Figure 19. Comparaison des courbes de survie globale sans récurrence - notre population d'étude



4.1.1 Taux de survie sans récurrence en fonction des facteurs pronostiques

Les facteurs potentiels testés correspondent aux facteurs reconnus dans les conférences de consensus^[386].

- La taille tumorale histologique. Elle correspond au plus grand diamètre de la tumeur, mesurée dans les deux plans de l'espace, sur pièce non fixée. La tumeur est remesurée sur lame, en ne tenant compte que de la composante infiltrante. La taille la plus grande est conservée.
- Le statut ganglionnaire histologique. Il est déterminé à partir de l'analyse des ganglions axillaires prélevés, sectionnés en tranches macroscopiques sériées.
- Le grade histologique SBR, modifié par Elston et Ellis. Coté I, II, ou III ; il est calculé à partir de l'analyse de trois éléments : la différenciation tubulo-glandulaire de la tumeur, le pléomorphisme nucléaire et le compte des mitoses.
- Les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone. Recherchés par méthode biochimique (enzymo-immunométrie), puis remplacée par la technique immunohistochimique à partir de la fin des années 90. Le seuil de positivité est fixé à 10%.

D'autres paramètres ont été analysés qui peuvent influencer les résultats

- L'âge à la recherche d'une différence de pronostic entre les patientes de 45 ans et moins et celles de + de 45 ans. L'âge 45 ans a été choisi car on a réalisé la courbe ROC qui a permis de déterminer l'âge de 45 ans à partir duquel il y a augmentation du risque de faire un cancer du sein pour notre population d'étude.
- le statut ménopausique,
- le statut HER2 ainsi que
- Le profil moléculaire,
- Le délai thérapeutique,
- Les Antécédents de néoplasie familiale,
- Le Traitement par radiothérapie et hormonothérapie.

4.1.1.1 Envahissement ganglionnaire

Le pourcentage de patientes sans récurrence avec envahissement de 0 à 3 ganglions est de 89,3% pour le bras AC vs 94,1% pour le bras AC-P avec un risque relatif de 0,57 d'où diminution du risque de récurrence de 43 % avec un p significatif **p=0,008**.

Le pourcentage de patientes sans récurrence avec envahissement de 4 à 9 ganglions est de 50% pour le bras AC vs 79,3% pour le bras AC-P. Alors que le pourcentage de patientes sans récurrence avec envahissement de plus de 10 ganglions est de 33,3% pour le bras AC vs 80% pour le bras AC-P avec des risques relatifs à 1,58 et 1,16 pour l'envahissement ganglionnaire de 4 à 9 et > de 10 ganglions respectivement. tableau 41

Le statut ganglionnaire axillaire pN1 (0 à 3 ganglions envahis) est un facteur pronostique significatif en analyse univariée p=0,008

Tableau 41. Pourcentage des patientes sans récurrence selon l'envahissement ganglionnaire dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

Toutes patientes	Bras AC			Bras AC-P			RR	IC _{95%}	Test du χ^2 p
	(n)	Rec(+)	Rec(-)	(n)	Rec(+)	Rec(-)			
Envahissement de 0 à 3 gg %	28 100	3 10,7	25 89,3	17 100	1 5,88	16 94,12	0,57	0,43-0,77	$\chi^2=6,93$ p=0,008
Envahissement de 4 à 9 gg %	18 100	9 50	9 50	29 100	6 20,7	23 79,3	1,58	0,91-2,74	$\chi^2=5,60$ p=0,015
Envahissement de+ de 10 gg %	6 100	4 66,7	2 33,3	5 100	1 20	4 80	1,16	0,94-1,44	$\chi^2=4,71$ p=0,03

Rec : récurrence ; RR : risque relatif ; IC 95% intervalle de confiance a 95 %.SSR survie sans récurrence, moy : moyenne, AC : doxorubicine et cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; χ^2 = test du khi ² p significativité ; n : nombre patients ; gg : ganglions

Dans la figure 20 concernant la comparaison des courbes de survie sans récurrence selon l'envahissement ganglionnaire de 0 à 3 ganglions envahis on constate qu'il y a une différence significative entre les deux groupes AC et AC-P en faveur de l'AC-P test du log rank = 6,93 p=0,008.Ce bénéfice persiste au delà de 60 mois pour les deux bras.

Figure 20. Courbe de survie sans récurrence selon l'envahissement ganglionnaire de 0 à 3 ganglions envahis notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen

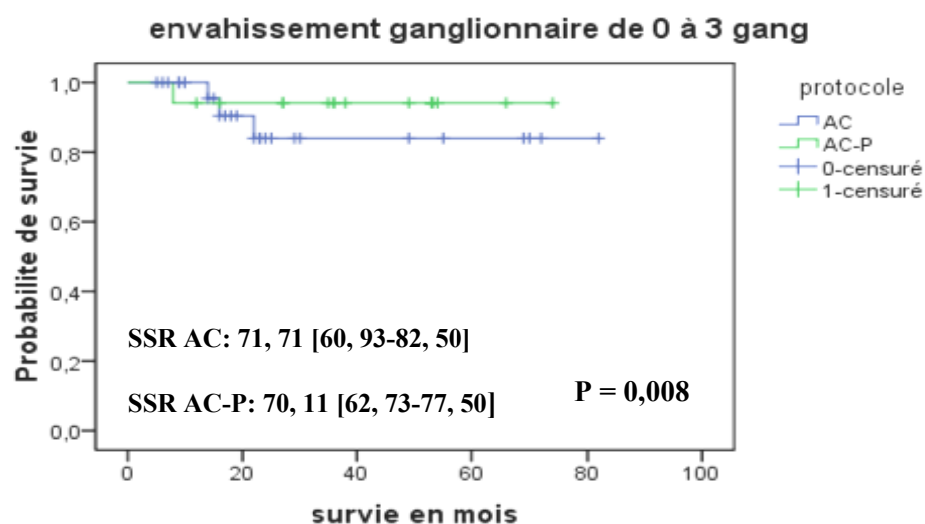
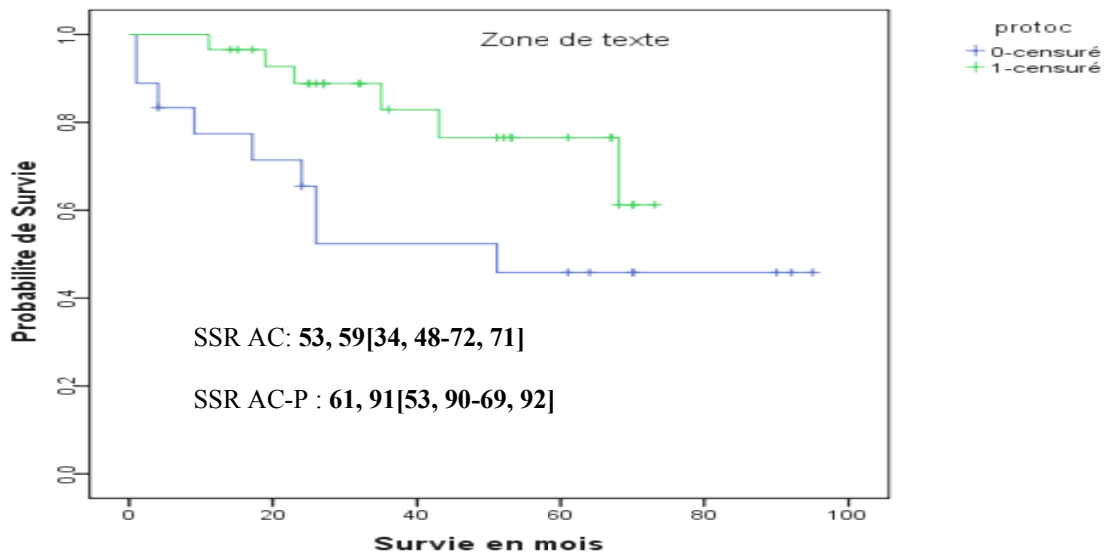
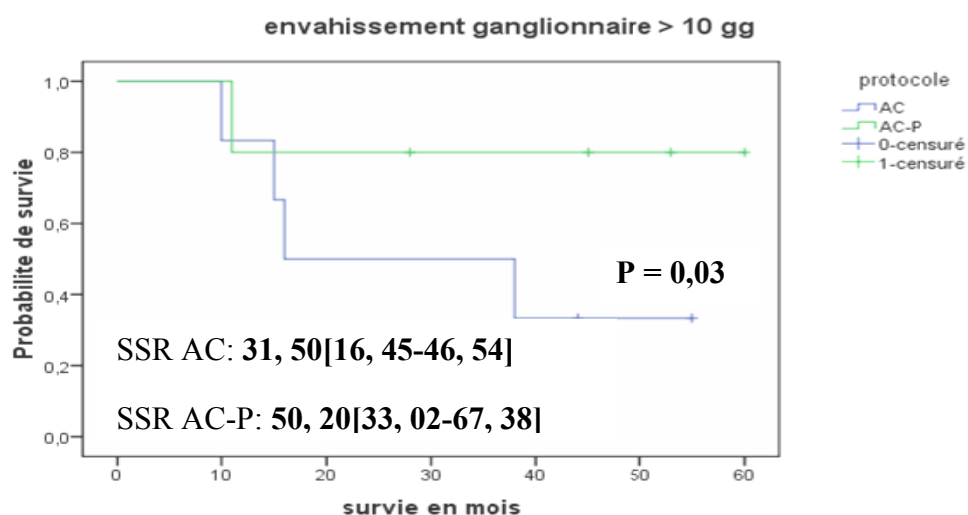


Figure 21. Courbe de survie sans récurrence selon l'envahissement ganglionnaire de 4 à 9 ganglions envahis dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen



pour la comparaison des courbes de survie (figure 21) comparant la survie selon l'envahissement ganglionnaire de 4 à 9 ganglions envahis on voit qu'il existe une différence significative entre les deux bras de traitement en faveur du bras AC-P versus AC, test du log rank = 5,60 ; $p = 0,015$, la médiane de survie n'est pas atteinte pour la courbe du bras AC-P

Figure 22. Comparaison de Courbe de survie sans récurrence selon l'envahissement ganglionnaire de + de 10 ganglions envahis dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen



Pour la Figure 22 représentant la comparaison des courbes de survie selon l'envahissement ganglionnaire de + de 10 ganglions envahis ; la différence entre les deux traitements et que celle-ci est significative en faveur du bras AC-P, le test du logrank =4,71 avec p=0,03.

4.1.1.2 Taille tumorale

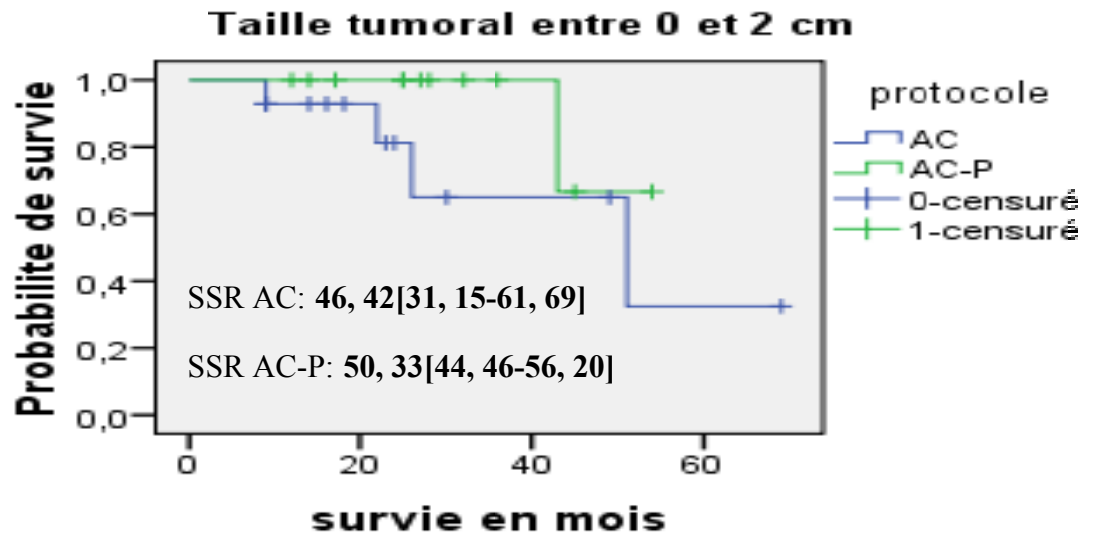
Le pourcentage de survie sans récurrence est de 91,7 % pour le protocole AC-P contre 71,4 % pour le bras AC concernant les patientes avec une taille tumorale de 0 à 2 cm et un risque relatif de 0,59, pour la taille > 5 cm il est de 60% pour les deux bras et un risque relatif de 1. Tableau 42

Tableau 42. pourcentage des patientes sans récurrence selon la taille tumorale dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

Toutes patientes	Bras AC			Bras AC-P			RR	IC _{95%}	Test du χ^2 p
	n	Rec(+)	Rec(-)	n	Rec(+)	Rec(-)			
Taille tumorale(n) de 0 à 2 cm %	14 100	4 28,6	10 71,4	12 100	1 8,3	11 91,7	0,59	0,31-1,11	$\chi^2 = 4,07$ p = 0,04
Taille tumorale(n) de 2 à 5 cm %	22 100	6 31,8	16 68,2	30 100	5 20	25 80	0,71	0,36-1,38	$\chi^2 = 4,67$ p = 0,03
Taille tumorale(n) de + de 5 cm %	15 100	6 40	9 60	5 100	2 40	3 60	1	0,59-1,67	$\chi^2 = 3,26$ p = 0,071

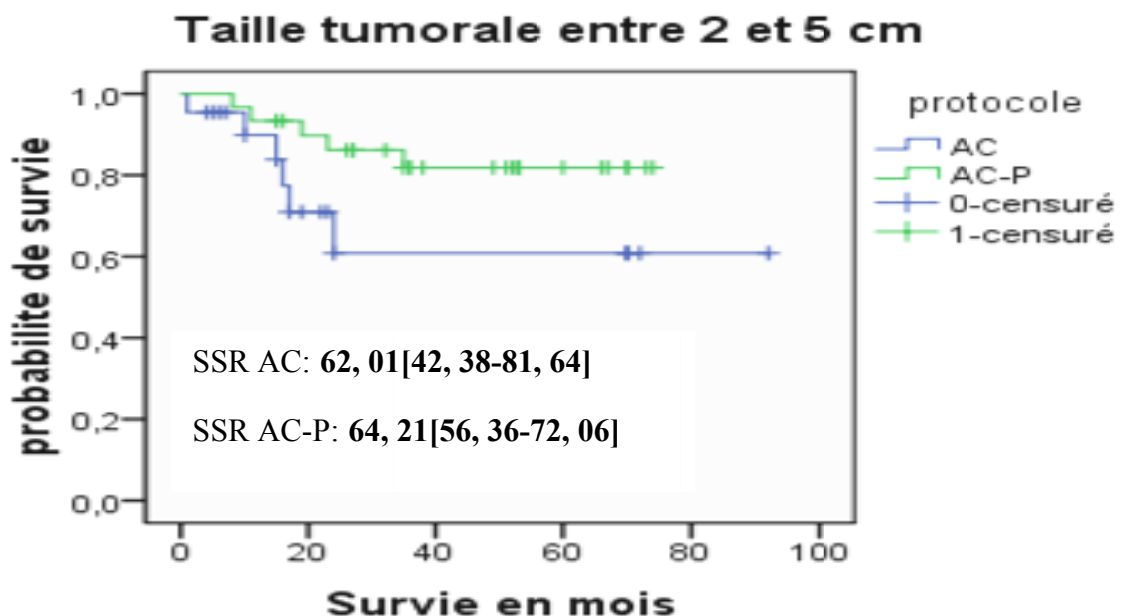
Rec. : récurrence ; RR : risque relatif ; IC 95% intervalle de confiance à 95 %, AC : doxorubicine et cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; χ^2 = test du khi² ; p significativité ; n nombre de patients

Figure 23. Comparaison des Courbes de survie sans récurrence selon la taille tumorale de 0 à 2 cm dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemce



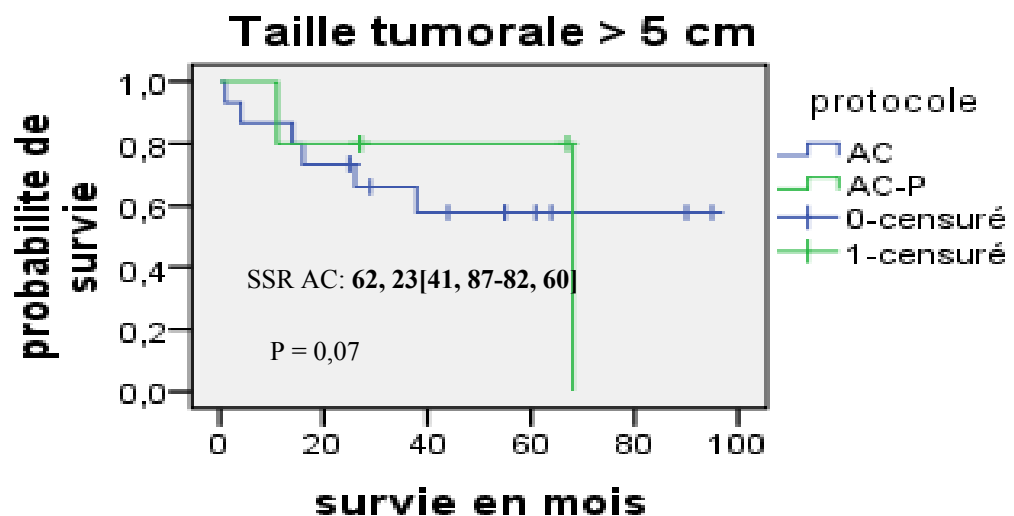
Dans la figure 23 pour la taille tumorale entre 0 et 2 cm, la comparaison entre les courbes de survie relative à chaque bras montre qu'il existe une différence entre les deux courbes de survie en faveur du bras (AC-P), test du logrank= 4,07, p=0,04.

Figure 24. Comparaisons de courbe de survie sans récurrence selon la taille tumorale entre 2 et 5 cm dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen



Pour la figure 24 concernant la comparaison des courbes de survie sans récurrence selon la taille tumorale comprise entre 2 et 5 cm on note qu'il existe une différence entre les deux traitements AC versus AC-P et cette différence est significative en faveur du bras AC-P test du log rank = 4,67 p=0,03.

Figure 25. Comparaison des courbes de survie sans récurrence selon la taille tumorale >5 cm dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen



Dans la figure 25 concernant la comparaison des courbes de récurrence selon la taille tumorale > 5 cm on remarque qu'il n'existe pas de différence significative entre les deux bras de traitement p= 0,07.

4.1.1.3 Ménopause

Le pourcentage de survie sans récurrence des patientes en activité génitale est de 71,4 % pour le bras AC versus 86,1% pour le bras AC-P avec un risque relatif de 0,90, donc réduction du risque de 10 % alors que pour les patientes ménopausées il est de 64,7 % pour le bras AC et de 80 % pour le bras AC-P avec un risque relatif de 0,91. Il n'existe pas de différence que les patientes soit en activité génitale ou ménopausée. Tableau 43

Tableau 43. Pourcentage des patientes sans récurrence selon statut ménopausique dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

Toutes patientes	Bras AC			Bras AC-P			RR	IC95%
	n	Rec(+)	Rec(-)	n	Rec(+)	Rec(-)		
En activité génitale %	35	10	25	36	5	31	0,90	0,60-1,35
	100	28,6	71,4	100	13,9	86,1		
Ménopausées %	17	6	11	15	3	12	0,91	0,71-1,16
	100	36,3	64,7	100	20	80		

$\chi^2=5,03$ $p=0,025$

Rec : récurrence ; RR : risque relatif ; IC 95% intervalle de confiance à 95 %. SSR survie sans récurrence, moy : moyenne, AC : doxorubicine et cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; χ^2 = test du khi² ; p significativité

Pour la courbe 26 et 27 représentant la comparaison des courbes de survie sans récurrence selon l'activité génitales des patientes de notre groupe d'étude on remarque qu'il existe une différence significative entre les deux bras de traitement AC vs AC-P et que cette différence est en faveur du bras AC-P avec un test du logrank = 5,03, $p=0,025$.

Figure 26. Comparaisons de Courbes de survie sans récurrence selon le statut de ménopause dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

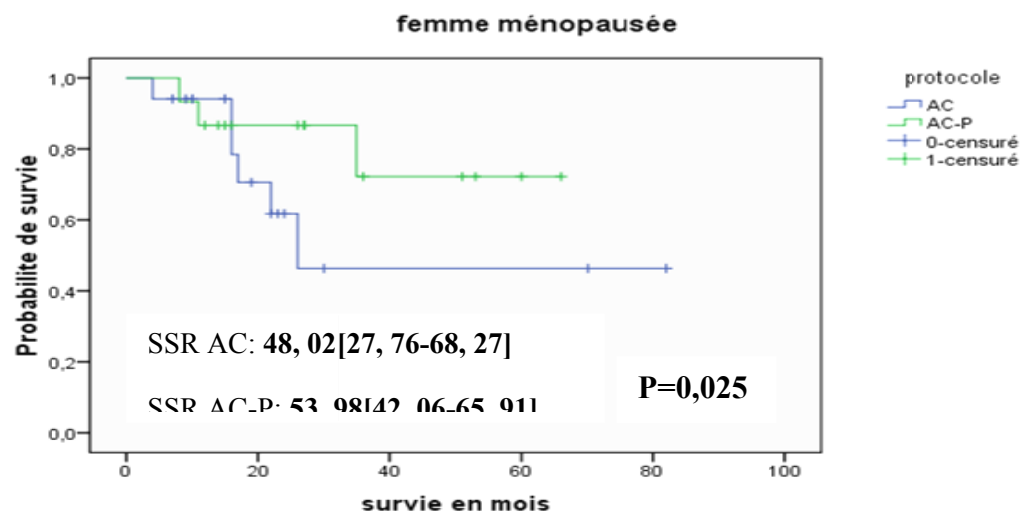
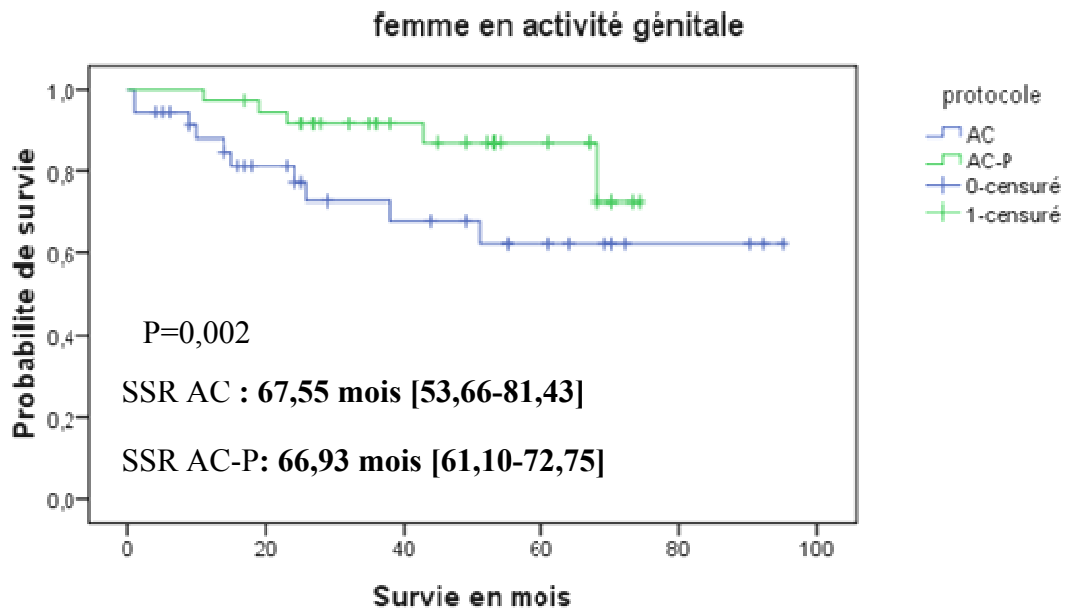


Figure 27. Comparaisons de Courbes de survie sans récidive - femmes en activité génitale dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006-2011



4.1.1.4 Age

Le pourcentage de survie sans récidive des patientes âgées de moins de 45 ans est de 63,2 pour le bras AC et de 89,5 pour le bras AC-P associé à un risque relatif de 0,86 IC 95%[0,58-1,29] avec donc réduction du risque de 14 %, pour les patientes âgées de plus de 45 ans il est de 64,89 % pour le protocole AC et de 81,36 % pour le bras AC-P et le risque relatif retrouve est de 1,10, cette différence est significative avec un $p=0,017$. Tableau 44

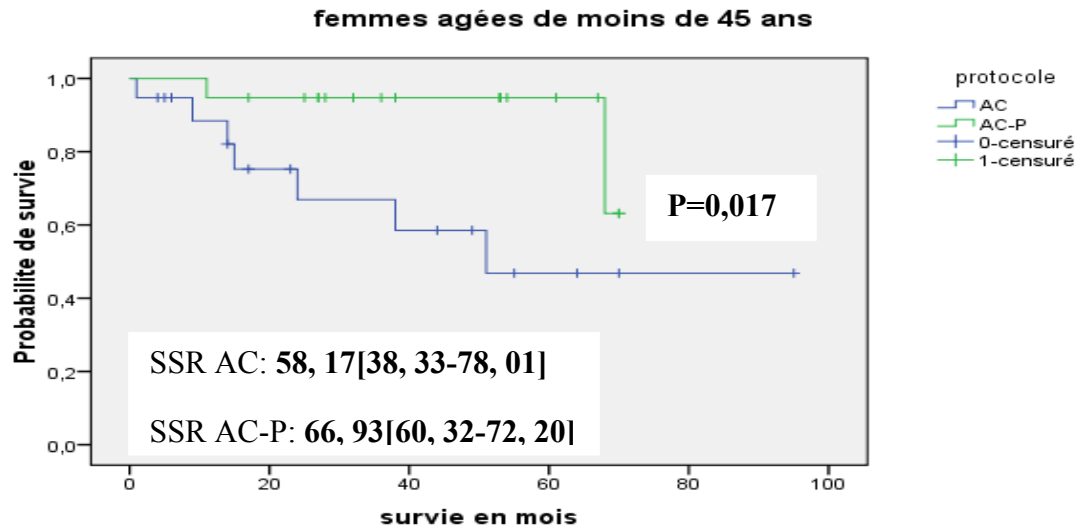
Tableau 44 pourcentage des patientes sans récidive selon l'âge dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

<i>Toutes patientes</i>	Bras AC			Bras AC-P			RR	IC95%
	n	Rec(+)	Rec(-)	n	Rec(+)	Rec(-)		
Femmes âgée de - de 45 ans %	19 100	7 22,8	12 63,2	19 100	2 10,5	17 89,5	0,86	0,58-1,29
Femmes âgée de + de 45 ans %	33 100	9 35,2	24 64,89	32 100	6 18,7	26 81,36	1,10	0,87-1,38

Test du $\chi^2=5,68$ $p=0,017$

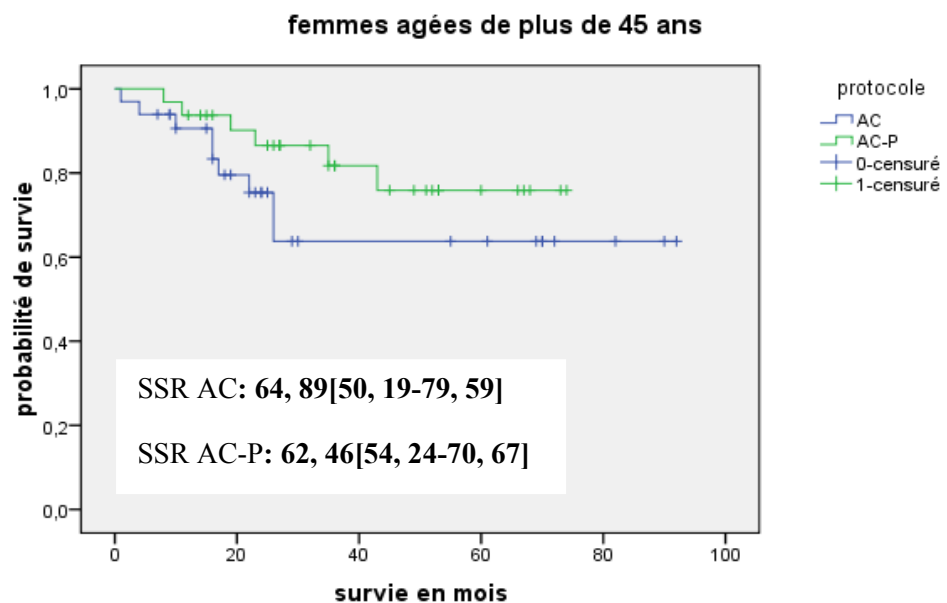
Rec : récidive ; RR : risque relatif ; IC 95% intervalle de confiance à 95 %.SSR survie sans récidive, moy : moyenne, AC : doxorubicine et cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; χ^2 = test du khi ² p significativité ; n : nombre de patients

Figure 28. Comparaison de Courbe de survie sans récurrence selon l'âge de moins de 45 ans des patientes - population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



Pour la figure 28 concernant les femmes âgées de moins de 45 ans la comparaison des courbes de survie retrouve une différence entre le bras AC-P et le bras AC en faveur du premier avec un test du logrank = 5,68, $p = 0,017$, donc c'est les femmes jeunes âgées de moins de 45 ans qui bénéficient le plus de l'ajout du paclitaxel en séquentiel aux anthracyclines.

Figure 29. Comparaison de Courbe de survie sans récurrence selon l'âge de plus de 45 ans des patientes - population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



Pour la figure 29 la comparaison entre les deux courbes représentant les deux bras de traitement AC versus AC-P montre qu'il existe une différence entre elles et qu'elle est significative en faveur du bras AC-P avec un $p=0,017$.

4.1.1.4 Grade histologique

Le pourcentage de survie sans récurrence des patientes ayant des tumeurs grade II est de 86,2 % en faveur du protocole AC-P versus le protocole AC qui est de 67,7 % ; le risque relatif retrouve est de 1 pour les patientes ayant des tumeurs grade III, il est de 80 % en faveur du bras AC-P alors que pour le bras AC il est de 66,7% et cette différence est significative.

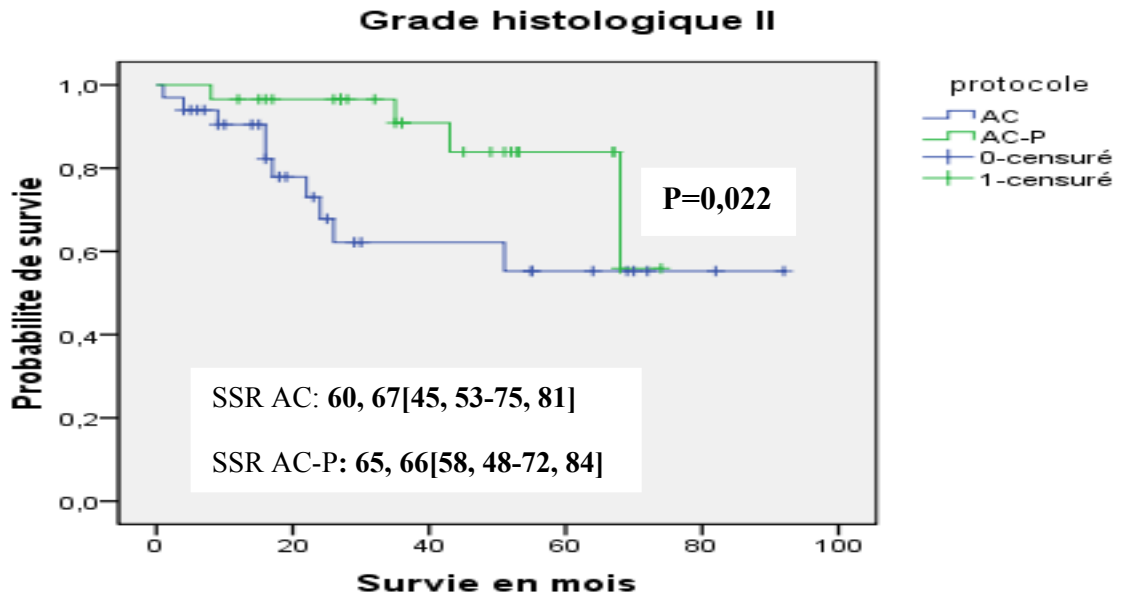
Tableau 45

Tableau 45. Pourcentage des patientes sans récurrence selon le grade histologique – population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

Toutes patientes	Bras AC			Bras AC-P			RR	IC _{95%}	χ^2 P
	n	Rec(+)	Rec(-)	n	Rec(+)	Rec(-)			
Grade I	2	0	2	2	0	2	0,97	0,94-1,01	
%	100	100	100	100	100	100			
Grade II	31	10	21	29	4	25	1,00	0,58-1,72	$\chi^2=5,27$ p=0,022
%	100	32,3	67,7	100	13,8	86,2			
Grade III	18	6	12	20	4	16	1,10	0,76-1,61	$\chi^2=5,21$ p=0,022
%	100	33,3	66,7	100	20	80			

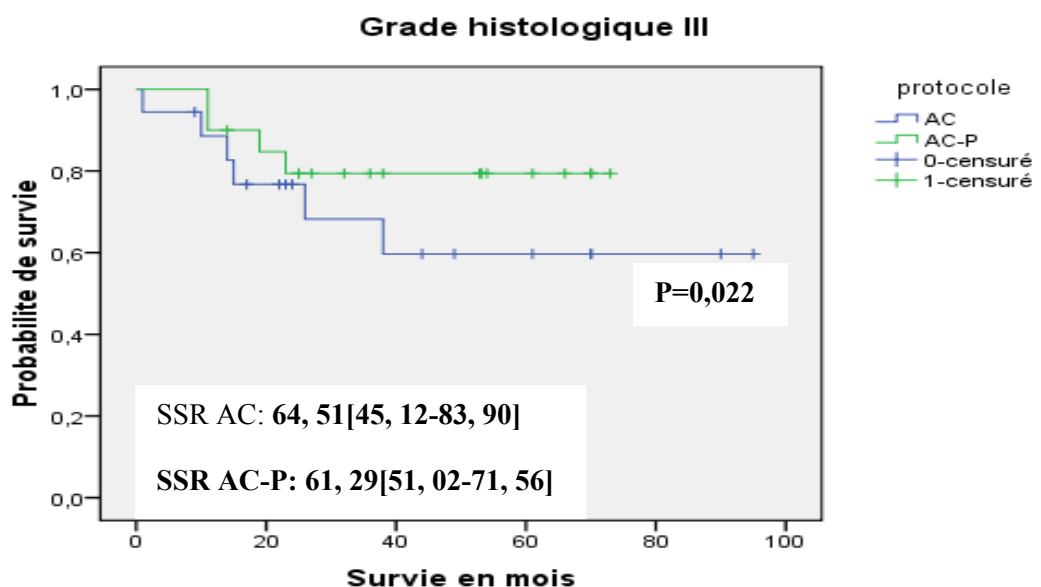
Rec : récurrence ; RR : risque relatif ; IC 95% intervalle de confiance a 95 %. AC : doxorubicine cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; χ^2 = test du khi ² p significativité n : nombre de patients

Figure 30. Comparaison de Courbe de survie sans récurrence selon le grade histologique II des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



La figure 30 relative à la comparaison des courbes de survie sans récurrence selon le grade histologique II retrouve une différence significative entre les deux bras de traitement en faveur du bras AC-P test du log rank = 5,27 p= 0,022.

Figure 31. Courbe de survie sans récurrence selon le grade histologique III des patientes de notre population d'étude au CHU Tlemcen de 2006 à 2011



Pour la figure 29 concernant les patientes dont les tumeurs sont de grade histologique III, la comparaison des courbes de survie sans récurrence montre qu'il existe une différence significative entre les deux bras de traitement AC versus AC-P et cette différence est en faveur du bras AC-P avec un $p=0,02$.

4.1.1.5 récepteurs hormonaux

Pour les patientes avec récepteurs hormonaux négatifs le pourcentage de survie sans récurrence est de 72,7 % pour le bras AC-P alors que pour le bras AC il est de 50 % avec un risque relatif de 0,53 soit la diminution du risque de 47 % et cette différence est très significative avec un $p=0,005$, alors que pour les patientes avec récepteurs hormonaux positifs le risque relatif est de 1,54. Tableau 46

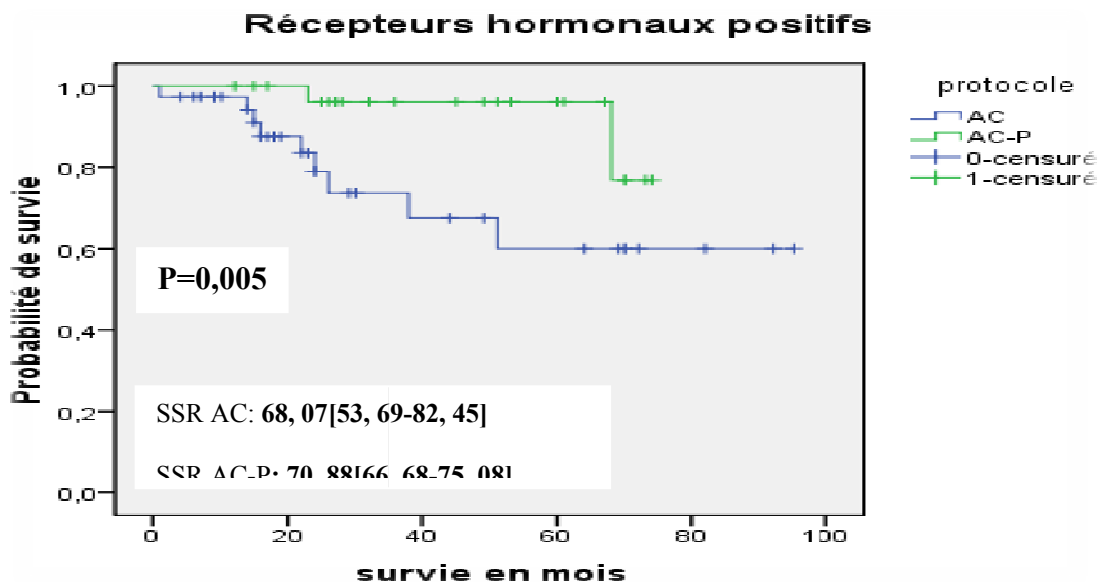
Tableau 46. Pourcentage des patientes sans récurrence selon les récepteurs hormonaux dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

<i>Toutes patientes</i>	<i>Bras AC</i>			<i>Bras AC-P</i>			<i>RR</i>	<i>IC_{95%}</i>
	<i>n</i>	<i>Rec(+)</i>	<i>Rec(-)</i>	<i>n</i>	<i>Rec(+)</i>	<i>Rec(-)</i>		
Récepteurs hormonaux(+)	38	9	29	29	2	27	1,54	0,97-2,44
%	100	23,7	76,3	100	6,9	93,1		
Récepteurs hormonaux(-)	14	7	7	22	6	16	0,53	0,32-0,89
%	100	50	50	100	27,3	72,7		

Test du $\chi^2=7,79$ $p=0,005$

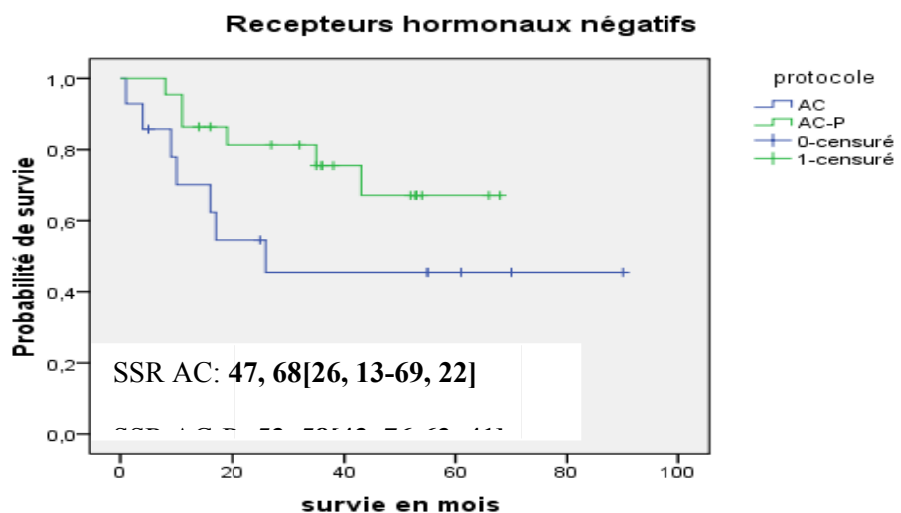
Rec : récurrence ; RR : risque relatif ; IC 95% intervalle de confiance à 95 %, AC : doxorubicine et cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; χ^2 = test du khi² ; p significativité ; n : nombre de patients

Figure 32. Comparaison de Courbe de survie sans récidence selon les récepteurs hormonaux positifs des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



Pour la figure 32 qui représente la comparaison des courbes de survie des patients dont les tumeurs exprimant les récepteurs hormonaux on note l'existence d'une différence significative en faveur du bras AC-P versus AC le test du log rank est =7,79 avec $p=0,005$.

Figure 33. Comparaison de Courbe de survie sans récidence selon les récepteurs hormonaux négatifs des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



Pour la figure 33 représentant la comparaison des courbes de survie sans récurrence des femmes avec tumeurs à récepteurs hormonaux négatifs, on note qu'il existe une différence significative entre les deux bras de traitement et que cette différence est en faveur du bras AC-P versus AC le test du logrank= 7,79 avec un p=0,005.

4.1.1.6 récepteurs à l'œstrogène

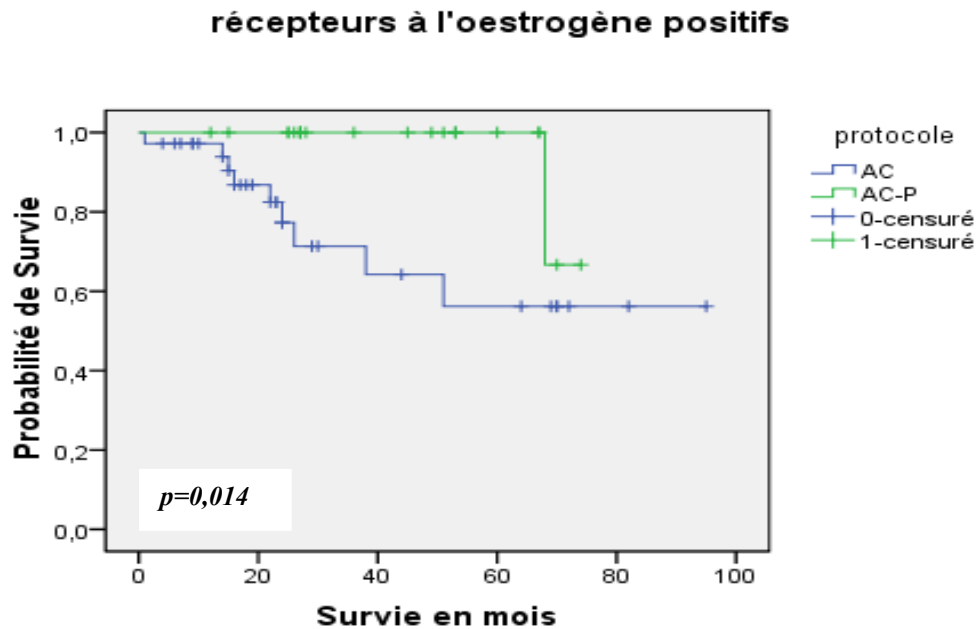
Le pourcentage des patientes sans récurrence dont les tumeurs expriment les récepteurs à l'œstrogène pour le bras AC est de 75 % alors que pour le bras AC-P il est de 95,7% avec un RR à 0,61 IC 95% [0,44-0,84] donc réduction du risque de 29 % et cette réduction est significative p= 0,014. Pour les patientes avec récepteurs à l'œstrogène négatif il n'existe pas de différence significative.

Tableau 47. Pourcentage des patientes sans récurrence selon les récepteurs à l'œstrogène dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

Toutes Patientes	Bras AC			Bras AC-P			RR	IC _{95%}	Test du χ^2 p
	n	Rec(+)	Rec(-)	n	Rec(+)	Rec(-)			
Récepteurs à l'œstrogène (+)%	36	9	27	23	1	22	0,6	0,44-0,84	$\chi^2=6,04$ p=0,014
	100	25	75,0	100	4,3	95,7	1		
Récepteurs à l'œstrogène (-) %	2	0	2	6	1	5	0,7	0,44-1,14	$\chi^2=0,40$ p=0,52
	100	0	100	100	16,7	83,3	1		

Rec : récurrence ; RR : risque relatif ; IC 95% intervalle de confiance à 95 %, AC : doxorubicine et cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; χ^2 = test du khi² ; p significativité ; n : nombre de patients

Figure 34. Comparaison de Courbe de survie sans récurrence selon les récepteurs à l'œstrogène des patientes - population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



Dans la figure 34 la comparaison des courbes de survie sans récurrence selon les récepteurs à l'œstrogène montre qu'il existe une différence significative entre les deux bras AC et AC-P et que cette différence est en faveur du bras AC-P avec le test du logrank=6,04 et $p=0,014$.

4.1.1.7 récepteurs à la progestérone

Le pourcentage de patients en survie sans récurrence est de 75 % pour le bras AC et de 92,3 % pour le bras AC-P concernant les patients qui présentent des récepteurs à la progestérone positifs avec un RR de 0,64 IC 95% [0,44-0,94] donc il existe une réduction du risque de récurrence de 26 % qui est significative avec un $p=0,030$, pour les récepteurs à la progestérone négatifs aucune statistique n'a été calculé vu le nombre très petit qui représente ce sous groupe.

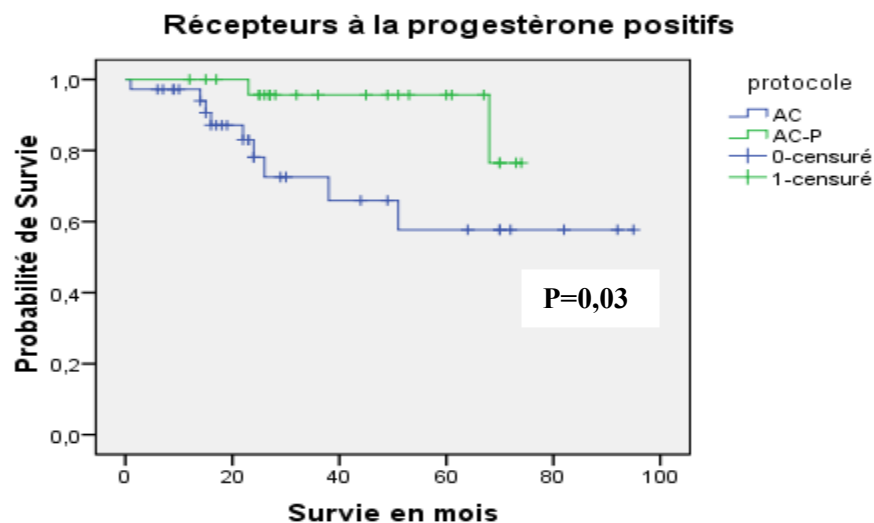
Tableau 48. Pourcentage des patientes sans récurrence selon les récepteurs à la progestérone dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

Toutes patients	Bras AC			Bras AC-P			RR	IC95%	Test du χ^2 p
	n	Rec(+)	Rec(-)	n	Rec(+)	Rec(-)			
Récepteurs à la progestérone(+) %	36 100	9 25	27 75,0	26 100	2 6,7	24 92,3	0,64	0,44-0,94	$\chi^2=4,71$ p=0,03
Récepteurs à la progestérone (-) %	2 100	0 0	2 100	3 100	0 0	3 100			

Rec : récurrence ; RR : risque relatif ; IC 95% intervalle de confiance à 95 %, AC : doxorubicine et cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; χ^2 = test du khi ² ; p significativité ; n : nombre de patients

La figure 35 représente la comparaison des courbes de survie sans récurrence selon les récepteurs à la progestérone positive et on note qu'il existe une différence significative entre les deux bras de traitement AC et AC-P et cette différence est en faveur du bras AC-P avec le test du logrank=4,71 et un p=0,03.

Figure 35. Comparaison de Courbe de survie sans récurrence selon les récepteurs à la progestérone des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



4.1.1.8 Statut HER 2

Le pourcentage de patientes sans récurrence dont la tumeur surexprime HER 2 est de 71,4 pour le bras AC-P versus 33,3 % pour le bras AC et cette différence est significative ($p=0,041$) avec un Risque relatif de 0,30 IC95% [0,11-0,79] donc il existe une différence de 70 %, alors que pour les patientes avec HER 2 négatifs il n'existe pas de différence. Tableau 49

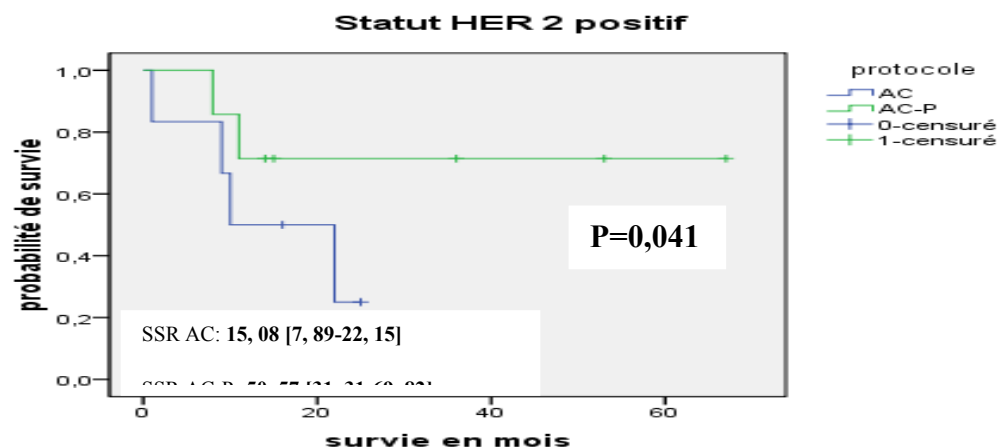
Tableau 49 : Pourcentage des patientes sans récurrence selon le statut HER 2 dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

Toutes patientes	Bras AC			Bras AC-P			RR	IC _{95%}
	n	Rec(+)	Rec(-)	n	Rec(+)	Rec(-)		
Statut	6	4	2	7	2	5	0,30	0,11-0,79
HER 2 (+) %	100	66,7	33,3	100	6,9	71,4		
Statut	29	5	24	40	6	34	4,51	1,27-16,04
HER 2 (-) %	100	17,2	82,8	100	15	85,0		

$\chi^2=4,19$ $p=0,041$

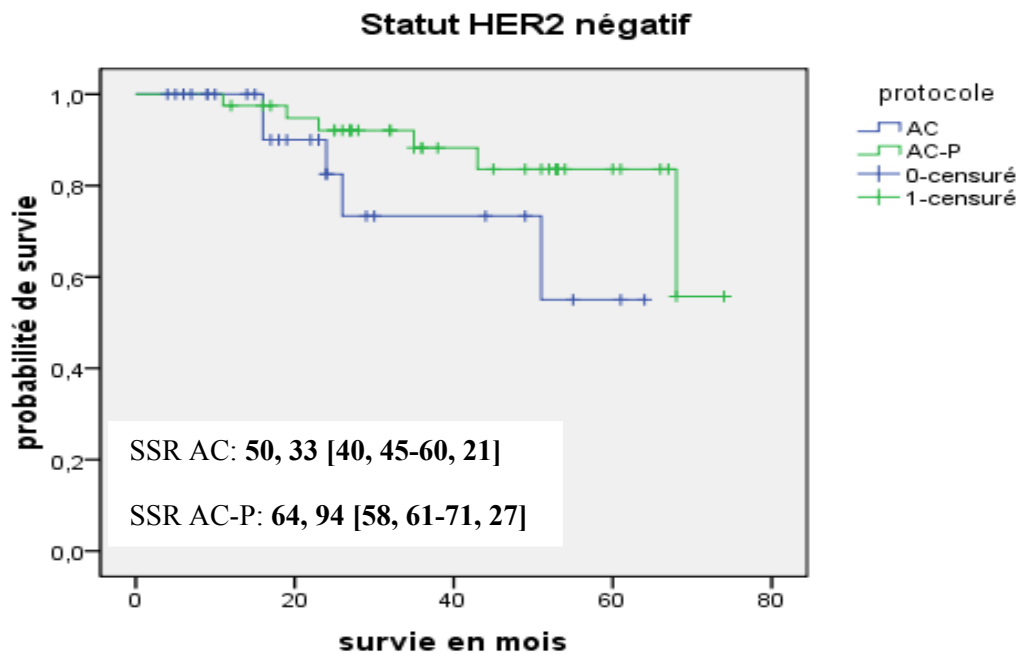
Rec : récurrence ; RR : risque relatif ; IC 95% intervalle de confiance à 95 %, AC : doxorubicine et cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; χ^2 = test du khi² ; p significativité ; n nombre de patientes

Figure 36. Comparaison de Courbe de survie sans récurrence selon le statut HER 2 positif des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



Pour la figure 36 concernant la comparaison des courbes de survie selon le statut HER 2 positif on note qu'il existe une différence significative entre les deux traitements AC versus AC-P et que celle-ci est en faveur du bras AC-P avec le test du logrank =4,19 avec $p=0,041$.

Figure 37. Comparaison de Courbe de survie sans récidive selon le statut HER 2 négatif des patientes de l'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



Pour la figure 37 qui représente la comparaison des courbes de survie sans récidive selon le statut HER 2 négatif on note qu'il existe une différence significative entre les deux traitements et que cette différence est en faveur du bras AC-P test du logrank=4,19 $p=0,041$.

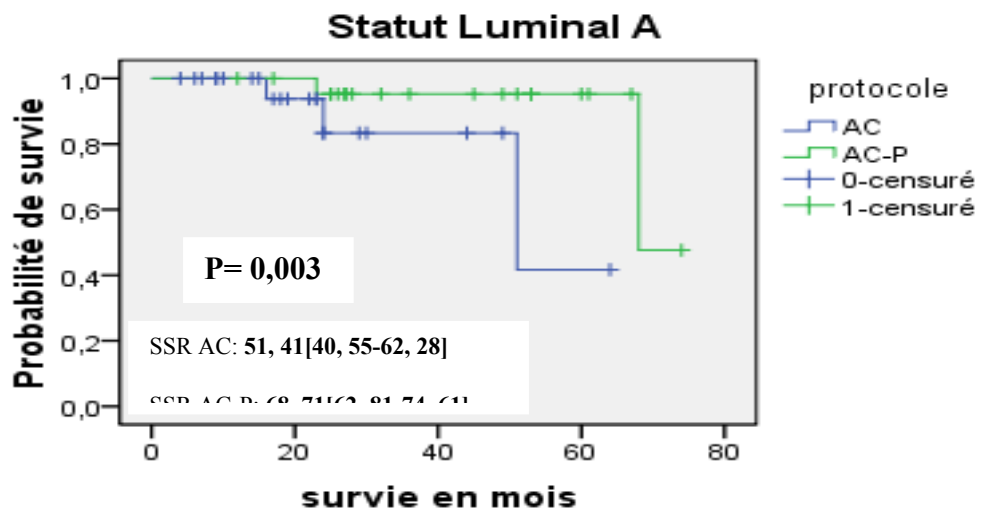
4.1.1.9 Classification moléculaire

Le pourcentage de la survie sans récidive des patientes avec HER 2 enrichi est de 60 pour le bras AC-P versus 33,3 % pour le bras AC avec un Risque relatif de 1,22, pour le statut luminal A on a retrouvé un risque relatif à 0,50 IC 95% [0,32-1,78] donc il existe une diminution du risque de 50 % et cette différence est significative $p=0,003$. Tableau 50

Tableau 50. Pourcentage des patientes sans récurrence selon la classification moléculaire dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

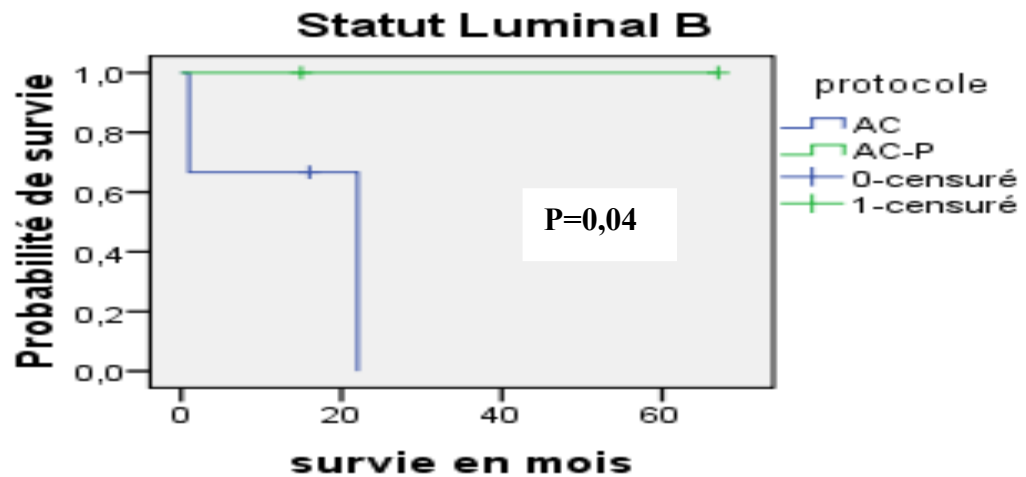
Toutes patientes	Bras AC			Bras AC-P			RR	IC _{95%}	Test du χ^2 p
	n	Rec(+)	Rec(-)	n	Rec(+)	Rec(-)			
Luminal A %	24 100	3 12,5	21 87,5	23 100	2 8,7	21 91,3	0,50	0,32- 1,78	X ² = 8,63 P=0,003
Luminal B %	3 100	2 66,7	1 33,3	2 100	0 0	2 100	1,08	0,90- 1,29	X ² = 4,11 P=0,04
Basal like %	5 100	2 40	3 60	17 100	4 23,5	13 76,5	1,16	0,79- 1,69	X ² = 5,14 P=0,023
HER 2enrichi %	3 100	2 66,7	1 33,3	5 100	2 40	3 60	1,22	0,93- 1,60	X ² =5,29 P=0,021

Rec : récurrence ; RR : risque relatif ; IC 95% intervalle de confiance a 95 %.SSR survie sans récurrence, moy : moyenne, AC : doxorubicine et cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; χ^2 = test du khi ² p significativité

Figure 38. Comparaisons de courbe de survie selon le profil luminal A des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

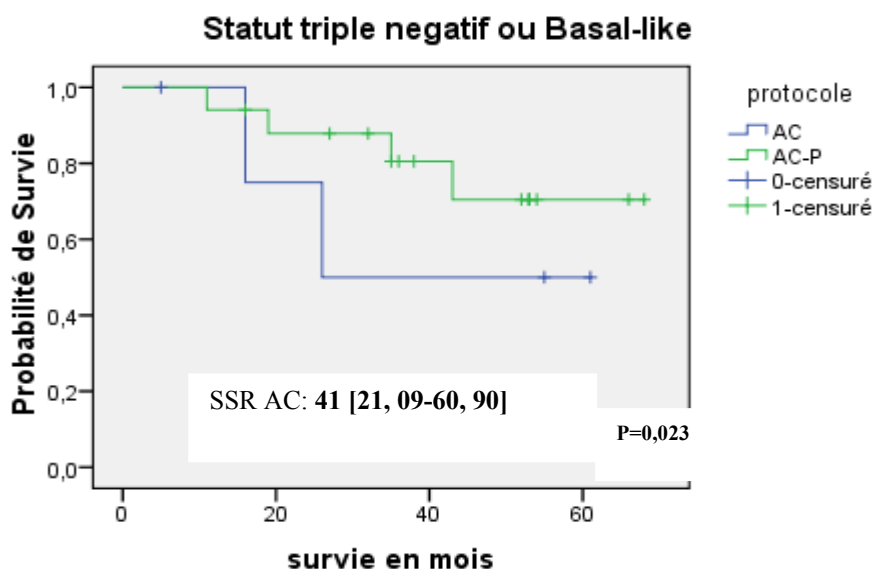
Pour la figure 38 concernant le statut luminal A : la comparaison des courbes de survie retrouve une différence entre les deux traitements AC versus AC-P et cette différence est significative en faveur du bras AC-P avec test du logrank= 8,63 ; p= 0,003.

Figure 39. Comparaisons de courbe de survie selon le profil luminal B des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



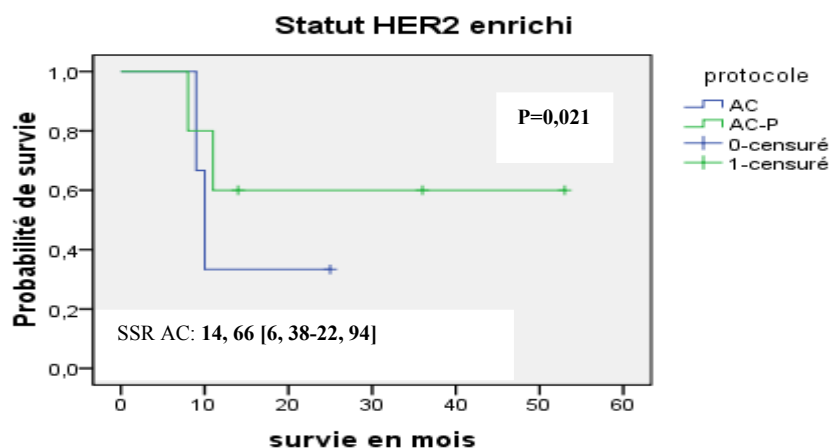
Les courbes de la figure 39 malgré l'effectif réduit de ce sous groupe montre qu'il existe une différence significative entre les deux traitements en faveur du bras AC-P versus AC avec un test du logrank =4,11 et $p=0,04$.

Figure 40. Comparaisons de courbe de survie selon le profil Basal Like des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



La figure 40 représentant la comparaison des courbes de survie sans récidence des patients avec tumeurs basal like montre qu'il existe une différence significative entre les deux bras de traitement avec le test du log rank =5,14 ; $p=0,023$.

Figure 41. Comparaisons de courbe de survie sans récurrence selon le profil HER 2 enrichi des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



Pour la figure 41 qui montre la comparaison des courbes de survie sans récurrence selon le statut HER 2 enrichi des patients de notre population d'étude retrouve qu'il existe une différence entre les deux courbes qui est significative test du logrank 5,29 ; $p=0,021$.

4.1.1.10 Survie sans récurrence selon le délai de traitement

Le pourcentage de patientes ayant bénéficiées de l'AC-P est de 86,7 % et de 60 % pour le bras AC quand le délai de traitement par chimiothérapie est moins de 30 jours après chirurgie et que ce pourcentage est constant même si le délai dépasse 30 ou 60 jours ce qui n'est pas le cas pour le bras AC pour lequel on remarque que plus le délai de traitement augmente la survie augmente aussi mais cette différence entre les deux protocoles est significative en faveur de l'AC-P ($p=0,023$). Tableau 51

Tableau 51. Pourcentage de patients en survie sans récurrence selon le délai de traitement dans notre population d'étude au CHU Tlemcen de 2006 à 2011

Toutes patientes	Bras AC			Bras AC-P			RR	IC _{95%}
	n	Rec(+)	Rec(-)	n	Rec(+)	Rec(-)		
Délai de traitement < 30 j	15	6	9	15	2	13		
%	100	40	60	100	13,3	86,7		
Délai de traitement 30-60 j	25	8	17	28	5	23		
%	100	32,0	68,0	100	17,9	82,1		
Délai de traitement >60 j	12	2	10	8	1	7		
%	100	16,7	83,3	100	12,5	87,5		

Test du $\chi^2=5,30$ $p=0,021$ - Rec : récurrence ; RR : risque relatif ; IC 95% intervalle de confiance à 95 %. SSR survie sans récurrence, moy : moyenne, AC : doxorubicine et cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; χ^2 = test du khi ² p significativité ; n nombre de patients

Figure 42. Comparaisons de courbe de survie selon le délai thérapeutique dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

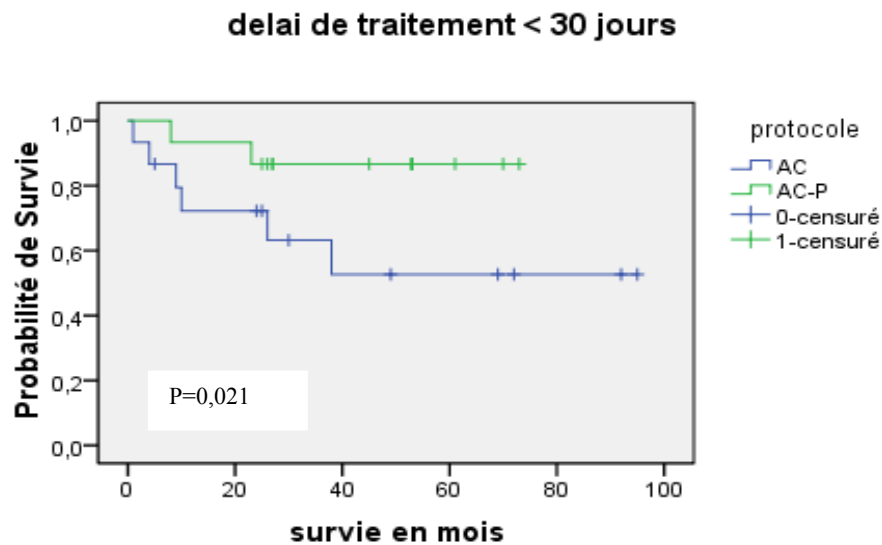
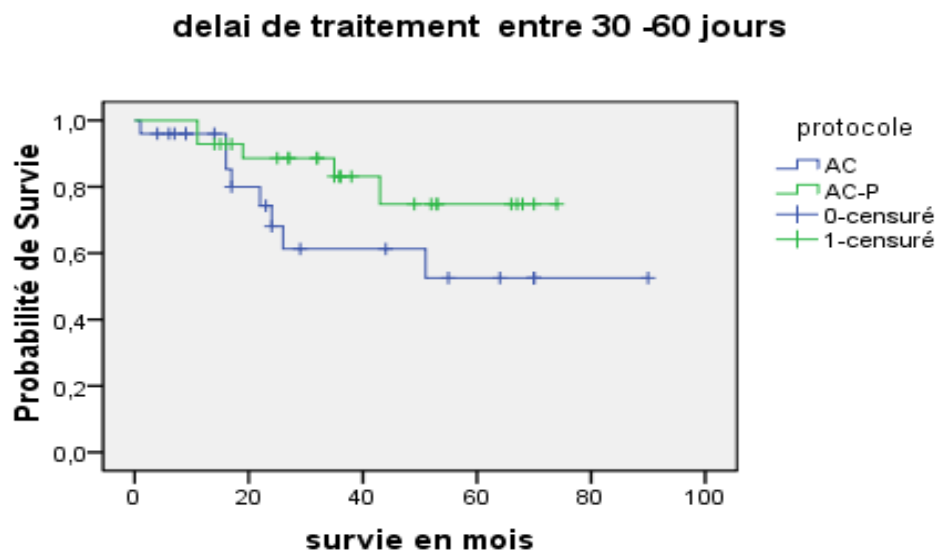


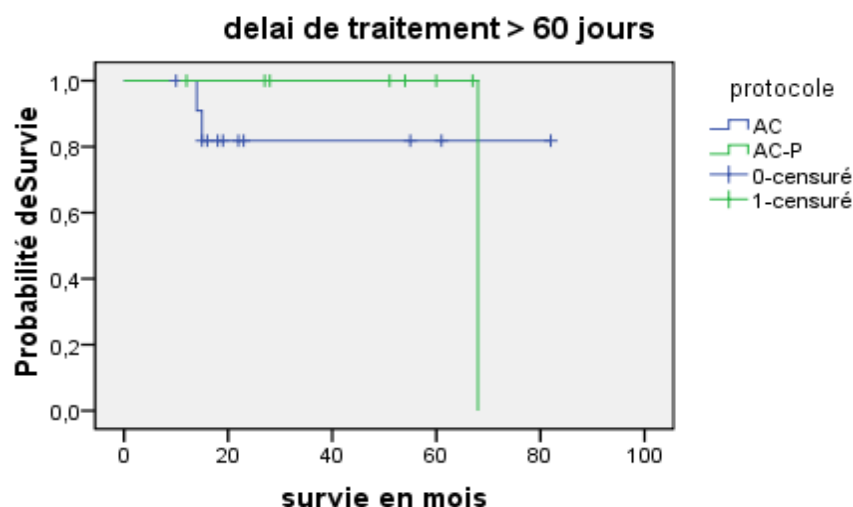
Figure 42 : Pour la comparaison des courbes de survie concernant le délai de traitement de moins de 30 jours on note qu'il existe entre les deux courbes une différence et cette différence est significative avec un test du logrank à 5,30 avec un $p=0,021$.

Figure 43. comparaisons de courbe de survie selon le délai thérapeutique dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



La figure 43 représentant la comparaison de courbe de survie selon le délai thérapeutique montre qu'il existe une différence entre les deux traitements et cette différence est significative en faveur du bras AC-P avec test du logrank = 5,30 avec un $p=0,021$.

Figure 44. Comparaison de courbe de survie selon le délai thérapeutique dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



Pour le délai de traitement après 60 jours la comparaison des courbes de survie sans récurrence ne retrouve pas de différence entre les deux traitements AC et AC-P.

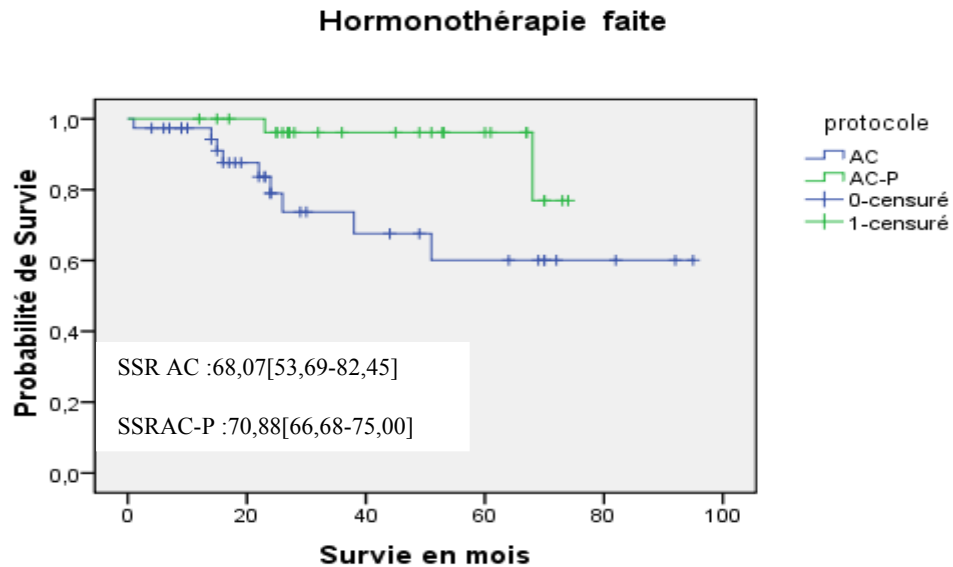
4.1.1.11 Survie sans récurrence selon le traitement par hormonothérapie

Tableau 52. Pourcentage de patients en survie sans récurrence selon le traitement par hormonothérapie dans notre population d'étude au CHU Tlemcen de 2006 à 2011

Toutes patients	Bras AC			Bras AC-P			RR	IC _{95%}	Test du χ^2 p
	n	Rec(+)	Rec(-)	n	Rec(+)	Rec(-)			
Hormonothérapie (+)	38	9	29	29	2	27	0,78	0,59- 1,02	$\chi^2=5,21$ p=0,022
%	100	23,7	76,3	100	6,9	93,1			
Hormonothérapie (-)	14	7	7	22	6	16	0,65	0,37- 1,13	$\chi^2=2,7$ p=0,09
%	100	50	50	100	27,3	72,7			

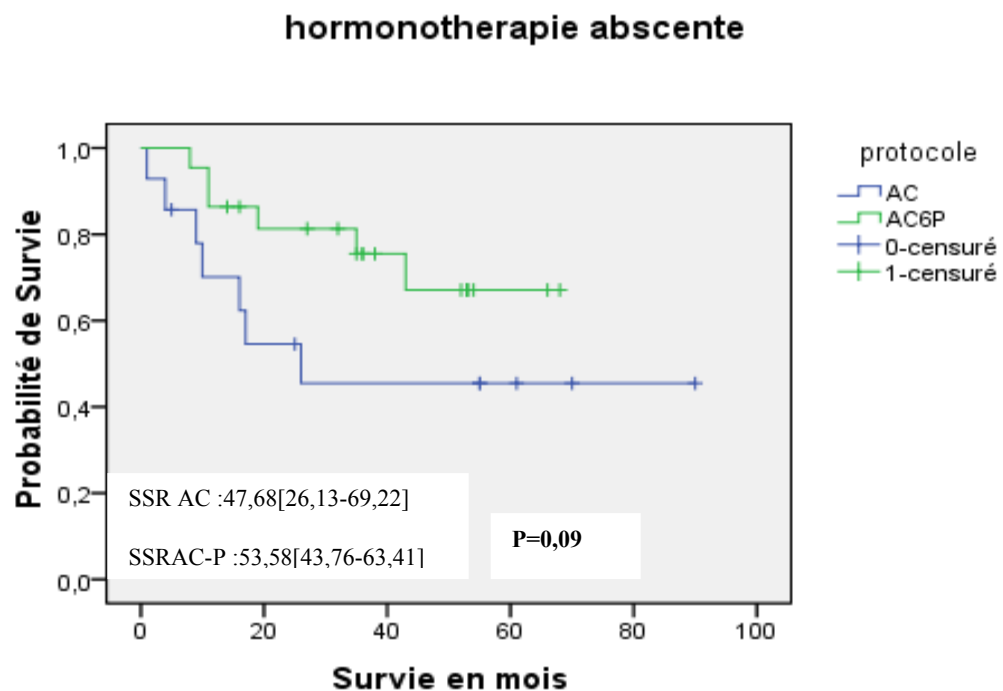
Rec : récurrence ; RR : risque relatif ; IC 95% intervalle de confiance à 95 %. SSR survie sans récurrence, moy : moyenne, AC : doxorubicine et cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; χ^2 = test du khi² p significativité ; n nombre de patients

Figure 45 comparaison de courbe de survie selon le traitement par hormonothérapie dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



Dans la figure 45 représentant la comparaison des courbes de survie sans récurrence selon le traitement par hormonothérapie et on note qu'il existe une différence significative entre les deux bras de traitement AC et AC-P et cette différence est en faveur du bras AC-P avec un test du logrank=5,21 et $p=0,021$.

Figure 46. Comparaison de courbe de survie sans récurrence selon l'absence de traitement par hormonothérapie dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



Dans la figure 46 représentant la comparaison des courbes de survie sans récurrence selon l'absence de traitement par hormonothérapie et on note qu'il existe une différence non significative entre les deux bras de traitement AC et AC-P avec un test du logrank=2,7 et $p=0,09$.

4.1.1.12 Survie sans récurrence selon le traitement par radiothérapie

Le pourcentage de survie sans récurrence des patients ayant bénéficiés d'une radiothérapie pour le bras AC est de 69,8 %, il est de 88,4 % pour le bras AC-P avec un RR 0,70 IC 95% 0,40-1,22 et cette différence est significative en faveur du bras AC-P avec un $p=0,007$. alors que pour l'absence de radiothérapie on ne retrouve pas de différence significative.

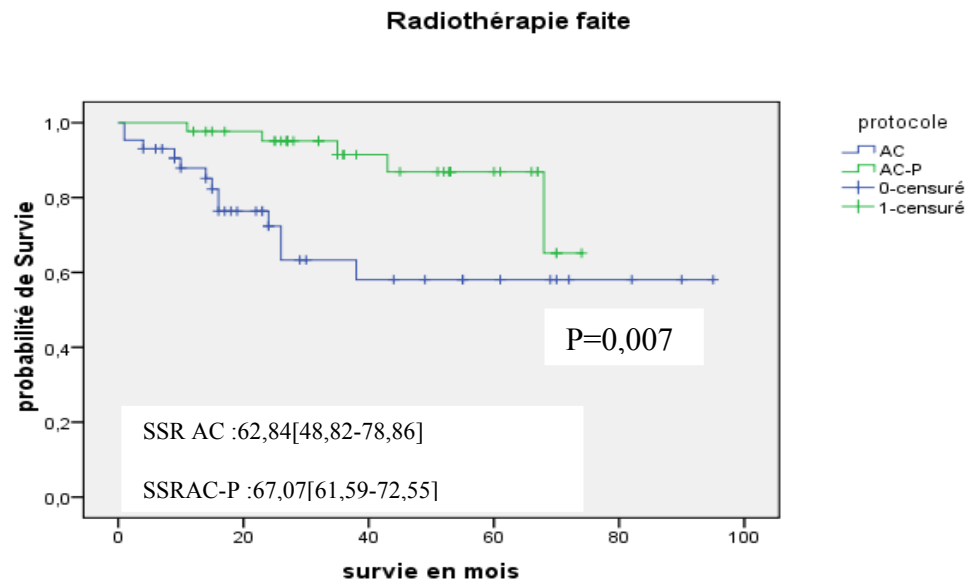
Tableau 53. Pourcentage de patients en survie sans récurrence selon le traitement par radiothérapie dans notre population d'étude au CHU Tlemcen de 2006 à 2011

<i>Toutes patients</i>	<i>Bras AC</i>			<i>Bras AC-P</i>			<i>RR</i>	<i>IC_{95%}</i>	<i>Test du χ^2 p</i>
	<i>n</i>	<i>Rec(+)</i>	<i>Rec(-)</i>	<i>n</i>	<i>Rec(+)</i>	<i>Rec(-)</i>			
Radiothérapie(+) %	43 100	13 66,7	30 69,8	43 100	5 11,6	38 88,4	0,70	0,40-1,22	$\chi^2=7,18$ $p=0,007$
Radiothérapie (-) %	9 100	3 33,3	6 66,7	8 100	3 37,5	5 62,5	0,95	0,57-1,57	$\chi^2=0,16$ $p=0,68$

Rec : récurrence ; RR : risque relatif ; IC 95% intervalle de confiance a 95 %.SSR survie sans récurrence, moy : moyenne, AC : doxorubicine et cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; χ^2 = test du khi ² p significativité ; n nombre de patients

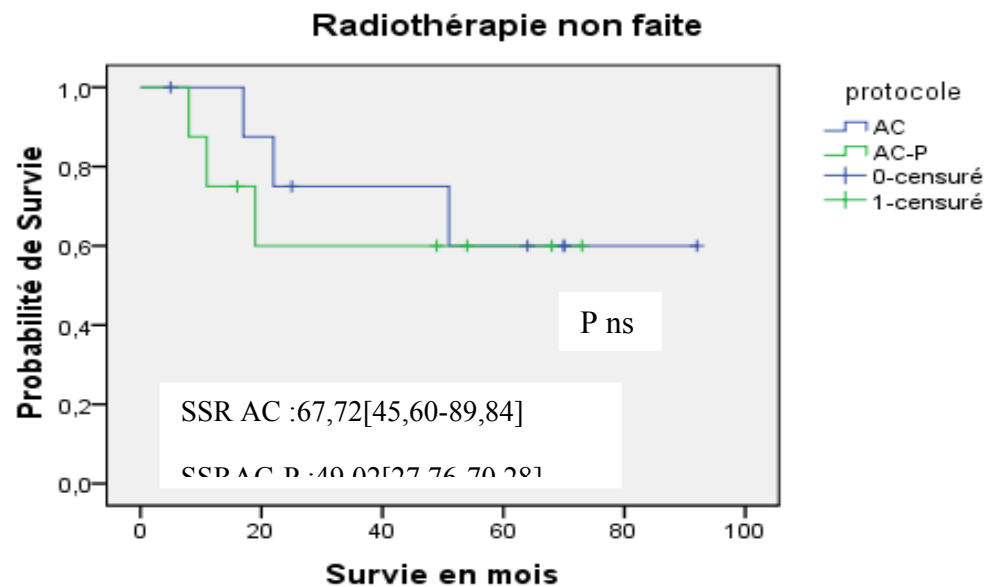
La figure 47 représente la comparaison de courbe de survie selon le traitement par radiothérapie et cette comparaison nous permet de dire qu'il existe une significativité sur le plan statistique en faveur du bras AC-P versus le bras AC avec le test du logrank = 7,18 ; $p=0,007$

Figure 47. comparaison de courbe de survie selon le traitement par radiothérapie dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



La figure 48 représente la comparaison de courbe de survie selon l'absence de traitement par radiothérapie et cette comparaison nous permet de dire qu'il n'existe pas de significativité sur le plan statistique entre le bras AC-P versus le bras AC avec le test du logrank = 0,16 ; p= 0,67.

Figure 48. comparaison de courbe de survie selon le traitement par radiothérapie dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



4.1.1.13 Survie sans récurrence selon les antécédents de néoplasie familiale

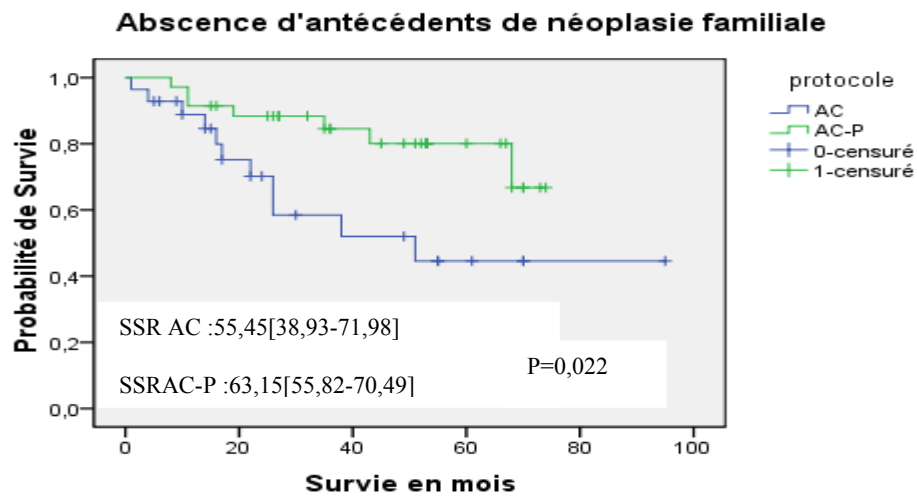
Le pourcentage de survie sans récurrence de patients ayant des antécédents de néoplasie familiale est de 79,2 pour le bras AC et de 93,8 pour le bras AC-P avec un RR de 0,63 IC 95% 0,41-0,98 mais sans signification statistique $p=1,90$ alors que pour les patients n'ayant aucun antécédent de néoplasie familiale il existe une différence significative avec un $p = 0,022$ et un RR à 0,78 IC 95% 0,43-1,39 donc diminution du risque de récurrence de 22 % en faveur du bras AC-P.

Tableau 54. Pourcentage de patients en survie sans récurrence selon les antécédents de néoplasie familiale dans notre population d'étude au CHU Tlemcen de 2006 à 2011

Toutes patientes	Bras AC			Bras AC-P			RR	IC _{95%}	Test du χ^2 p
	n	Rec(+)	Rec(-) (%)	n	Rec(+)	Rec(-) (%)			
Néoplasie familiale (+) %	24 100	5 20,8	19 79,2	16 100	1 6,2	15 93,8	0,63	0,41-0,98	$\chi^2=1,90$ p=1,68
Néoplasie familiale (-) %	28 100	11 39,3	17 60,7	35 100	7 20	28 80	0,78	0,43-1,39	$\chi^2=5,23$ p=0,022

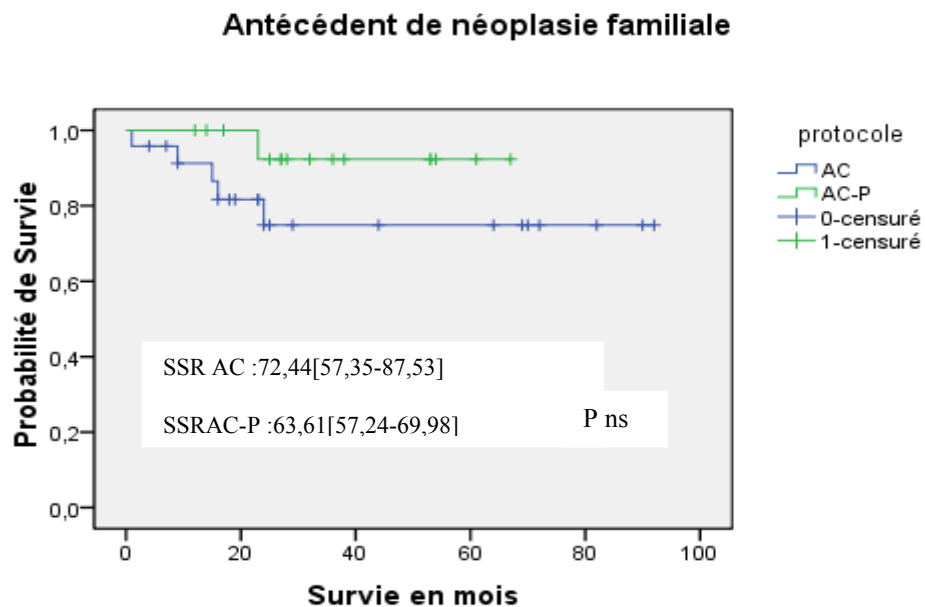
Rec : récurrence ; RR : risque relatif ; IC 95% intervalle de confiance à 95 %. SSR survie sans récurrence, moy : moyenne, AC : doxorubicine et cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; χ^2 = test du khi² p significativité ; n nombre de patients

Figure 49. comparaison de courbe de survie selon l'absence d'antécédents de néoplasie familiale dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



La figure 49 représente la comparaison de courbe de survie selon l'absence d'antécédents de néoplasie familiale et cette comparaison nous permet de dire qu'il existe une significativité sur le plan statistique entre le bras AC-P versus le bras AC en faveur du bras AC-P avec le test du logrank = 5,23 ;p= 0,022.

Figure 50 comparaison de courbe de survie selon les antécédents de néoplasie familiale dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



La figure 50 représente la comparaison de courbe de survie selon les antécédents de néoplasie familiale et cette comparaison nous permet de dire qu'il n'existe pas de significativité sur le plan statistique entre le bras AC-P versus le bras AC avec le test du logrank = 1,90 ;p= 1,68.

4.2 Analyse de la survie globale

Le pourcentage des patientes vivantes selon le bras AC est de 73,1 % alors que le pourcentage du bras AC-P est de 84,3 % avec un risque relatif de 0,86 IC 95%[0,70-1,06], il n'existe pas de différence significative sur la survie globale entre les deux bras p=0,10.(Tableau 55)

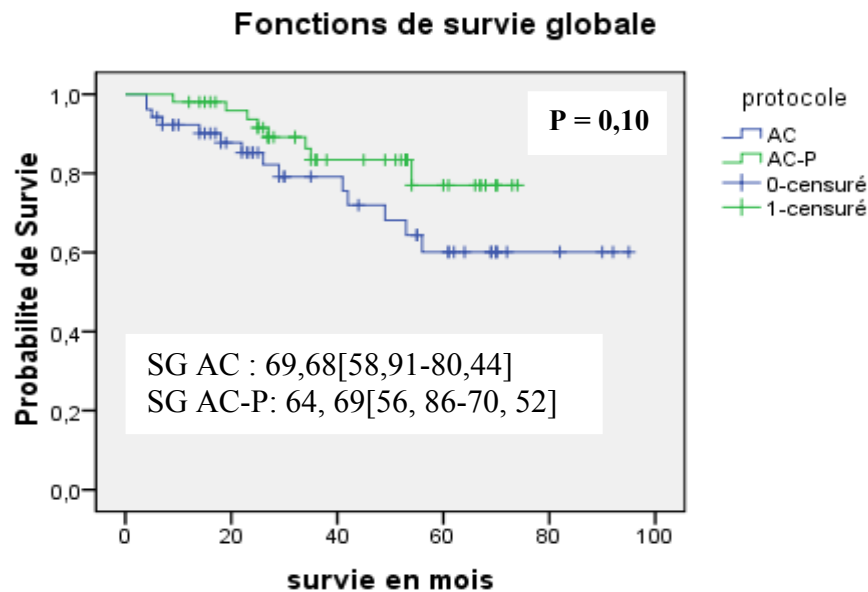
Tableau 55. Pourcentage des patientes vivantes dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

<i>Toutes patientes</i>	<i>Bras AC</i>			<i>Bras AC-P</i>			<i>RR</i>	<i>IC_{95%}</i>
	<i>n</i>	<i>Décès(+)</i>	<i>Décès (-)</i>	<i>n</i>	<i>décès (+)</i>	<i>décès (-)</i>		
Survie globale	52	14	38	51	8	43	0,86	0,70-
%	100	26,9	73,1%	100	15,7	84,3		

Test du $\chi^2= 2,58$ p=0,10 ; RR : risque relatif ; IC 95% intervalle de confiance a 95 %.SG survie Globale, AC : doxorubicine et cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; $\chi^2=$ test du khi ² p significativité

La figure 51 représente la comparaison des courbes de survie globale entre les deux bras de traitement et on note qu' il n'y a pas de différence significative entre les deux traitements p=0,10.

Figure 51 : comparaisons des courbes de survie globale des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



4.2.1 Survie globale selon l'envahissement ganglionnaire

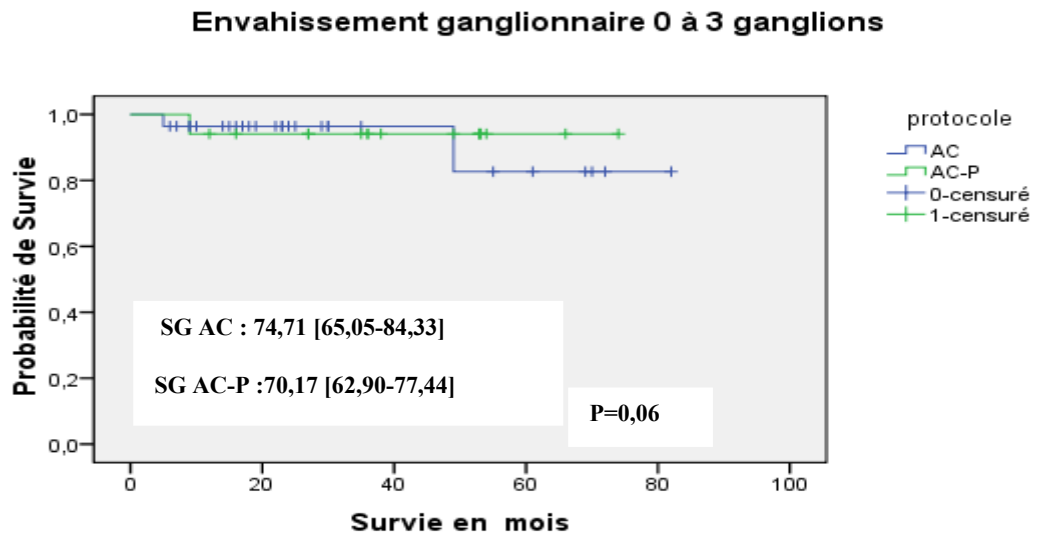
Pour l'envahissement ganglionnaire de 0 à 3 ganglions il n'existe pas de différence sur la survie globale avec un risque relatif à 0,55 donc il existe une diminution du risque de 45 % avec un p à 0,06 alors que pour 4 à 9 gg envahis la survie globale pour le bras AC-P est de 79,3 % avec un p=0,07, pour l'envahissement > à 10 gg le pourcentage de survie globale est de 80 % pour le bras AC-P versus 33,3 % pour le bras AC mais non significative (p=0,12). Tableau 56

Tableau 56 : Pourcentage des patientes vivantes dans notre population d'étude selon l'envahissement ganglionnaire au service d'oncologie médical du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

Toutes patientes	Bras AC			Bras AC-P			RR	IC95%	Test du χ^2 P
	n	Déc(+)	Déc (-)	n	déc (+)	déc (-)			
Envahissement de 0 à 3 gg %	28	2	26	17	1	16	0,55	0,42-0,73	$\chi^2=3,34$ P=0,06
Envahissement de 4 à 9 gg %	18	8	10	29	6	23	1,63	0,91-2,91	$\chi^2=3,17$ P=0,07
Envahissement de + de 10 gg %	6	4	2	5	1	4	1,19	0,94-1,51	$\chi^2=2,38$ P=0,12

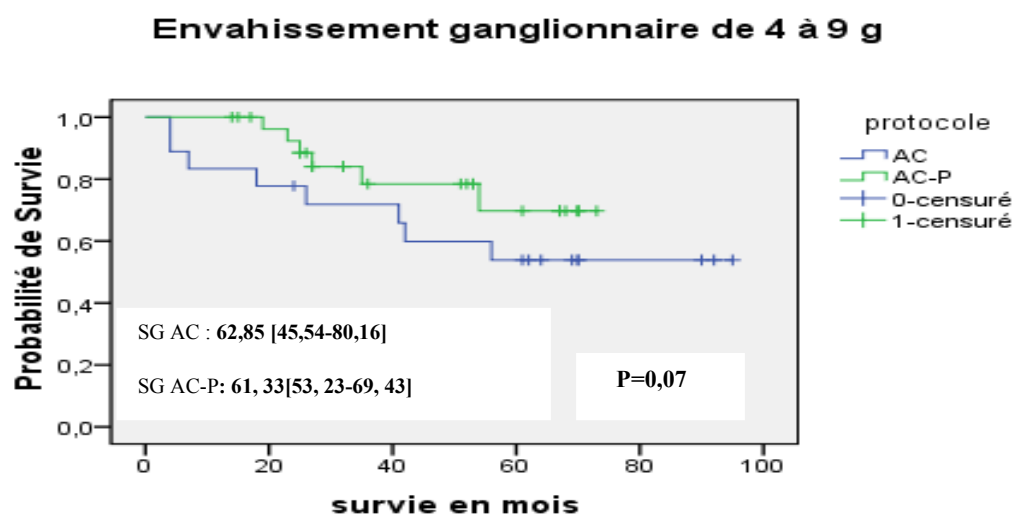
RR : risque relatif ; IC 95% intervalle de confiance à 95 %, AC : doxorubicine et cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; χ^2 = test du khi ², p significativité n : nombre d'évènement ; dec : décès.

Figure 52. Comparaisons des courbes de survie globale selon l'envahissement ganglionnaire de 0 à 3 ganglions des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



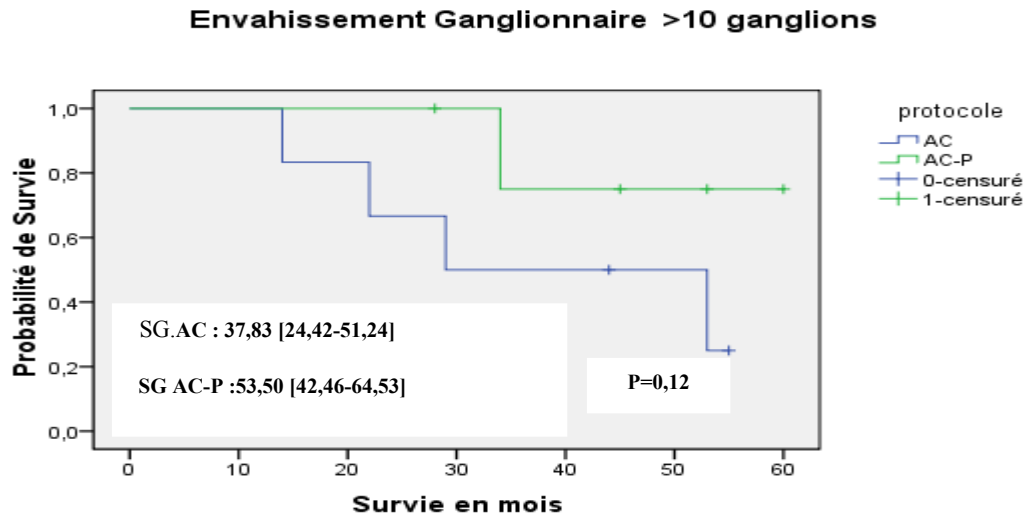
Pour la figure 52 concernant la Comparaison des courbes de survie globale selon l'envahissement ganglionnaire de 0 à 3 ganglions les courbes se croisent à deux niveau et sont presque superposées indiquant qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux bras de traitement $p=0,06$

Figure 53. Comparaisons des courbes de survie globale selon l'envahissement ganglionnaire de 4 à 9 ganglions des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



Pour la figure 53 les deux courbes se séparent dès le départ et cette séparation est constante mais la différence n'est pas significative avec $p=0,07$.

Figure 54. Comparaisons des courbes de survie globale selon l'envahissement ganglionnaire > 10 ganglions des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



Pour la figure 54 représentant la comparaison des courbes de survie globale pour l'envahissement ganglionnaire de plus de 10 ganglions envahis, il n'existe pas de différence significative, $p=0,12$.

4.2.2 Survie globale selon l'âge

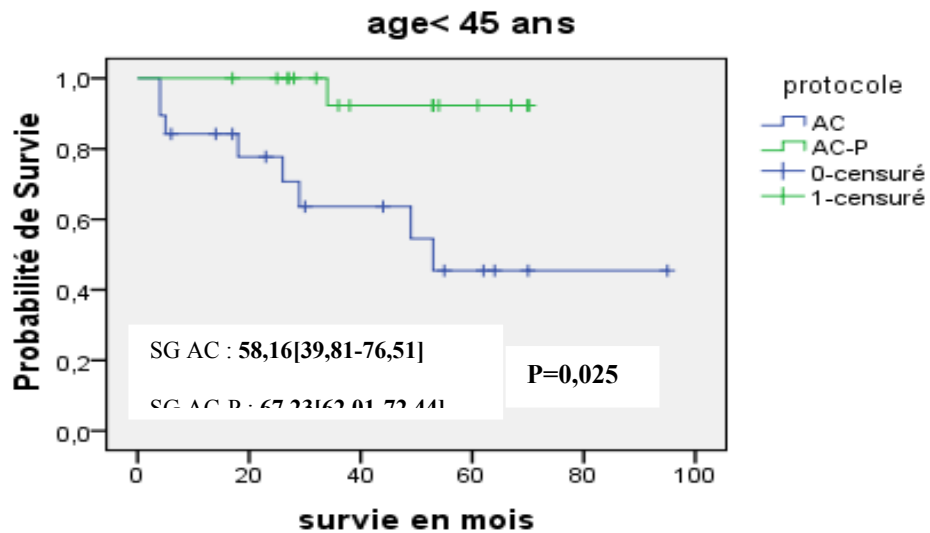
Pour les femmes âgées de moins de 45 ans le pourcentage de patientes en vie est de 94,7 % pour le bras AC-P versus 57,9 % pour le bras AC et un risque relatif de 0,70 IC 95% [0,46-1,07] donc réduction du risque de 30 % avec une différence significative $p=0,025$. Tableau 57

Tableau 57. Pourcentage des patientes vivante selon l'âge dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

Toutes patientes	Bras AC			Bras AC-P			RR	IC _{95%}	Test du χ^2 P
	n	Déc(+)	Déc(-)	n	Déc(+)	Déc (-)			
Femme âgé de - de 45 ans %	19 100	8 42,1	11 57,9	19 100	1 5,3	18 94,7	0,70	0,46- 1,07	$\chi^2=5,03$ P=0,025
Femme âgé de + de 45 ans %	33 100	6 18,2	27 81,8	32 100	7 21,9	25 78,1	1,21	0,98- 1,49	$\chi^2=1,64$ P=0,20

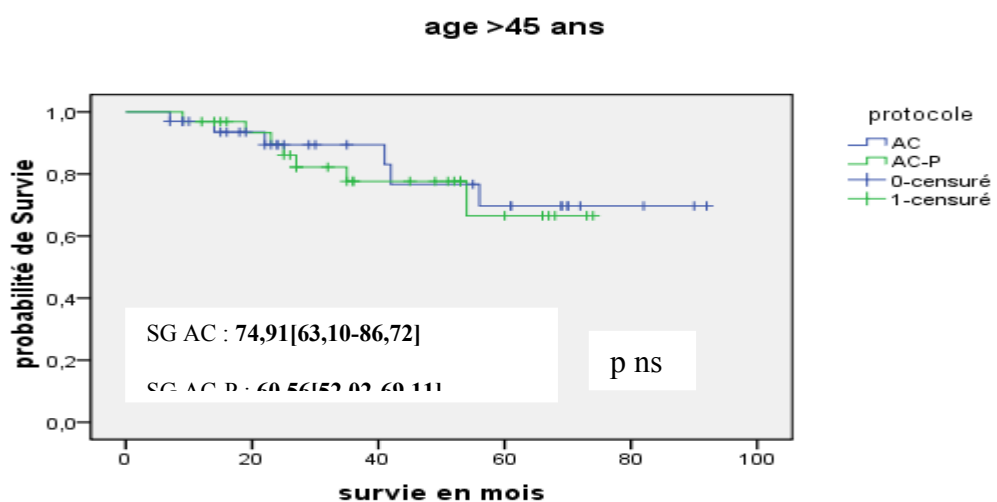
Test globale du $\chi^2=2,54$ $p=0,11$; RR : risque relatif ; IC 95% intervalle de confiance a 95 % . AC : doxorubicine et cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; χ^2 = test du khi ² ; p significativité ; n :nombre de patients dec : décès

Figure 55 : Comparaisons des courbes de survie globale selon l'âge des patientes de moins de 45 ans de notre population d'étude au service d'oncologie médicale CHU Tlemcen de 2006 à 2011



La figure 55 représente la comparaison des courbes de survie globale selon l'âge de moins de 45 ans on remarque qu'il y a une différence entre les deux courbes en faveur du bras AC-P et cette différence est significative sur le plan statistique test du logrank= 5,03 avec $p=0,025$.

Figure 56 : Comparaisons des courbes de survie globale selon l'âge des patientes de plus de 45 ans de notre population d'étude au service d'oncologie médicale - CHU Tlemcen de 2006 à 2011



Pour la figure 56 représentant la comparaison des courbes de survie selon l'âge > 45 ans les deux courbes se croisent et sont presque superposées donc il n'existe pas de différence entre les deux traitements avec un p non significatif = 0,2.

4.2.3 Survie globale selon l'activité génitale

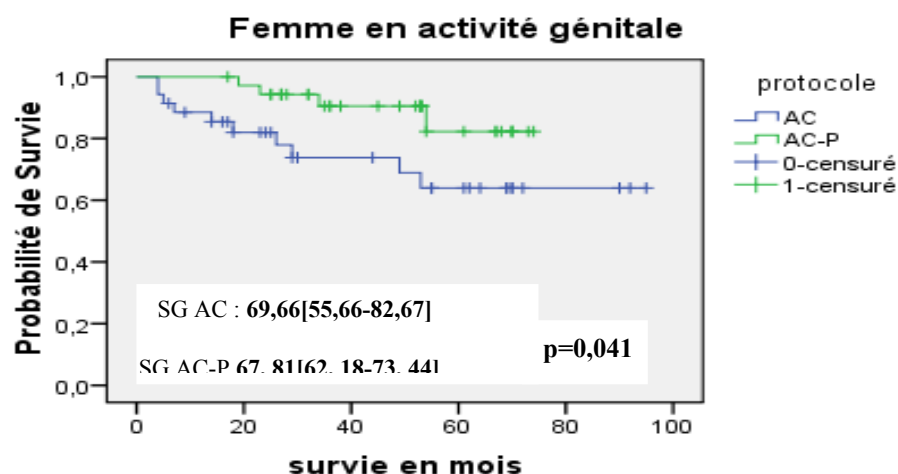
Le taux de patientes vivantes non ménopausées est de 88,9 % pour le bras AC-P versus 71,4 % pour le bras AC avec un risque relatif de 0,82 mais la différence n'est pas significative. Pour les femmes ménopausées les taux sont identiques et pas de différence significative. Tableau 58

Tableau 58. Pourcentage des patientes vivantes selon l'activité génitale dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

Toutes patientes	Bras AC			Bras AC-P			RR	IC _{95%}	Test du χ^2 p
	n	Déc(+)	Déc(-)	n	Déc(+)	Déc(-)			
Ménopausées %	17 100	4 23,5	13 76,5	15 100	4 26,7	11 73,3	1,07	0,76- 1,49	$\chi^2=0,06$ p=0,79
Non ménopausées %	35 100	10 28,6	25 71,4	36 100	4 11,1	32 88,9	0,82	0,59- 1,17	$\chi^2=4,17$ p=0,041

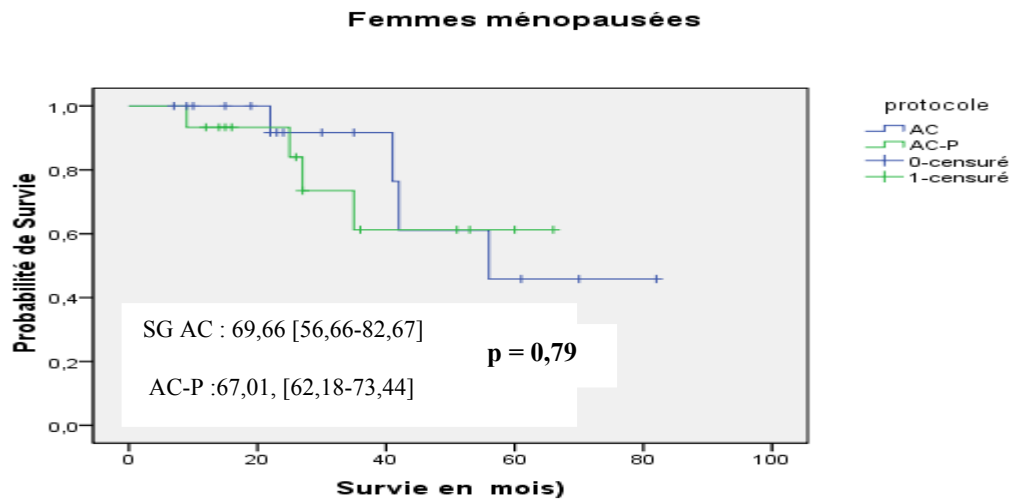
Test globale du $\chi^2=2,16$ p=0,14 ; RR : risque relatif ; IC 95% intervalle de confiance a 95 %, AC : doxorubicine et cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; χ^2 = test du khi² p significativité ; n : nombre de patients ; dec : décès

Figure 57. Comparaisons des courbes de survie globale selon l'activité génitale des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



Pour la figure 57 la comparaison des courbes de survie globale entre les deux bras de traitement montre qu'il existe différence avec p=0,041, elle est significative avec le test du logrank =4,17.

Figure 58. Comparaisons des courbes de survie globale selon la ménopause des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie médicale - CHU Tlemcen de 2006 à 2011



Pour la figure 58 la comparaison des courbes de survie globale ne montre aucune différence entre les deux bras du traitement $p=0,79$.

4.2.4 Survie globale selon la taille tumorale

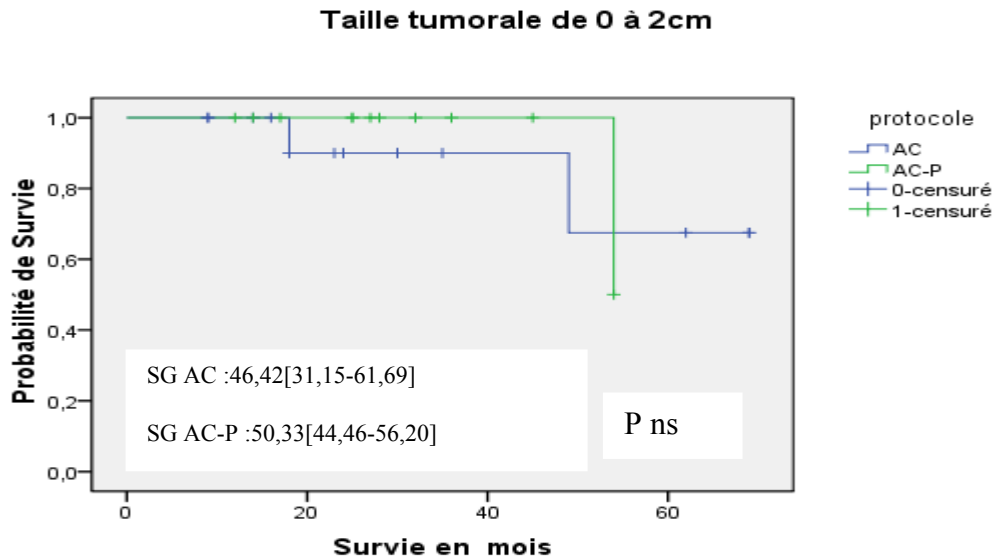
Le pourcentage de patientes vivantes est de 91,7 % pour le bras AC-P versus 85,7 % pour le bras AC pour une taille tumorale de 0 à 2 cm avec une différence non significative et un risque relatif de 0,80 IC 95% [0,64-1,00]. Tableau 59

Tableau 59. Pourcentage des patientes vivantes selon la taille tumorale dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

Toutes patientes	Bras AC			Bras AC-P			RR	IC95%	Test χ^2 P
	n	Déc(+)	Déc(-)	n	Déc(+)	Déc(-)			
Taille tumorale de 0 à 2 cm %	14 100	2 14,3	12 85,7	12 100	1 8,3	11 91,7	0,80	0,64-1,00	$\chi^2=2,00$ p=0,15
Taille tumorale de 2 à 5 cm %	22 100	7 31,8	15 68,2	30 100	6 20	24 80	1,27	0,70-2,31	$\chi^2=3,61$ p=0,057
Taille tumorale de (n) + de 5 cm %	15 100	5 33,3	10 66,7	5 100	1 20	4 80,0	1,12	0,85-1,48	$\chi^2=2,12$ P=0,14

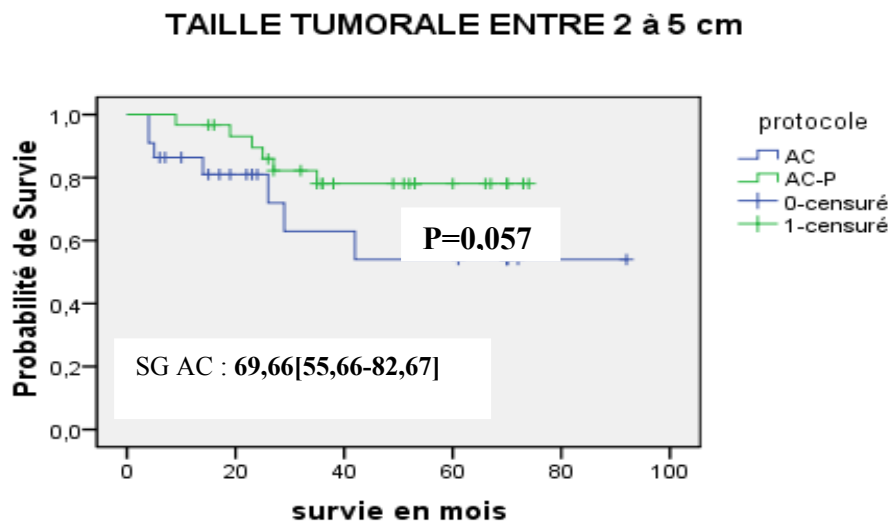
RR : risque relatif ; IC 95% intervalle de confiance a 95 %, moy : moyenne, AC : doxorubicine et cyclophosphamide
 P : paclitaxel ; χ^2 = test du khi ² p significativité ; n : nombre ; dec : décès

Figure 59. Comparaisons des courbes de survie globale selon la taille tumorale de 0 à 2 cm des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



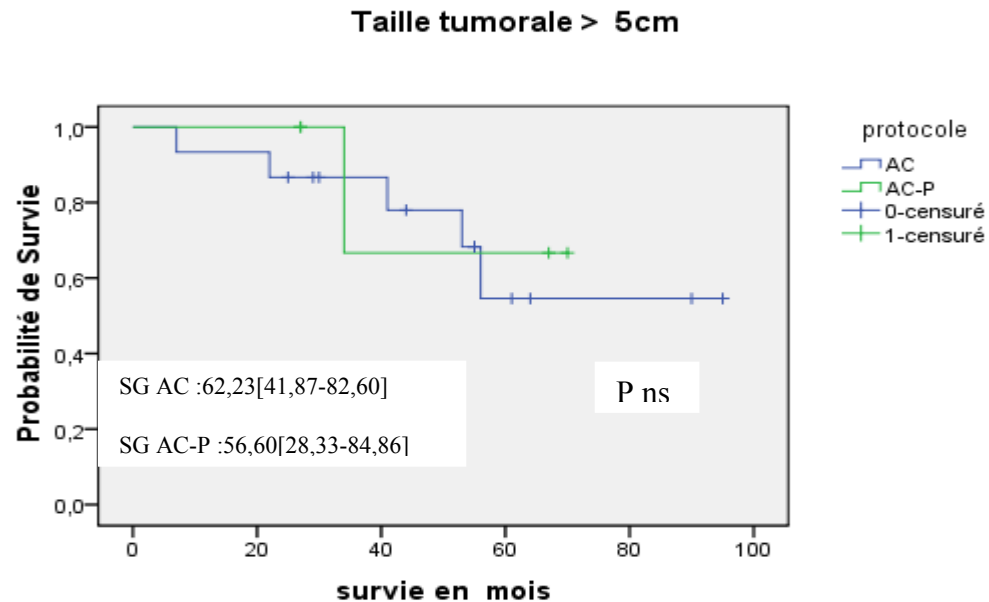
Pour la figure 59 il n'existe aucune différence entre les deux bras de traitement AC versus AC-P et $p=0,15$

Figure 60. Comparaisons des courbes de survie globale selon la taille tumorale de 2 à 5 cm des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



Pour la figure 60 qui montre la comparaison des courbes de survie globale des deux bras de traitement on note qu'il n'existe pas de différence significative avec un test du logrank = 3,61, $p=0,057$ mais qui est à la limite de la significativité.

Figure 61 : comparaisons des courbes de survie globale selon la taille tumorale de + de 5 cm des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie médicale - CHU Tlemcen, 2006 à 2011



Pour la figure 61 la comparaison des courbes de survie globale indique qu'il n'existe pas de différence significative entre les deux traitements AC et AC-P avec $p=0,14$.

4.2.5 Survie globale selon le grade histologique

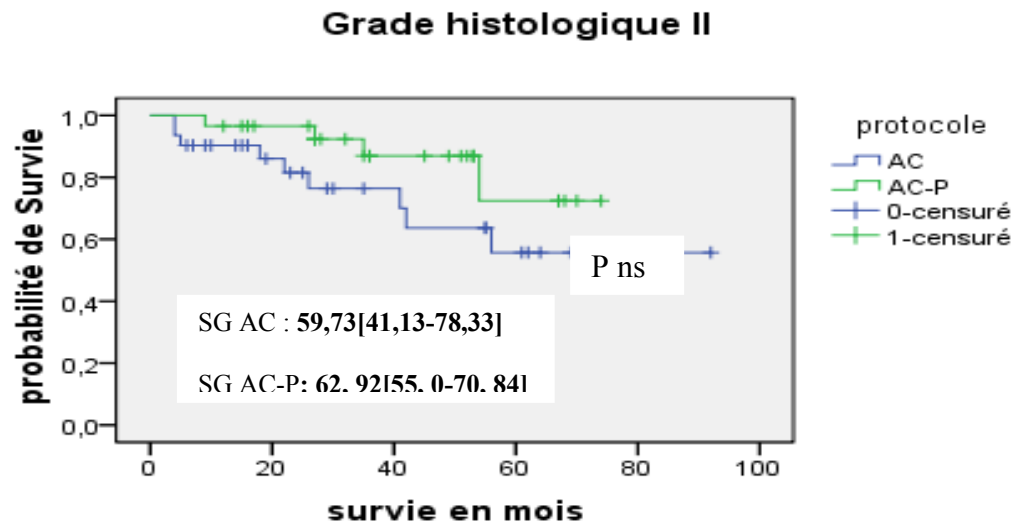
Le pourcentage de patientes en vie avec des tumeurs de grade histologique II est de 86,2 % pour le bras AC-P versus 71 % pour le bras AC mais cette différence n'est pas significative. Tableau 60

Tableau 60. Pourcentage des patientes vivantes selon le grade histologique dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

Toutes patientes	Bras AC			Bras AC-P			RR	IC _{95%}	Test du χ^2 P
	n	Déc(+)	Déc(-)	n	Déc(+)	Déc(-)			
Grade histo I	2	0	2	2	0	2	0,97	0,94- 1,02	
%	100	100	100	100	100	100			
Grade histo II	31	9	22	29	4	25	1,08	0,58- 1,80	$\chi^2=2,63$ p=0,10
%	100	29	71,0	100	13,8	86,2			
Grade histo III	18	5	13	20	4	16	1,08	0,74- 1,59	$\chi^2=2,61$ p=0,106
%	100	27,8	72,2	100	20	80			

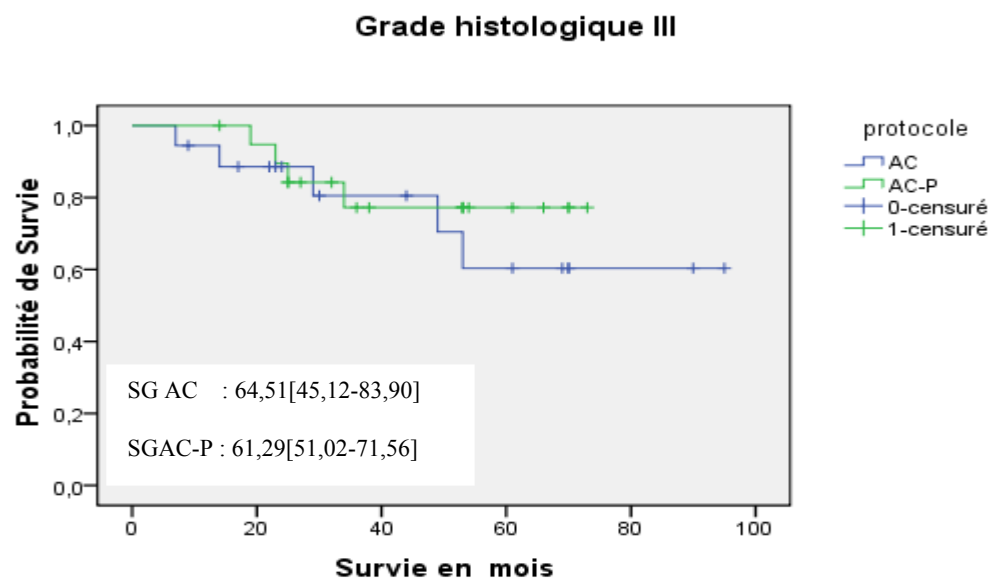
RR : risque relatif ; IC 95% intervalle de confiance a 95 % . AC : doxorubicine et cyclophosphamide ;
P : paclitaxel ; χ^2 = test du khi² ; p significativité ; n :nombre ;dec :décès

Figure 62. Comparaisons des courbes de survie globale selon le grade histologique II des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



Pour la figure 62 concernant la comparaison des courbes des deux bras selon le grade histologique II les courbes se séparent mais il n'existe pas de différence significative.

Figure 63. Comparaisons des courbes de survie globale selon le grade histologique III des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



Pour la figure 61 la comparaison entre les deux courbes montre qu'il n'existe aucune différence significative entre les deux bras de traitement.

4.2.5 Survie globale selon les récepteurs hormonaux

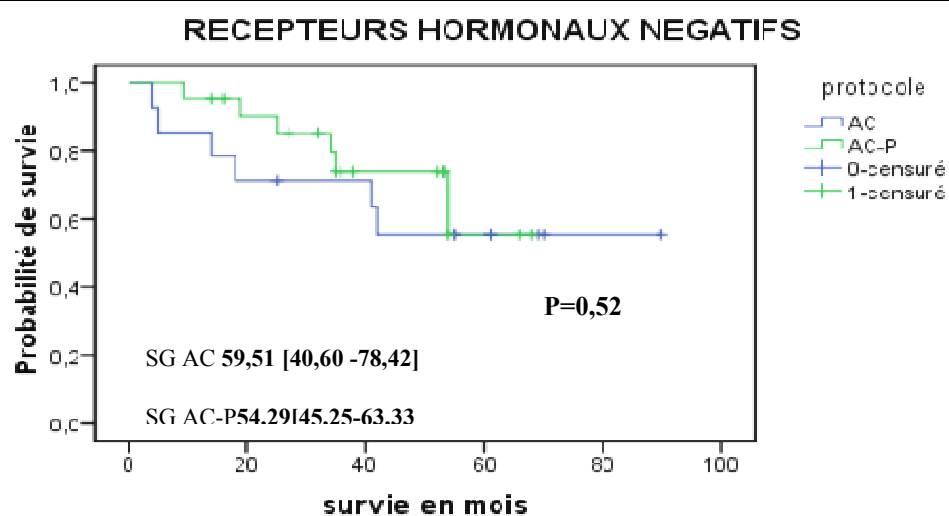
Pour les patientes dont la tumeur exprime les récepteurs hormonaux, la survie globale est de 78,9 % pour le bras AC et de 93,1 % pour le bras AC-P avec un RR à 1,54 IC 95% [0,95-2,50] alors que pour les tumeurs avec récepteurs hormonaux négatifs la survie globale est moindre avec 57,1% pour le bras AC et de 72,7% avec le bras AC-P, le RR est de 0,54 IC95 % [0,32-0,90] donc diminution du risque de décès de 46 %, mais cette différence est non significative, $p=0,07$. **Tableau 61**

Tableau 61 : Pourcentage des patientes vivantes selon les récepteurs hormonaux dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

Toutes patientes	Bras AC			Bras AC-P			RR	IC _{95%}	Test du χ^2 p
	n	Déc(+)	Déc(-)	n	Déc(+)	Déc(-)			
Récepteurs hormonaux(+)%	38	8	30	29	2	27	1,54	0,95-2,50	$\chi^2=3,71$ p=0,054
Récepteur hormonaux(-)%	14	6	8	22	6	16	0,54	0,32-0,90	$\chi^2=0,41$ p=0,52

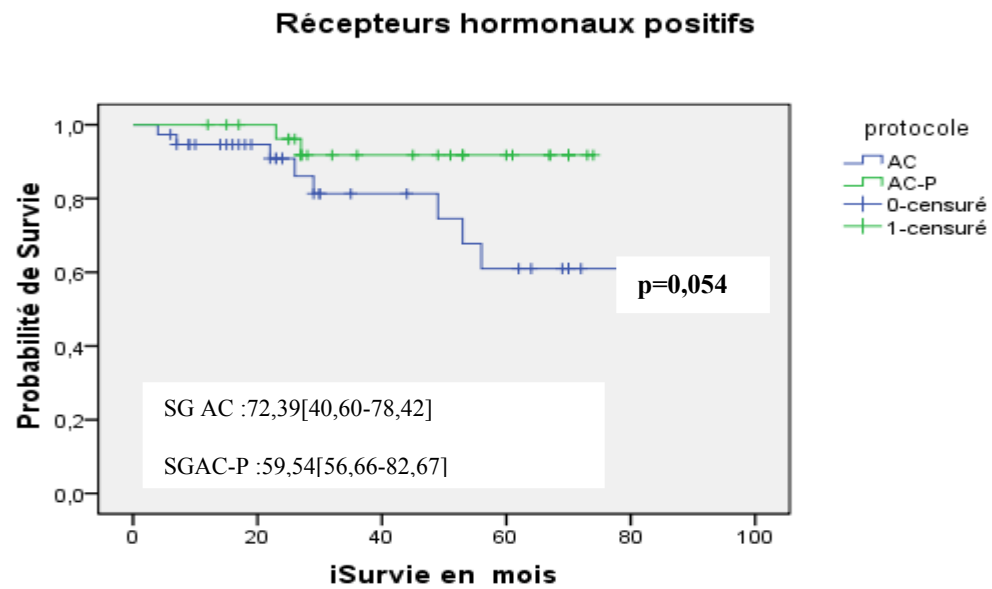
Test global du $\chi^2= 3,19$ $p=0,07$; RR : risque relatif ; IC 95% intervalle de confiance à 95 %. AC : doxorubicine et cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; χ^2 = test du khi² p significativité ; n : nombre de patients ; dec : décès

Figure 64. Comparaisons des courbes de survie globale selon les récepteurs hormonaux négatifs des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie - CHU Tlemcen de 2006 à 2011



Pour la figure 64 comparant les deux groupes de traitement selon la négativité des récepteurs hormonaux, on note qu'il n'existe pas de différence significative entre les deux bras de traitement avec un $p=0,52$ non significatif.

Figure 65. Comparaison des courbes de survie globale selon les récepteurs hormonaux positifs des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



Pour la figure 65 la comparaison des courbes de survie globale pour les patientes dont les tumeurs sont hormonosensibles indique qu'il n'existe pas de différence significative avec un test du logrank= 3,71 et $p= 0,054$.

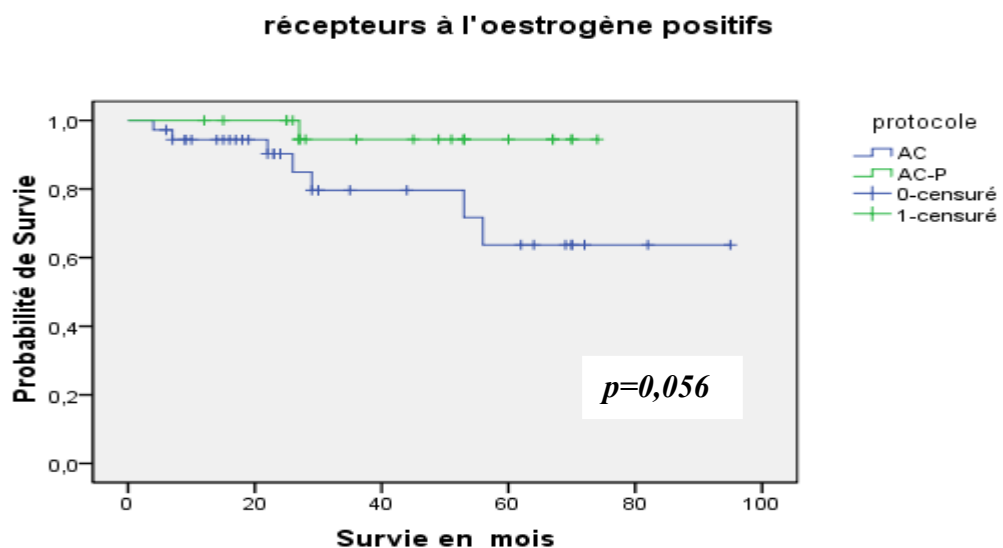
4.2.6 Survie globale selon les récepteurs à l'œstrogène

Pour les récepteurs à l'œstrogène positifs la survie globale des patientes ayant bénéficié du bras AC est de 72,1 % et elle est de 88,4 % pour celle ayant bénéficié du traitement AC-P avec un $RR =0,65$ $IC95\% [0,45-0,92]$ mais cette différence n'est pas significative $p=0,056$. Tableau 62.

Tableau 62. Pourcentage des patientes vivantes selon les récepteurs à l'œstrogène dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

Toutes patientes	Bras AC			Bras AC-P			RR	IC _{95%}	Test du χ^2 p
	n	Déc(+)	Déc(-)	n	Déc (+)	Déc (-)			
Récepteurs à l'œstrogène(+) %	43 100	12 27,9	31 72,1	43 100	5 11,6	38 88,4	0,65	0,45-0,92	$\chi^2=3,65$ $p=0,056$
Récepteurs à l'œstrogène(-) %	2 100	1 50	1 50	6 100	1 16,7	5 83,3	0,33	0,04-3,20	$\chi^2=0,50$ $p=0,47$

RR : risque relatif ; IC 95% intervalle de confiance a 95 %. AC : doxorubicine et cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; χ^2 = test du khi ² p significativité ; n : nombre de patients

Figure 66. Comparaison des courbes de survie globale selon les récepteurs à l'œstrogène des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie médicale – CHUTlemcen, 2006 à 2011

Pour la figure 66 concernant la comparaison des courbes de survie globale selon les récepteurs à l'œstrogène positifs il n'existe pas de différence significative entre les deux bras de traitement test du logrank=3,65 et $p = 0,056$.

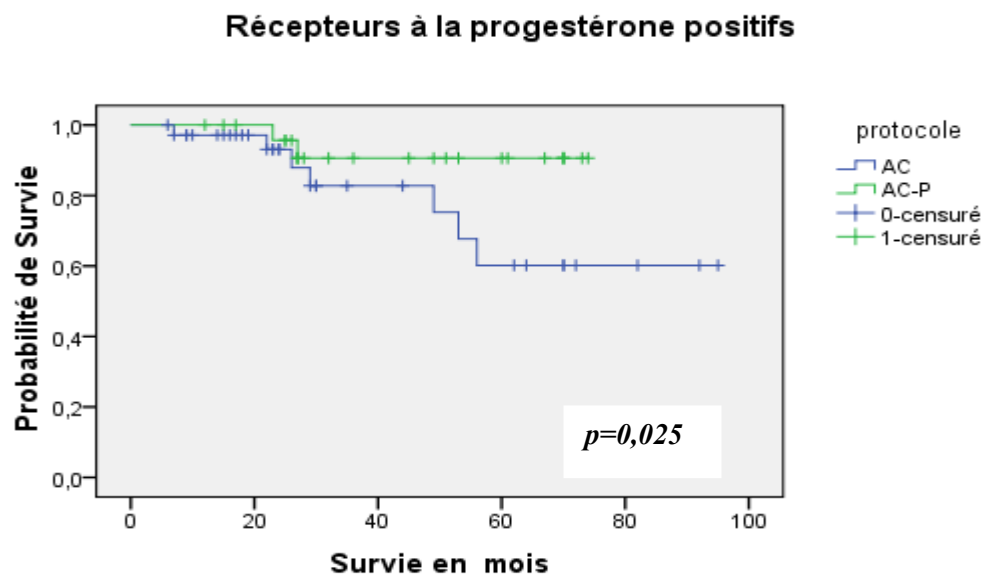
4.2.7 Survie globale selon les récepteurs à la progestérone

Pour les patientes dont les tumeurs expriment les récepteurs à la progestérone le pourcentage des patientes en vie est de 80,6% pour le bras AC et de 92,3 % pour le bras AC-P et un RR =0,70 IC95%[0,45-1,07] et cette différence esrt significative $p= 0,025$ alors que pour les récepteurs négatifs il n'existe aucune différence significative. Tableau 63

Tableau 63 : Pourcentage des patientes vivantes selon les récepteurs à la progestérone dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

Toutes patientes	Bras AC			Bras AC-P			RR	IC95%	Test du χ^2 p
	n	Déc(+)	Déc(-)	n	Déc(+)	Déc(-)			
Récepteurs progestérone + %	36 100	7 19,4	29 80,6	26 100	2 7,7	24 92,3	0,70	0,45- 1,07	$\chi^2=5,03$ $p=0,025$
Récepteurs progestérone - %	2 100	1 50	1 50	3 100	0 0	3 100	0,25	0,04- 1,36	$\chi^2=0,50$ $p=0,47$

RR : risque relatif ; IC 95% intervalle de confiance a 95 %. AC : doxorubicine et cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; χ^2 = test du khi ² p significativité ; n : nombre de patients ; dec : décès

Figure 67. Comparaison des courbes de survie globale selon les récepteurs à la progestérone des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie - CHUTlemcen ; 2006 à 2011

Pour la figure 67 représentant la comparaison des courbes de survie globale selon les récepteurs à la progestérone positifs indique qu'il existe une différence entre les deux bras de traitement et que cette différence est significative en faveur du bras AC-P avec un test du log rank =5,03, p= 0,025.

4.2.8 Statut HER 2

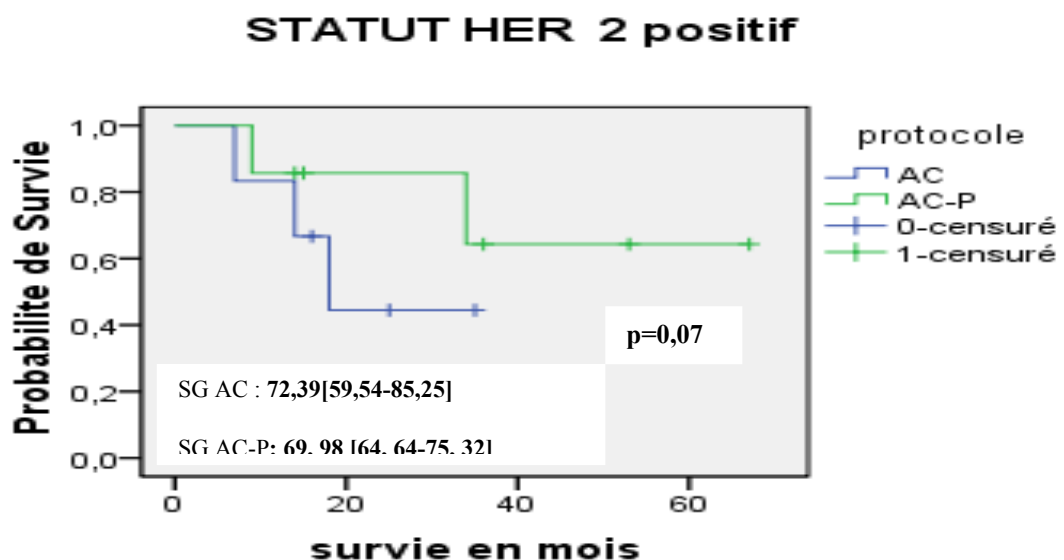
Pour les patientes HER 2 positif le taux de survie est de 71,4 % pour le bras AC-P versus 50 % pour le bras AC avec un risque relatif de 0,35 IC95%[0,13-0,9] avec une diminution du risque de 65 % alors que pour les HER 2 négatives il n'y a pas de différence de survie ni de différence de significativité. Tableau 64

Tableau 64. Pourcentage des patientes vivantes selon le statut HER 2 dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

Toutes Patientes	Bras AC			Bras AC-P			RR	IC _{95%}
	n	Déc(+)	Déc(-)	n	Déc(+)	Déc(-)		
H ER 2 positifs %	6 100	3 50	3 50	7 100	2 28,6	5 71,4	0,35	0,13-0,94
H ER 2 négatifs %	29 100	5 17,2	24 82,8	40 100	5 12,5	35 87,5	1,32	0,91-1,91

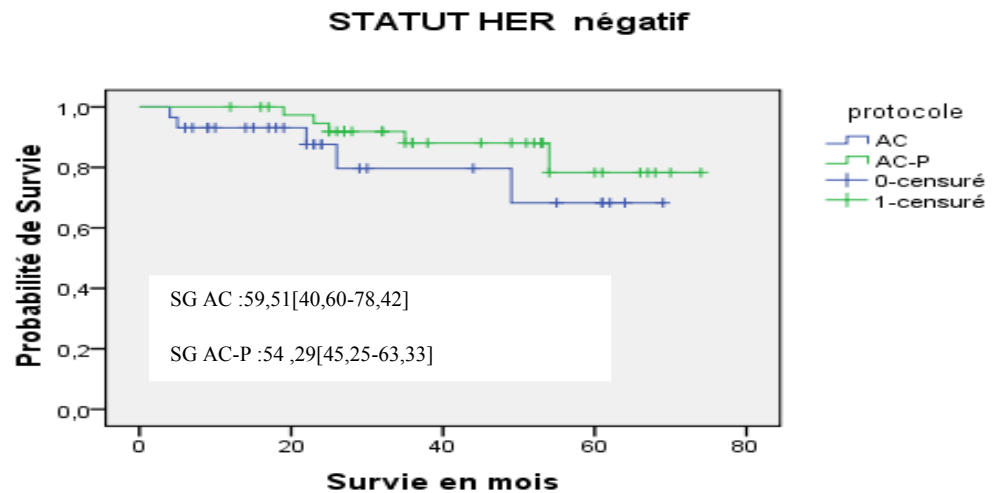
Test du $\chi^2= 3,19$ $p=0,07$; RR : risque relatif ; IC 95% intervalle de confiance a 95 %.SSR survie sans récidive, moy : moyenne, AC : doxorubicine et cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; $\chi^2=$ test du khi ² p significativité ; dec : décès

Figure 68. Comparaisons des courbes de survie globale selon le statut HER 2 positif des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie médicale - CHUTlemcen , 2006 à 2011



Pour la figure 68 et 69 la comparaison des deux courbes de survie globale selon le statut HER 2 positif et négatif indique qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux traitements.

Figure 63. Comparaisons des courbes de survie globale selon le statut HER 2 positif des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie médicale -CHU Tlemcen, 2006 à 2011



4.2.9 Survie globale selon le profil moléculaire

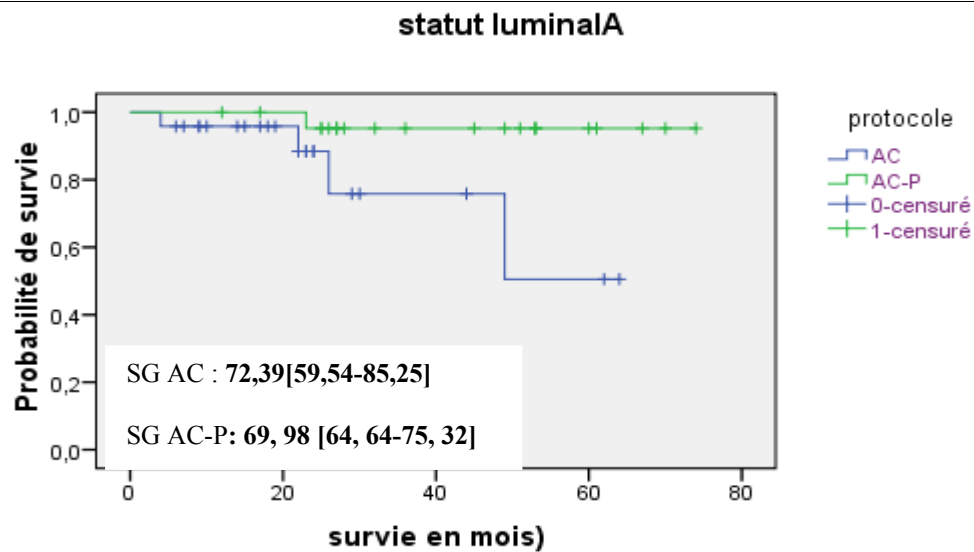
Il existe une différence significative en faveur du bras AC-P avec une survie globale de 95,7 % pour le profil luminal A versus 83,3 pour le bras AC ($p=0,05$), alors que pour le profil HER 2 enrichi la SG est de 60 % pour le bras AC-P et 33,3 % pour le bras AC mais cette différence n'est pas significative, $p=0,075$. Tableau 65

Tableau 65. Pourcentage des patientes vivantes selon le profil moléculaire dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

Toutes Patientes	Bras AC			Bras AC-P			RR	IC _{95%}	Test du χ^2 P
	n	déc (+)	Déc(-)	n	Déc(+)	Déc(-)			
Luminal A %	24 100	4 12,5	20 83,3	23 100	1 8,7	22 95,7	0,56	0,34-0,89	X ² = 3,81 P=0,05
Luminal B %	3 100	1 33,3	2 66,7	2 100	0 0	2 100	1,00	0,86-1,16	X ² = 2,68 P=0,10
Basal like %	5 100	1 20	4 80	17 100	4 23,5	13 76,5	1,19	0,76-1,64	X ² = 2,60 P=0,17
HER 2 enrichi %	3 100	2 66,7	1 33,3	5 100	2 40	3 60	0,22	0,06-0,79	X²=3,17 P=0,075

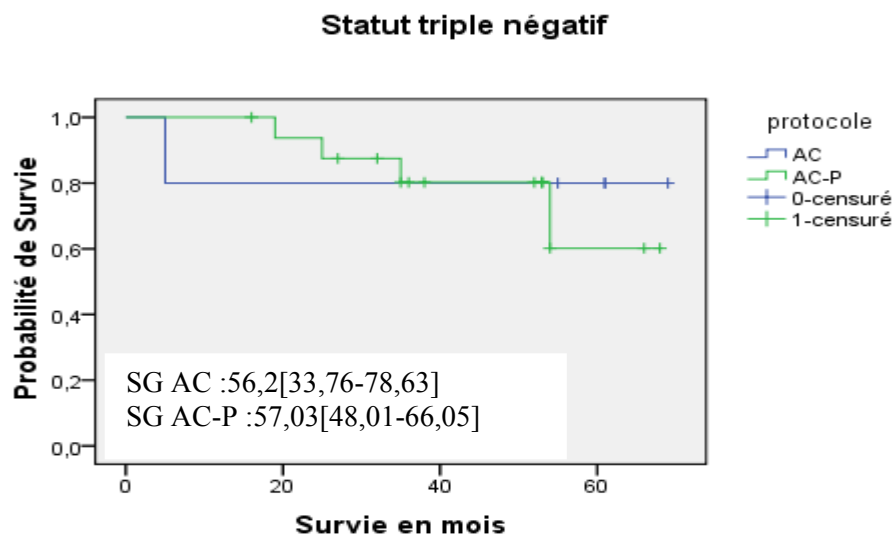
RR : risque relatif ; IC 95% intervalle de confiance a 95 %.SSR survie sans récurrence, moy : moyenne, AC : doxorubicine et cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; χ^2 = test du khi ² p significativité ;dec :décès

Figure 70. Comparaisons des courbes de survie globale selon le profil luminal A des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie médicale - CHU Tlemcen de 2006 à 2011



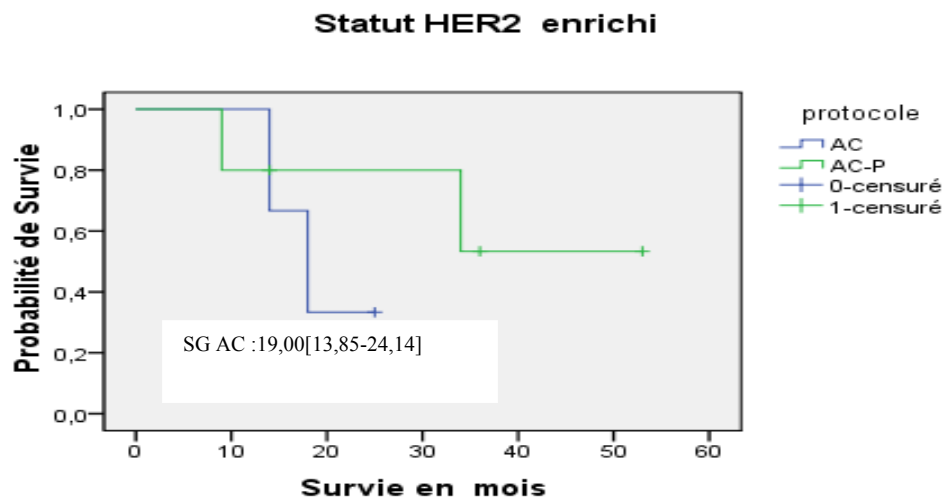
Pour la figure 70 représentant la comparaison des courbes de survie globale selon le statut luminal A le bras AC-P représenté par la courbe verte ont une bonne probabilité de survie à plus de 90 % et qui est stable dans le temps alors que pour le bras AC on voit la courbe qui descend en marche d'escalier pour atteindre les 50 % avec un $p = 0,05$ à la limite de la significativité.

Figure 71 : Comparaisons des courbes de survie globale selon le profil triple négatif des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



Pour la figure 70 et 71 la comparaison des deux courbes de survie globale selon le statut triple négatif et HER 2 enrichi ne montre aucune différence significative entre les deux bras de traitement p non significatif

Figure 72. Comparaisons des courbes de survie globale selon le profil HER 2 enrichi des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie médicale - CHU Tlemcen, 2006 à 2011



4.2.10 Survie globale selon le délai de traitement

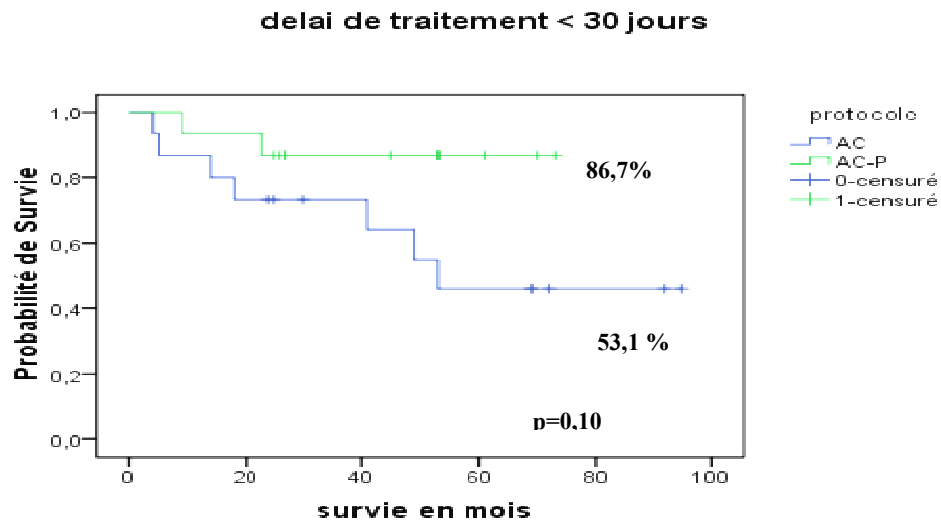
Le taux de patientes vivantes dans le bras AC-P est de 86,7% versus 53,3% pour le bras AC quand le délai de traitement est < à 30 jours et plus le délai augmente plus le taux de survie diminue pour le bras AC-P, ce qui n'a pas été retrouvé pour le bras AC. Tableau 59

Tableau 66 : Pourcentage des patientes vivantes selon le délai de traitement dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale - CHU Tlemcen, 2006 à 2011

Toutes Patientes	Bras AC			Bras AC-P		
	n	Déc (+)	Déc (-)	n	Déc (+)	Déc (-)
Délai de traitement < 30 j %	15 100	7 46,7	8 53,3	15 100	2 13,3	13 86,7
Délai de traitement 30 j -60 %	25 100	6 24	19 76,0	28 100	6 21,4	22 78,6
Délai de traitement >60 j %	12 100	1 26,9	11 73,1	8 100	0 0	8 100

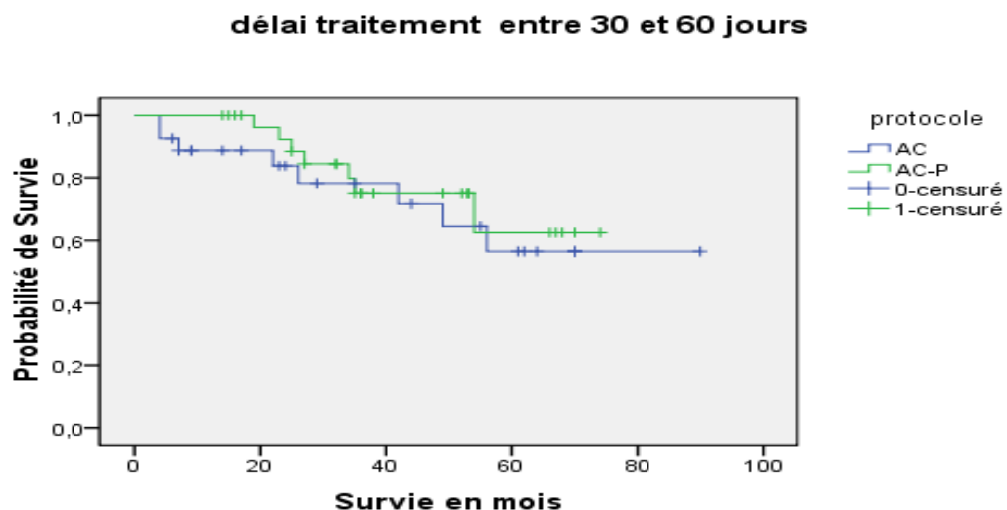
$\chi^2=4,57$ $p=0,10$; RR : risque relatif ; IC 95% intervalle de confiance a 95 %.; AC : doxorubicine et cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; χ^2 = test du khi ² p significativité ; n : nombre de patients ; dec : décès

Figure 73. Comparaison des courbes de survie globale selon le délai de traitement < 30 jours des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie - CHU Tlemcen, 2006 à 2011



Pour la figure 73 malgré que les courbes se séparent bien mais il n'existe pas de différence significative entre les deux bras de traitement $p=0,10$

Figure 74. Comparaison des courbes de survie globale selon le délai de traitement entre 30 et 60 jours des patientes de notre population d'étude, service d'oncologie - CHUTlemcen, 2006 à 2011



Pour la figure 74 il n'existe aucune différence significative entre les deux bras de traitement $p=0,10$.

4.2.11 Survie globale selon le traitement par hormonothérapie

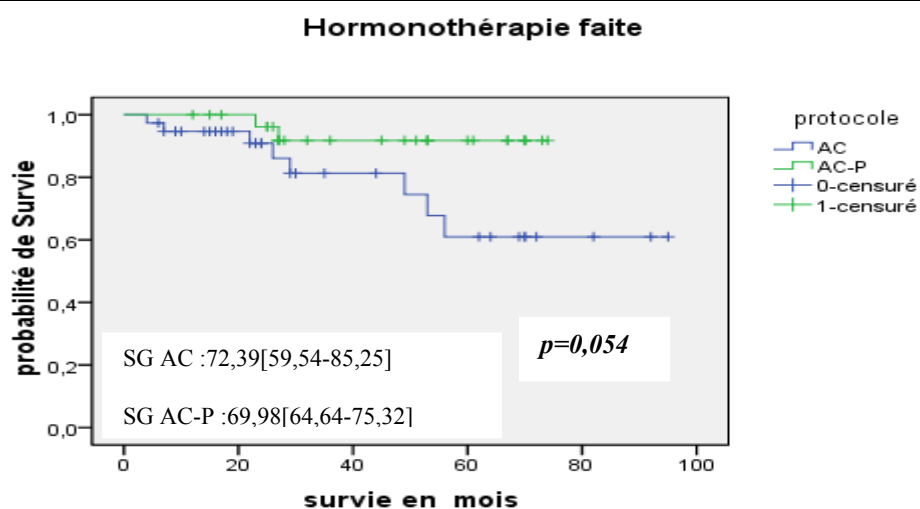
Le pourcentage des patientes en vie ayant reçues une hormonothérapie est de 78,9 % pour le bras AC et de 93,1% pour le bras AC-P avec un RR=0,72 IC 95% [0,44-1,17],réduction du risque de 28 % mais la différence n'est pas significative p=0,054. De même pour les patientes n'ayant pas reçues d'hormonothérapie il n'existe pas de différence significative avec un RR =0,78 IC 95%[0,59-1,02] avec réduction du risque de 22%.

Tableau 67 : Pourcentage des patientes vivantes selon le traitement par hormonothérapie dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale - CHU Tlemcen de 2006 à 2011

Toutes patientes	Bras AC			Bras AC-P			RR	IC95%	Test du χ^2 p
	n	Déc (+)	Déc (-)	n	Déc (+)	Déc (-)			
Hormonothérapie + %	38 100	8 21,1	30 78,9	29 100	2 6,9	27 93,1	0,72	0,44- 1,17	$\chi^2=3,71$ p=0,054
Hormonothérapie - %	14 100	6 42,9	8 57,1	22 100	6 27,3	16 72,7	0,78	0,59- 1,02	$\chi^2=0,41$ p=0,52

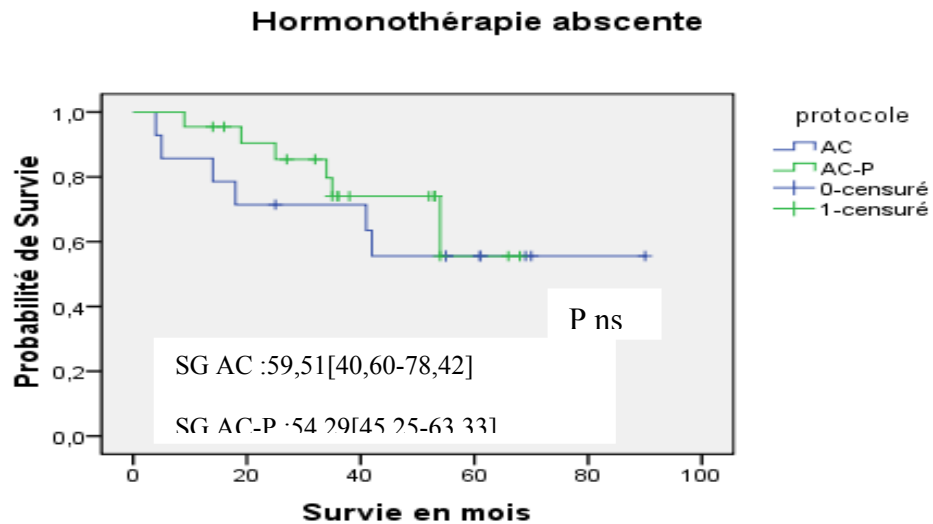
RR : risque relatif ; IC 95% intervalle de confiance a 95 %.; AC : doxorubicine et cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; χ^2 = test du khi ² ; p significativité ; n :nombre de patients

Figure 75. comparaison des courbes de survie globale selon le traitement par hormonothérapie des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie médicale – CHUTlemcen, 2006 à 2011



La figure 75 qui comporte la comparaison des courbes de survie globale selon le traitement par hormonothérapie indique qu'il n'existe pas de différence significative entre les deux bras de traitement avec p=0,054 mais elle est à la limite de la significativité.

Figure 76. comparaison des courbes de survie globale selon l'absence de traitement par hormonothérapie des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



4.2.11 Survie globale selon le traitement par radiothérapie

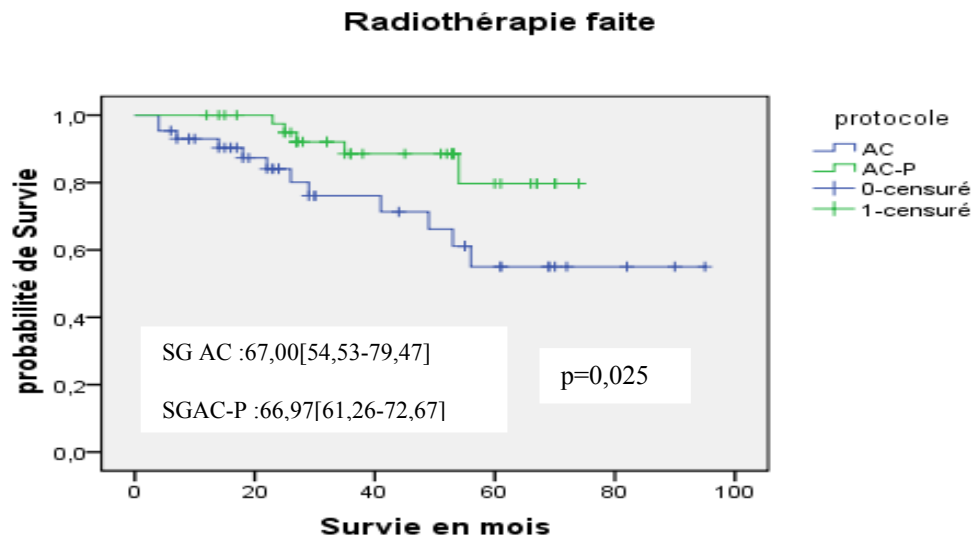
Le pourcentage des patientes en vie ayant bénéficié d'une radiothérapie pour le bras AC est de 72,1% et il est de 88,4 % pour le bras AC-P avec un RR =0,72 IC 95 % [0,44-1,17], la différence qui existe est significative avec $p=0,025$. alors qu'en l'absence de radiothérapie il n'existe aucune différence significative entre les deux bras de traitement avec un RR =0,78 IC 95 % [0,59-1,02].

Tableau 68: Pourcentage des patientes vivantes selon le traitement par radiothérapie dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

Toutes patientes	Bras AC			Bras AC-P			RR	IC _{95%}	Test du χ^2 p
	n	Déc(+)	Déc(-)	n	Déc(+)	Déc(-)			
Radiothérapie + %	43 100	12 27,9	31 72,1	43 100	5 11,6	38 88,4	0,72	0,44-1,17	$\chi^2=5,03$ p=0,025
Radiothérapie - %	9 100	2 22,2	7 77,8	8 100	3 37,5	5 62,5	0,78	0,59-1,02	$\chi^2=0,50$ p=0,47

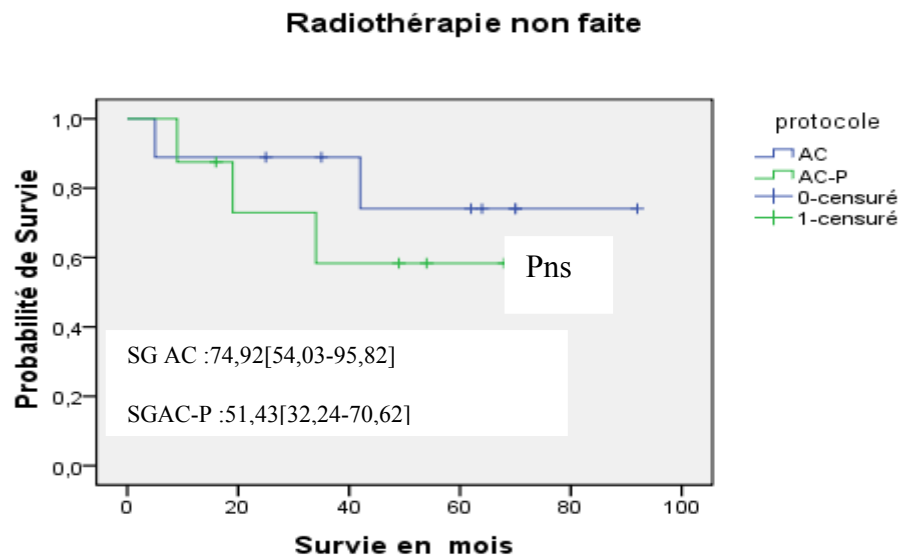
RR : risque relatif ; IC 95% intervalle de confiance a 95 %.; AC : doxorubicine et cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; χ^2 = test du khi² ; p significativité ; n : nombre de patients

Figure 77. Comparaison des courbes de survie globale selon le traitement par radiothérapie des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie médicale – CHUTlemcen, 2006 à 2011



La figure 77 qui montre la comparaison des courbes de survie globale selon le traitement par radiothérapie indique qu'il existe une différence significative entre les deux bras de traitement avec test du logrank=5,03 et $p=0,025$

Figure 78. comparaison des courbes de survie globale selon l'absence de traitement par radiothérapie des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie médicale- CHU Tlemcen de 2006 à 2011



La figure 78 indique qu'il n'existe aucune différence significative entre les deux traitements en l'absence de radiothérapie. $p=0,47$.

4.2.12 Survie globale selon les antécédents de néoplasie familiale

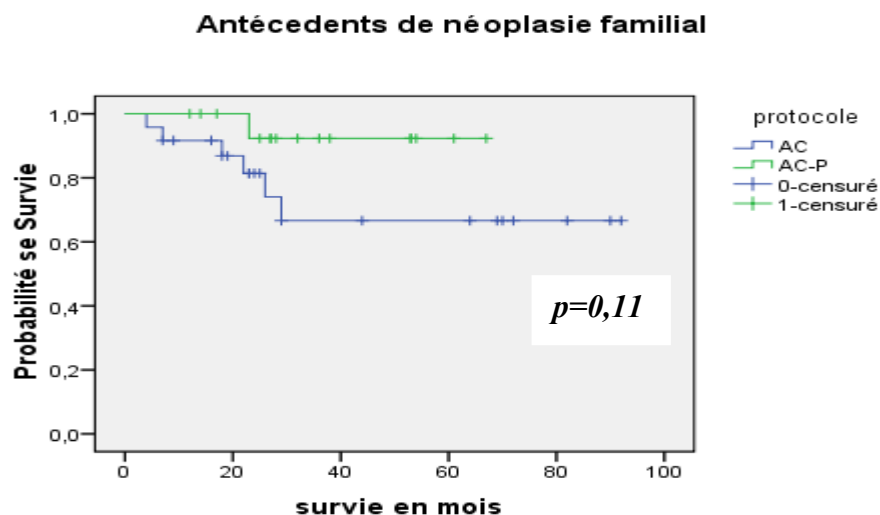
Le pourcentage de patientes en vie selon les antécédents de néoplasie familiale est de 75% pour le bras AC et de 93,8 % pour le bras AC-P mais il n'existe pas de différence significative entre les deux bras de traitement, avec un RR =0,85 IC 95% 0,69-1,05, ainsi que pour l'absence d'antécédents de néoplasie familiale ou il n'existe pas de différence entre les deux traitements.

Tableau 69. Pourcentage des patientes vivantes selon les antécédents de néoplasie familiale dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

Toutes patientes	Bras AC			Bras AC-P			RR	IC _{95%}	Test du χ^2 p
	n	Déc(+)	Déc (-)	n	Déc(+)	Déc (-)			
Néoplasie familial(+) %	24 100	6 25,0	18 75,0	16 100	1 6,2	15 93,8	0,85	0,69-1,05	$\chi^2=2,50$ p=0,11
Néoplasie familial(-) %	28 100	8 28,6	20 71,4	35 100	7 20	28 80	0,95	0,68-1,32	$\chi^2=0,88$ p=0,34

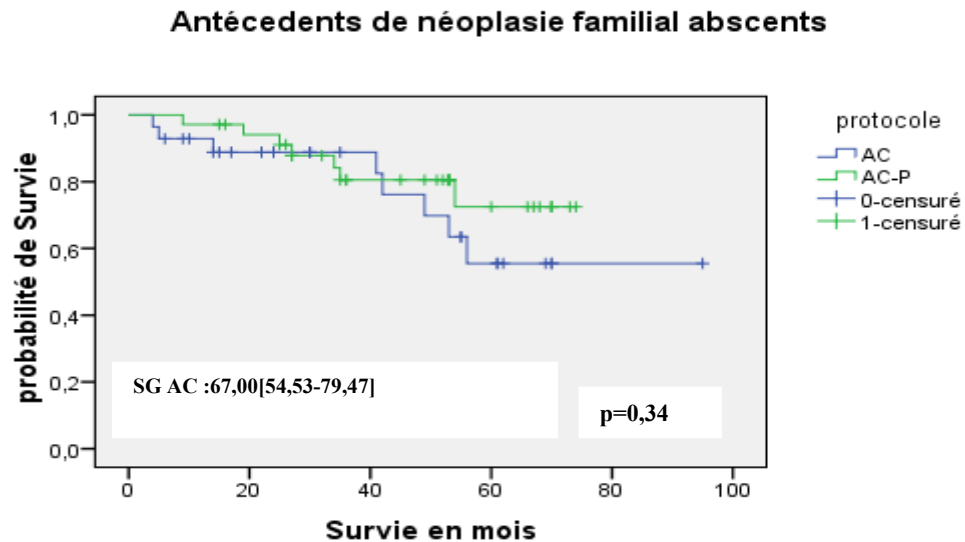
RR : risque relatif ; IC 95% intervalle de confiance a 95 %.; AC : doxorubicine et cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; χ^2 = test du khi ² ; p significativité ; n : nombre de patients ; dec : décès.

Figure 79. Comparaison des courbes de survie globale selon les antécédents de néoplasie familiale des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



La figure 79 montrant la comparaison des courbes de survie globale selon les antécédents de néoplasie familiale montre qu'il n'existe pas de différence significative entre les deux bras de traitement $p=0,11$.

Figure 80. comparaison des courbes de survie globale selon l'absence d'antécédents de néoplasie familiale des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



La figure 80 montre la comparaison des courbes de survie globale selon l'absence d'antécédents de néoplasie familiale et on note qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux bras de traitement $p=0,34$.

4.2.12 Survie globale selon la récurrence

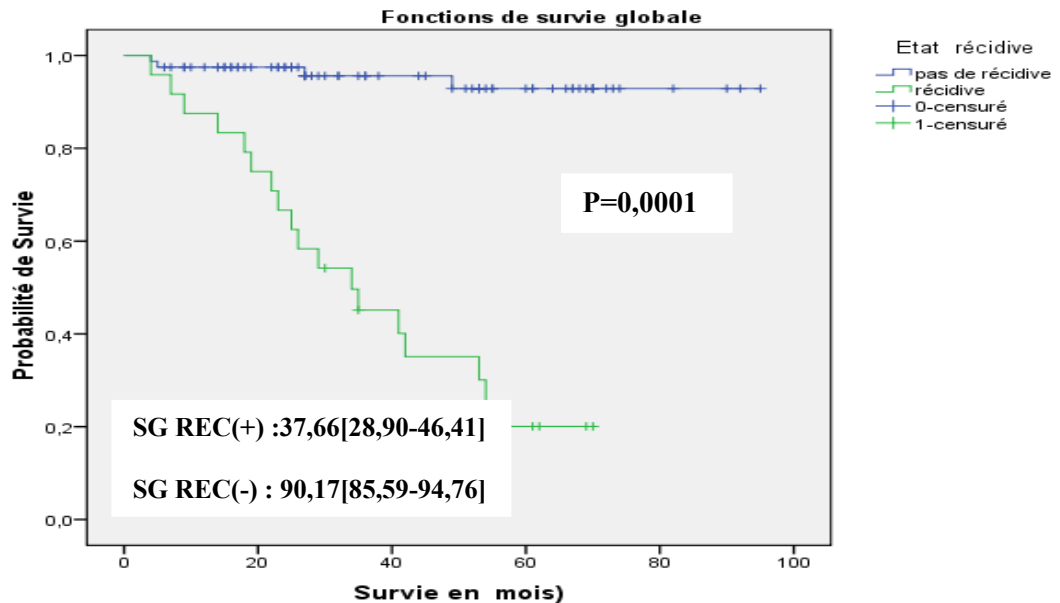
Sur les 24 patientes qui ont récidivés, 18 soit 75 % sont décédées à la suite de la progression de leurs maladie et 4 patientes sont décédées suite à des causes autres que la néoplasie (indeterminée : mort à domicile : pas d'autopsie faite).

Tableau 70. Pourcentage des patientes vivantes selon la récurrence dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

Toutes patientes	n	Déc (+)	Déc (-)
Récidive + %	24 100	18 75	6 25
Récidive - %	79 100	4 5,1	75 94,9
Total %	103 100	22 21,35	81 78,64

Test du $\chi^2=47,42$ $p=0,0001$; n:nombre de patients,déc : décès

Figure 81. Comparaison des courbes de survie globale selon la récurrence des patientes de notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011



Pour la figure 82 portant sur la comparaison des courbes de survie globale selon la récurrence indique qu'il existe une différence très significative montrant l'influence de la récurrence sur la survie du décès avec test du logrank=47,42, $p=0,0001$ et ceci quel que soit le protocole de chimiothérapie utilisé.

5. Analyse multivariée

5.1 Analyse multivariée selon la récurrence

Pour effectuer l'analyse multivariée, nous avons retenu les facteurs pronostiques significatifs ($< 0,05$) en analyse univariée qui sont :

- Le statut ganglionnaire histologique : pN1 versus pN2,3.
- Présence ou non de récepteurs hormonaux,
- Statut HER2 positif ou négatif,
- Statut Luminal A positif ou négatif,
- Statut HER2+ positif ou négatif,
- Et l'âge <45 ou >45 ans.

Après réalisation d'un modèle de régression logistique de type Wald pas à pas Ascendant : deux variables ressortent de manière significative en terme de risque de rechute métastatique indépendamment du temps :

Le statut ganglionnaire pN1 avec un RR =0,11 IC95% [0,02-0,51].et le statut luminal A avec un RR=0,173 IC95%=[0,04-0,64] ce qui nous permet de dire qu'un envahissement ganglionnaire minime et le statut luminal A qui représente la forte positivité des récepteurs hormonaux et la négativité de HER 2 sont des facteurs de bon pronostiques.

Tableau 71. Résultats de la régression logistique des facteurs influençant la récurrence

	Wald χ^2	ddl	P=	Odds ratio	IC _{95%} pour OR	
					Inférieur	Supérieur
Statut ganglionnaire pN1	7,963	1	0,005	0,116	0,026	0,518
Statut luminal A	6,849	1	0,009	0,173	0,046	0,643

Lors de l'analyse par le modèle de régression de Cox, employant la méthode du maximum de vraisemblance en pas à pas ascendant, deux variables ressortent de manière significative, en termes de risque de rechute métastatique.

Le statut ganglionnaire pN1, avec un RR=9,666. IC95%=[2,29-40,770] et l'âge <ou > à 45 ans avec un RR=14,58. IC95%=[3,21-66,222] tableau 72

Tableau 72 : Résultats de l'analyse du modèle Cox des facteurs influençant la récurrence

	Wald	ddl	Signif.	RR	IC _{95%} pour RR	
					Inférieure	Supérieure
Statut ganglionnaire pN1	7,593	1	,006	,122	,027	,545
Age<ou > à 45 ans	12,047	1	,001	14,582	3,211	66,222

L'analyse Cox nous montre que les facteurs de risque par ordre d'importance sont âge ≥ 45 (OR = 14,58),le statut ganglionnaire pN1 (OR =0,122). Le tableau 73 reprend les résultats en termes de taux sans métastases, pour chacun des facteurs testés, ainsi que les résultats de l'analyse univariée et multivariée.

Tableau 73. Récapitulatif des facteurs pronostiques en analyse univariée et multivariée concernant la récurrence

		Patientes sans métastase à 3 ans		univariée	multivariée
		AC	AC-P		
Statut ganglionnaire	pN1	89,3%	94,1%	0,008	0,006
	pN2	50%	79,3%	0,016	Ns
	pN3	33,3%	80%	0,03	Ns
Taille histologique	pT1	71,4%	91,7%	0,46	Non fait
	pT2	72,7%	83,3%	0,52	
	pT3	60%	60%	0,071	
Grade histologique	I	100%	100%	0,157	Non fait
	II	67,70%	86,2%	0,022	
	III	66,70%	80,00%	0,021	
ménopause	Oui	64,7%	80,00%	0,025	Non fait
	Non	71,40%	86,10%		
Récepteurs hormonaux	Absents	50%	72,7%	0,005	Ns
	Présents	76,30%	93,10%		
Statut HER2	Absent	82,80%	85,0%	0,041	Ns
	Présent	33,3%	71,40%		
Age	≤ 45 ans	63,20%	89,5%	0,017	0,001
	> 45 ans	64,80%	81,30%		
Délai de traitement	< 30 jours	60%	86,7%	0,023	Non fait
	30 j et 60j	68,0%	82,1%		
	≥ 60 jours	83,3%	87,5%		
Profil moléculaire	Luminal A	87,5%	91,30%	0,003	0,009
	Luminal B	33,3%	100%	0,04	Ns
	Basal like	60%	76,5%	0,023	Ns
	HER 2 +	33,3%	60%	0,021	Ns
Récepteurs à l'oestrogène	Absents	100%	83,3%	0,014	Ns
	Présents	75,0%	95,7%		
Récepteurs à la progestérone	Absents	100%	100%	0,030	Ns
	Présent	75%	92,3%		
Traitement par hormonothérapie	Oui	76,3%	93,1%	0,022	Non fait
	non	50%	72,7%		
Traitement par radiothérapie	Oui	69,8%	88,4%	0,007	Non fait
	non	66,7%	62,5%		
Antécédents néoplasie familiale	Oui	79,2%	93,8%	1,68	Non fait
	non	60,7%	80 %	0,022	

5.2 Analyse multivariée selon le décès

Les facteurs qu'on a inclus dans l'analyse sont :

- La récurrence,
- L'envahissement ganglionnaire pN1,
- L'envahissement ganglionnaire de + de 10 ganglions,
- Les récepteurs hormonaux,
- Le statut HER 2
- Le statut, Luminal A,
- Le statut HER+2 enrichi,
- Le protocole et
- L'âge < ou > à 45 ans.

La méthode de régression logistique utilisée est de type Wald pas à pas Ascendant. Le résultat se résume dans le tableau 74 suivant :

Tableau 74. Résultats de la régression logistique des facteurs influençant le décès

	Wald	ddl	Sig.	OR	IC _{95%} pour Exp(B)	
					Inférieur	Supérieur
Etat Récidive	24,085	1	,000	49,600	10,432	235,830

Le résultat de cette régression logistique nous montre le rôle important de la récurrence dans la survenue du décès (OR =49,6). Lors de l'analyse par le modèle Cox on a utilisé la méthode Wald pas à pas, le résultat se résume dans le tableau 75 suivant :

Tableau 75: Résultats de l'analyse par le modèle de Cox des facteurs influençant le décès

	Wald	ddl	Signif.	OR	IC _{95%} pour Exp(B)	
					Inférieure	Supérieure
Etat Récidive	17,678	1	,000	15,154	4,268	53,808

L'analyse Cox nous montre la relation très forte de l'influence de la récurrence sur la survenue du décès (OR =15, 154).

Tableau 76: Différence de risque entre le protocole AC-P et le protocole AC

Risk Ratio (RR)	0,8211	0,6613	1,0195
Risk Différence (RD%)	-15,0830	-31,1140	0,9481

Le traitement par le protocole AC-P permet d'éviter 15 cas de récurrence pour 100 patientes traitées par rapport au protocole AC, le nombre de sujet qu'il faut traiter par le bras AC-P pour éviter un cas de récurrence est de 6 patientes (par unité de temps de suivi).

6. Evaluation de la Tolérance

L'évaluation des effets indésirables du protocole associant Doxorubicine et Cyclophosphamide et du protocole associant Doxorubicine et Cyclophosphamide suivi de paclitaxel a été réalisée chez 103 patientes incluses dans cette étude, soit 613 (205 AC et 408 pour AC-Paclitaxel) cycles ont été administrés

Durant cette étude, aucune réduction de dose ou bien un arrêt de traitement n'a été réalisé, et aucun décès toxique n'est survenu. Les critères utilisés pour l'évaluation de ces toxicités sont ceux de l'OMS. (annexe VI)

6.1 toxicités hématologiques

Les toxicités sont rapportées dans le tableau 77 ; la toxicité la plus importante était la leucopénie grade I-II chez 48 % et 53 % du protocole AC et AC-P respectivement suivi par la neutropénie GI-II chez 36 % et 37% du protocole AC et AC-P respectivement, la neutropénie de grade III et IV était répartie de la même manière c à d 28% et 29 % du protocole AC et AC-P respectivement. il y avait uniquement des anémies grade I et II de 38% et 31%.

Tableau 77. Comparaison des toxicités hématologiques des deux protocoles dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

Toxicité hématologique										
Protocoles	AC		AC-P			AC		AC-P		
	Grade 1 – 2					Grade 3 – 4				
Toxicité	N	%	N	%	p	N	%	N	%	p
Leucopénie	25	48	27	52,86	0,47	0	0	1	1,96	0,31
Neutropénie	19	36,53	19	37,22	0,32	15	28,83	15	29,32	0,19
Thrombopénie	1	1,92	1	1,96	0,98	0	0	0		
Anémie	20	38,5	16	31,5	0,56	0	-	0		

N :nombre ;AC : doxorubicine,cyclophosphamide ;p :significativité ;% :pourcentage

6.2 Toxicité digestive

Les toxicités digestives étaient dominé par les nausées vomissements de grade I-II qui représentaient 86% et 80 % pour les protocoles AC et AC-P respectivement puis diarrhée et stomatite de grade I-II étaient les plus fréquentes voir tableau 78

Tableau 78. Comparaison des toxicités digestives des deux protocoles dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

Tolérance digestive										
Protocoles	AC		AC-P			AC		AC-P		
	Grade 1 – 2					Grade 3 – 4				
Toxicité	N	%	N	%	p	N	%	N	%	p
Nausées	45	86,55	31	80,38	0,48	7	13,46	10	19,6	0,4
diarrhée	22	42,38	37	74,5	0,001	0	0	1	1,96	0,3
constipation	12	1,92	22	1,96	0,05	1	1,92	0		0,32
stomatite	25	48,0	35	68,5	0,56	2	3,8	1	1,96	0,56

N :nombre ; AC : doxorubicine,cyclophosphamide ; p : significativité ; % : pourcentage

6.3 autres toxicités

Les autres toxicités observées étaient représentées surtout par l'alopecie présente chez toutes les patientes puis anorexie et asthenie de grade I -II avec des taux de 88 % et 90% pour l'anorexie et de 88 % et 96 % pour l'asthenie avec une différence significative entre les deux protocoles en défaveur du protocole AC-P

La toxicité neurologique de Grade I-II a type de fourmillements des extrémités des doigts et orteils était la plus fréquente dans le bras AC-P avec 55 % contre 14 % pour le bras AC, ainsi que la myalgie qui était observée plus fréquemment dans le bras AC-P avec 70 % par rapport au bras AC ou elle était de 5 %, une différence significative a été retrouvée voir tableau 79 La toxicité unguéale était plus fréquente dans le bras AC-P alors que la toxicité hépatique a été retrouvée plus fréquemment dans le bras AC tableau 68

Tableau 79. Comparaison des toxicités autres qu'hématologiques et digestives des deux protocoles dans notre population d'étude au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen de 2006 à 2011

Protocoles	Autres toxicité									
	AC		AC-P			AC		AC-P		
			Grade 1 – 2			Grade 3 – 4				
Toxicité	n	%	n	%	p	n	%	n	%	p
Alopecie	1	1,96	0	0	0,48	51	98	51	100	0,17
anorexie	46	88,46	46	90	0,0001	0	0	2	3,92	0,14
asthenie	46	88,46	49	96,0	0,007	0	0	1	1,96	0,31
neurologique	7	13,46	28	54,90	0,0001	0	0	0	0	
myalgie	3	5,76	36	70,5	0,001	0	0	0	0	
allergie	1	1,96	3	5,88	0,29	0	0	0	0	
Toxicité unguéale	1	1,96	5	9,88	0,08	0	0	0	0	
hépatique	1	1,96	1	1,92	0,98	2	3,92	0	0	0,15

Nbre : nombre ; AC : doxorubicine, cyclophosphamide ; p : significativité ; % : pourcentage

6.4 Toxicité cardiaque

Pour la toxicité cardiaque après AC 60 il n'y avait que la toxicité grade I et qui représente une modification de moins de 20 % de la FEVG dans le bras AC 60 : 40 patientes (76,9%) avaient une toxicité GI alors que pour le bras AC-P on a retrouvé des modifications

chez 50 (98 %) patientes et parmi ces 50 patientes 39(76,4 %) avait des modifications de moins de 5 % de la FEVG et uniquement 3 (5,8 %) patientes avait 20 % de baisse de la FEVG. Pour la toxicité après Paclitaxel on a retrouvé une toxicité grade I chez 12 patientes soit 23,5% et une patiente a fait une insuffisance cardiaque tardive soit plus de six mois après la fin de la chimiothérapie et malheureusement elle en est décédée.

D. DISCUSSION

I- Le profil épidémiologique

Nous avons recensé au sein du service d'oncologie médicale du CHU de Tlemcen pour notre étude, et sur une période de 5 ans (2006-2011), 103 patientes atteintes d'un cancer du sein précoce.

I.1- Les caractéristiques épidémiologiques descriptives

I.1.1- L'âge

Dans notre série d'étude, l'âge moyen au diagnostic des 103 patientes était de $46,45 \pm 0,90$ ans avec des extrêmes de 29-70 ans. Ce qui correspond à l'âge au diagnostic des différents registres Algériens^{(2) (54)} Cet âge est précoce, par rapport à celui des pays occidentaux 46 vs 60 ans^{(55) (56)}

Plus de 50% des cancers dans notre série se sont manifestés à un âge relativement jeune ≤ 46 ans, alors que dans les pays occidentaux seulement 10% des cancers surviennent avant 45 ans.⁽⁵⁶⁾

Ce qu'on note aussi est que l'effectif augmente avec l'âge pour atteindre un pic vers l'âge de 43-50 puis baisse avec l'augmentation de l'âge, ce qu'on ne retrouve pas dans les séries occidentales ou l'effectif augmente en même temps que l'âge de la population., et donc le cancer apparaît à un âge plus jeune chez nos patientes (plus agressifs ?).

I.1.2- Le niveau d'instruction

La majeure partie des femmes dans notre série (82,5%), était des femmes au foyer, dont 51% étaient analphabètes. Ces résultats sont très différents de ceux de la femme occidentale, qui est plutôt d'un milieu urbain de niveau socioéconomique élevé⁽⁵⁷⁾

I.2- Les caractéristiques épidémiologiques analytiques

I.2.1- La ménarchie

L'âge moyen à la ménarchie était de $13,7 \pm 0,21$ ans. Douze patientes (11.65 %) ont eu une ménarchie précoce (<12 ans). La ménarchie précoce augmente le risque de survenue d'un cancer du sein.^{(58) (59)}

I.2.2- L'âge au premier mariage

L'âge moyen au premier mariage était de $21,64 \pm 0,5$ ans, Parmi les quatre vingt cinq patientes mariées de notre série d'étude, sept (6.79%) se sont mariées à un âge tardif, à plus de 30 ans. Dans la littérature l'âge tardif au premier mariage est également un facteur de risque.

I.2.3- L'âge tardif à la première grossesse

L'âge moyen à la première grossesse était de $23 \pm 0,59$ ans, l'âge tardif (> 30 ans) à la première grossesse à terme, était retrouvé uniquement chez 3,8 % des patientes de notre série d'étude, ce qui constitue un facteur de risque.⁽⁶⁰⁾ La pauciparité n'a été retrouvée que chez 17,4% des patientes, et 67% des patientes étaient des multipares ce qui constitue un facteur protecteur.⁽⁶¹⁾

I.2.4- Le statut ménopausique

La ménopause tardive (>50 ans) facteur promoteur de cancer du sein, n'a été retrouvée que chez 1% des patientes. L'âge moyen à la ménopause est de 49,71±3,3 ans, donc la majorité des patientes étaient ménopausées à l'âge présumé. ⁽⁶²⁾

I.2.5- L'allaitement

L'allaitement suffisant facteur protecteur contre le cancer du sein ⁽⁶³⁾⁽⁶⁴⁾, a malheureusement été absent ou insuffisant, chez plus de la moitié des patientes (59,22 %) et suffisant chez moins de 10 %.

I.2.6 Les antécédents de cancer ou de mastopathies

Des antécédents personnels de mastopathies ont été retrouvés chez 2% des patientes, multipliant le risque de survenue d'un cancer du sein par 2 à 4. Des antécédents familiaux de cancer du sein (seul ou associé à un autre cancer) au premier degré ont été retrouvés dans 38,84 % des cas. Ces données ne rejoignent pas ceux de la littérature ou la fréquence du cancer du sein familial est de 5-10%. ⁽⁵⁷⁾

II Les facteurs cliniques

II.1 Le motif de consultation

Les principaux motifs de consultation sont les suivants : découverte d'un nodule, des Mastodynies, apparition d'adénopathies. Ces données rejoignent ceux de la littérature ⁽⁶⁵⁾

II.2 Le délai de traitement

Le délai moyen de traitement entre chirurgie et chimiothérapie dans notre série est de 43,98 jours ± 1,96. selon la littérature plus le délai entre chirurgie et chimiothérapie est long (au delà de quatre semaines perte du bénéfice attendu) ⁽⁶⁶⁾ plus il y a un impact négatif sur la récurrence et le décès.

II.3 L'état général (OMS)

100% de nos patientes étaient en OMS 0 /1.

II.4 Le siège de la tumeur primitive

Le sein droit est plus fréquemment atteint (50,48%) que le sein gauche (49,51%). Ces données rejoignent ceux de la littérature.

II.5 La classification TNM

Il existe une corrélation entre la taille tumorale et l'envahissement ganglionnaire, 54,5 % de nos patientes classées T2, avait un envahissement ganglionnaire N1, dans 65% des cas. Ces deux facteurs sont considérés comme prédictifs de l'évolution métastatique, et de réduction de la survie à 05 ans. ⁽⁵⁷⁾⁽⁶⁷⁾

III Les facteurs anatomopathologiques

III.1 Le degré d'envahissement ganglionnaire

Il existe une corrélation entre l'envahissement ganglionnaire axillaire et le degré d'envahissement ganglionnaire, 45,7 % de nos patientes, avait un envahissement

ganglionnaire N2 et 10,7 avait un envahissement ganglionnaire N3, Ces deux facteurs sont considérés comme prédictifs de l'évolution métastatique, et de réduction de la survie à 05 ans. ^{(68) (69)}

III.2 Le type histologique

Le carcinome canalaire infiltrant est le type histologique le plus fréquent (83,5%), suivie du carcinome atypique 6 (5.82%).et le lobulaire représenté par 2 % ce qui rejoint ce qui est décrit dans la littérature. ^{(70) (71)}

III.3 Le grade histologique

On note la prédominance du grade II (58.25%) et du grade III (36.89%) qui sont corrélés à un risque de rechute et de décès à 10 ans plus important que pour le grade I, ⁽⁷²⁾ ce qui est de moins en moins retrouvé depuis la généralisation du dépistage dans les pays occidentaux.

III.4 La taille tumorale clinique

Plus de 50 % des patientes avaient une taille tumorale T 2, la taille tumorale est un facteur pronostique indépendant corrélé au risque de rechute et de décès. ⁽⁷³⁾ Dans notre série il y avait 37,8 % de T2 N1 et 17,47 % de T3 N1, Il existe une forte corrélation entre la taille de la tumeur, le nombre de ganglions envahis et les risques de récurrence et de décès. ⁽⁷³⁾ Ce qui indique que nos patientes ne consultent pas tôt et que le délai de prise en charge est encore très long, d'où les taux de récurrence qui semble être plus élevé chez nos patientes avec une mortalité élevée.

III.5 Le profil des RE/RP

Les récepteurs hormonaux étaient positifs chez 65 % patientes, négatifs chez 34 %, ceci rejoint les données de la littérature concernant la fréquence de positivité des récepteurs hormonaux.

III.6 Le statut HER 2

Le statut HER2 a été dosé chez 82 patientes et n'a pas été dosé chez 20 % des patientes. Il était positif chez 13 % des patientes, négatif chez 67 % ce qui est généralement retrouvé dans la littérature concernant la fréquence de la surexpression de HER 2

III.7 Le profil moléculaire

Le profil luminal A est le plus fréquent dans notre population d'étude avec 57,3 % suivi des tumeurs triples négatives ou basal -like avec 26,8 %.puis du profil HER 2 enrichi représentant 10 % et c'est ce qui a été décrit dans la littérature concernant la classification moléculaire de Pérou et Sorlie ⁽⁷⁴⁾

III.8 les traitements reçus

La prise en charge chirurgicale est comparable dans les deux groupes le traitement conservateur n'a été réalisé que chez 3 patientes alors que la majorité des patientes ont bénéficié d'un traitement radical, qui a été suivi d'une radiothérapie de la paroi thoracique ou du sein avec un boost sur le lit tumoral en cas de traitement conservateur qui est le standard

car plusieurs études ont montré qu'il y avait amélioration de la survie globale avec l'adjonction de la radiothérapie. ⁽¹⁶⁾⁽⁷⁵⁾

L'hormonothérapie a été délivrée aux patientes dont les tumeurs exprimaient les récepteurs hormonaux dans 65 % des cas L'intérêt d'un tel traitement en adjuvant chez la patiente ménopausée ou non est en effet confirmé par la méta-analyse publiée en 1998 et actualisé en 2005. ⁽⁷⁶⁾

III.9. Le suivi médian ou recul

Le recul est légèrement différent entre les deux groupes pour le bras AC : $35,60 \pm 2,74$ pour le bras AC -P : $40,45 \pm 2,15$ mais la différence n'est pas significative, ce qui ne sera pas a l'origine d'un biais dans la comparaison des courbes de survie sans récidive et de survie globale.

IV. Discussion sur l'ajout du paclitaxel à la doxorubicine et cyclophosphamide en comparaison de la doxorubicine et cyclophosphamide seul.

IV.1 L'exposition au traitement

Dans la littérature, l'administration du AC -paclitaxel peut se faire de plusieurs façons, par réduction du nombre de jours d'administration deux semaine : dose dense, et augmentation de la dose par cycle, ou vis versa. La toxicité est dépendante du schéma d'administration. Les études de phase I, et II, ont confirmé que le meilleur rapport efficacité/ tolérance est obtenue par les schémas à 03 semaines avec administration du paclitaxel sur trois heures à la dose de 175 mg/m^2 à j1 ⁽⁷⁷⁾, plus récemment il y a eu l'administration hebdomadaire à la dose de 80 mg/m^2 qui a aussi un meilleur rapport efficacité mais au prix d'une toxicité hématologique et neurologique non négligeable et il y a aussi la contrainte du temps qui est posé car les patientes doivent se déplacer chaque semaine et ceci durant 12 semaines de suite.

Le protocole AC 60 est administré de la même façon dans toutes les études sur un jour, à j1 du cycle.

IV.2 Efficacité du protocole AC-P par rapport au protocole AC

Dans Le bras avec paclitaxel on a retrouvé une amélioration de la survie sans récurrence des patientes avec envahissement ganglionnaire avec un bénéfice de 18 %, un hazard ratio a 0,82 IC 95 % [0,66-1,02], un p significatif à 0,002. Avec un taux de survie sans récurrence de 84,3% pour le bras AC-P et de 69,2 % pour le bras AC.

Pour la survie globale avec l'ajout du paclitaxel la différence du pourcentage des patientes non décédées est de 14 % avec un hazard ratio a 0,86 IC 95 % [0,70-1,06] mais la différence n'est pas significative p=0,12, le taux de survie sans décès est de 84,3 % pour le bras AC-P et de 73,1% pour le bras AC.

La plupart des publications sur le sujet concordent avec les résultats présentés ici, notamment l'essai du CALGB 9344 et du NSABP B-28 qui ont montré qu'il y avait amélioration de la survie sans récurrence de 17 % pour les deux essais ⁽⁷⁸⁾⁽⁷⁹⁾ et dans l'étude MA 21 qui a retrouvé un taux de patientes sans récurrence dans le bras AC-P a 85 % ⁽⁸⁰⁾.(Voir tableau 80)

- Le taux de survie sans récurrence selon l'envahissement ganglionnaire pN1 =89,3% pour le bras AC et de 94,12 % pour le bras AC-P avec un RR= 0,57 IC 95 % [0,70-1,06] p=0,005 d'où réduction de 43 % du risque de récurrence en faveur du paclitaxel.ce qui a été retrouvé dans les méta analyse de l'EBCTCG faite sur les taxanes ou le HR=0,71, $P < 0.0001$. ⁽⁷⁶⁾
- pour l'envahissement ganglionnaire pN2 et pN3 les taux de survie sans récurrence étaient respectivement de 50 % et 33,3 % pour le bras AC et de 79,3% et 80 % pour le bras AC-P avec des RR 1,58 IC 95 % [0,91-2,74] p=0,015 et 1,16 IC 95 % [0,94-1,44] p=0,03, donc.les patientes avec pN2 et pN3 ont 1,5 et 1,1 fois plus de risque de faire des récurrences malgré l'adjonction du Paclitaxel. Ce qui n'a pas été retrouvé dans la métaanalyse de l'EBCTCG ou le HR = 0.75, $P = 0.0001$ pour un envahissement ganglionnaire >4 gg.
- Pour l'âge < 45 ans le taux de SSR est de 89,5% pour le bras AC-P et de 63,2 % pour le bras AC avec un RR =0,86 IC 95% [0,58-1,29] p=0,017, donc réduction du risque de récurrence de 14 %,alors que pour les patientes âgées de plus de 45 ans le taux de SSR est de 81,36 % pour AC-P et de 64,89 % pour le bras AC avec un RR=1,10 IC 95 % [0,87-1,10] p=0,017 et là on ne retrouve pas de réduction du risque,alors que dans la littérature un bénéfice minime est retrouvé pour les patientes de + de 50 ans.

Ce qui a été retrouvé dans la littérature pour les patientes jeunes, toutes les métaanalyses évaluant les taxanes en adjuvant ont retrouvé un grand bénéfice de la chimiothérapie à base de taxanes chez les sujets jeunes qui est beaucoup plus important que chez les sujets plus âgés, donc ce sont les patients de moins de 50 ans qui bénéficient le plus de la chimiothérapie

adjuvante avec un gain de 12,3 % et de 10 % sur la récurrence et le décès respectivement à 15 ans de suivi. ⁽⁷⁶⁾⁽⁸¹⁾

- alors que pour les patientes âgées de plus de 50 ans le bénéfice est de 4% et 3 % sur la survie sans récurrence et la survie globale respectivement.

- En ce qui concerne les femmes en activité génitale le taux de SSR est de 71,4% pour le bras AC et de 86,1% pour le bras AC-P, un RR de 0,90 IC 95 % [0,60-1,36] p=0,02 donc réduction du risque de 10%, pour les femmes ménopausées le RR =0,91 IC 95 % [0,71-1,16] p=0,02 donc réduction du risque de 9%. La on ne retrouve pas de différence entre femmes ménopausées ou non ce qui a été retrouvé dans la métaanalyse de Delaurentis et al ⁽⁸¹⁾.

- Quand aux récepteurs hormonaux : l'analyse en univariée a retrouvé des résultats significatifs ce qui a été retrouvé dans l'étude du CALGB 9344 ainsi que dans l'étude NSABP B-28. Pour la survie sans récurrence selon les récepteurs hormonaux négatifs, dans notre série une différence significative de 47 % avec un RR = 0,53 IC 95 % [0,32-0,89] p=0,005 a été retrouvé en faveur du bras AC-P alors que pour les patientes avec récepteurs hormonaux positifs le RR = 1,54 IC 95 % [0,97-2,44], ce qui rejoint les résultats des autres essais où il y avait une meilleure survie pour les patientes avec récepteurs hormonaux négatifs et comme l'a confirmé la méta analyse de l'EBCTCG. ⁽⁷⁶⁾⁽⁸²⁾, ceci est expliqué par la relative chimiosensibilité des tumeurs non hormonosensibles quelque soit la chimiothérapie utilisée et qu'elle n'est pas spécifique aux taxanes.

Il est intéressant de noter que l'analyse de l'étude CALGB 9344 selon le statut des récepteurs hormonaux a ouvert le débat sur l'utilité des taxanes chez les patientes dont les tumeurs sont RH+. En effet, la réduction du risque relatif après adjonction de quatre cycles de paclitaxel était de 24 % chez les patientes RE- [n = 1263) et de 8 % chez les patientes RE+ [n = 1772), cette dernière réduction étant statistiquement non significative ⁽⁸³⁾. Par la suite, plusieurs études ont montré que le bénéfice des taxanes semble en fait indépendant des récepteurs hormonaux ⁽⁸¹⁾⁽⁸⁴⁾. Le problème est complexe, d'autant plus qu'une autre analyse de cette même étude CALGB 9344, prenant en compte les RH ainsi que HER2, montre que les tumeurs RH+ et HER2+ bénéficient des taxanes alors que les tumeurs HER2- n'en bénéficient pas ⁽⁸⁵⁾.

- pour la survie sans récurrence selon le traitement par hormonothérapie, Le pourcentage des patients qui ne présentent pas de récurrence et qui sont sous traitement hormonal est de 76,3 % pour le groupe AC et de 93,1 % pour le bras AC-P avec un RR à 0,78 IC 95% [0,59-1,02] avec une diminution du risque de 22 % significative p=0,022 alors que pour les patients qui

n'ont pas reçues d'hormonothérapie le RR est de 0,65 IC 95% [0,37-1,13], réduction du risque de 35 % mais sans signification statistique.

Ce qui n'a pas été retrouvé dans l'étude du CALGB 9344 le bénéfice le plus grand était chez les patientes aux récepteurs hormonaux négatifs et chez les patientes n'ayant pas reçues d'hormonothérapie par contre nos résultats rejoignent ceux de l'étude du NSABP B-28 et BCIRG 001 ou un bénéfice a été retrouvé dans les deux sous groupes de patientes.

- pour la survie selon le traitement par Radiothérapie, le pourcentage de survie sans récurrence des patients ayant bénéficiés d'une radiothérapie pour le bras AC est de 69,8 %, il est de 88,4 % pour le bras AC-P avec un RR 0,70 IC 95% [0,40-1,22] avec réduction du risque de 30 % et cette différence est significative en faveur du bras AC-P avec un $p=0,007$. alors que pour l'absence de radiothérapie on ne retrouve pas de différence significative. Il en est de même que pour la survie globale, le pourcentage des patientes en vie ayant bénéficié d'une radiothérapie pour le bras AC est de 72,1% et il est de 88,4 % pour le bras AC-P avec un RR =0,72 IC 95 % [0,44-1,17] réduction du risque de décès de 28 %, la différence qui existe est significative avec $p=0,025$. alors qu'en l'absence de radiothérapie il n'existe aucune différence significative entre les deux bras de traitement avec un RR =0,78 IC 95 % [0,59-1,02] ; nos résultats rejoignent ceux de la littérature ou l'adjonction d'une radiothérapie à la séquence chirurgie et chimiothérapie améliorerait la SSR et la SG : résultats confirmés par la métaanalyse de l'EBCTCG 2005⁽⁷⁵⁾

- Pour la survie sans récurrence selon le statut HER 2 surexprimé : on note une réduction du risque de récurrence de 70% avec un RR= 0,30 IC95 % [0,11-0,79] en faveur du paclitaxel et cette différence est significative ; ces données rejoignent ceux de la littérature notamment l'étude de Hayes⁽⁸⁶⁾ qui montre, dans le cadre de l'essai CALGB 9344 [quatre cycles d'adriamycine -cyclophosphamide puis quatre de paclitaxel), que la surexpression et/ou l'amplification de HER2 est associée à un bénéfice d'une chimiothérapie par paclitaxel après un traitement adjuvant par anthracyclines. Pour les patientes dont les tumeurs ne surexpriment pas l'HER 2 : un RR de 4,51 IC 95% [1,27-16,04] a été retrouvé, ce qui veut dire que ces patientes ont 4,5 fois plus de risque de faire une récurrence, ce qui rejoint les données de la littérature concernant le paradoxe des tumeurs HER négatives [et notamment les tumeurs dites triples négatives) qui semblent être très chimiosensibles mais qui sont de très mauvais pronostic.

- Uniquement pour le profil luminal A on a retrouvé un RR=0,56 IC 95% [0,34-0,89] $p=0,05$; donc réduction du risque de 44% en faveur du paclitaxel

- Alors que pour HER 2 enrichi RR= 0,22 IC 95% [0,06-0,79] $p=0,07$, donc réduction du risque de 78% en faveur du paclitaxel mais non significatif.

- Pour les antécédents de néoplasie familiale, Le pourcentage de survie sans récurrence de patients ayant des antécédents de néoplasie familiale est de 79,2 pour le bras AC et de 93,8 pour le bras AC-P avec un RR de 0,63 IC 95% [0,41-0,98], donc réduction du risque de 37 % mais sans signification statistique $p=1,90$; alors que pour les patients n'ayant aucun antécédent de néoplasie familiale il existe une différence significative avec un $p=0,022$ et un RR à 0,78 IC 95% [0,43-1,39] donc diminution du risque de récurrence de 22 % en faveur du bras AC-P. Dans ce contexte général de néoplasie familiale (toutes pathologies néoplasiques prises en compte et pas uniquement le cancer du sein) on ne peut tirer de conclusions sur ce sujet.

- Concernant la survie globale une différence de 14% a été retrouvée en faveur de l'ajout du paclitaxel mais cette différence n'est pas significative et ceci est probablement dû à la petite taille de notre échantillon et la période de suivi qui n'est pas très longue de 36 mois uniquement car dans l'étude du CALGB 9344 la durée de suivi médian est de 69 mois et dans cette étude il y avait une différence de 18 % sur la survie globale en faveur du paclitaxel avec un p significatif à 0,0064, par contre dans l'essai du NSABP B-28 aucune différence de survie globale n'a été retrouvée et ceci malgré le suivi médian qui était la aussi de 69 mois, une explication a été donnée concernant la dose de paclitaxel qui était de 225 mg/m² et qui a engendré beaucoup de toxicité neurologique ce qui a entraîné des réductions de doses, des reports de cures voire arrêt et sortie de l'étude et uniquement 76 % des patientes ont reçu les 4 cures de paclitaxel en plus des 4 cures AC ce qui n'était pas le cas pour l'essai du CALGB 9344 où 92 % des patientes ont reçues leurs traitements en complet.

Dans l'étude NSABP B-28 L'utilisation en concomitance du tamoxifène avec la chimiothérapie a été aussi incriminée dans l'absence de bénéfice sur la survie globale car il a été prouvé que cette association diminuait le bénéfice de la chimiothérapie, l'étude du SWOG 8841 a montré qu'il y avait une différence significative en faveur du traitement séquentiel chimiothérapie hormonothérapie qui apparaissait après 8 ans de suivi. ⁽⁸⁷⁾

- Pour l'envahissement ganglionnaire selon le décès chez les patientes avec pN1 le RR = 0,55 IC 95% [0,42-0,73], $p=0,06$ malgré la réduction de 45 % du risque de décès mais cette différence n'est pas significative, pour les patientes avec pN2, pN3 le RR = 1,63 IC 95% [0,91-2,91] $p=0,07$ et 1,19 IC 95% [0,94-1,51] $p=0,12$ et donc pas de bénéfice observé ; mais ceci ne rejoint pas ce qui a été montré dans la littérature. Ces résultats peuvent être expliqués par la petite taille de notre échantillon.

Pour les autres facteurs pronostics à savoir l'âge, la taille tumorale, le grade histologique, les récepteurs hormonaux et le statut HER 2 et profil HER 2 enrichi, ainsi que le traitement par hormonothérapie : il n'existait pas de différence significative selon le décès.

Par contre pour les patientes avec le profil luminal A $RR = 0,56$ IC 95% [0,34-0,89], $p = 0,05$ d'où réduction du risque de récurrence de 44 % et cette différence est significative, ce qui confirme que RH positifs et HER négatif est un bon facteur pronostic concernant le décès, ce qui est confirmé dans la littérature.

Dans certains résultats malgré la significativité statistique on retrouve le 1 dans certaines intervalles de confiance, ceci peut être expliqué par la taille de l'échantillon qui n'est pas très importante du point de vue nombre et à l'existence de certains facteurs de confusion due à l'absence de randomisation entre les deux bras. donc nous ne pouvons généraliser ces résultats à l'ensemble de la population.

Plusieurs remarques ont été faites sur le fait que les nombres de cycles entre les deux bras de chimiothérapie ne sont pas identiques 4 AC - 8 AC-P et donc que le bénéfice induit ne serait pas due aux taxanes mais serait plutôt due à la chimiothérapie plus longue pour un bras par rapport à l'autre. cependant il existe plusieurs essais cliniques en adjuvant ou en néoadjuvant où la durée de chimiothérapie était identique pour le bras contrôle ou le bras expérimental et des hypothèses ont été émises que le bénéfice serait plutôt due à l'adjonction en **séquentiel** de drogues de chimiothérapie **sans résistance croisé** qu'à la durée de chimiothérapie. ⁽⁸⁸⁾ ⁽⁸⁹⁾ ⁽⁹⁰⁾ et en plus il y a eu l'essai de shulman [CALGB-40101, 3173 patients) qui est venu répondre à ces interrogations est ce que 6 cures d'AC ferait mieux que 4 cures d'AC et la réponse est non : il n'existe aucune différence ni sur la survie sans récurrence ni sur la survie globale ⁽⁹¹⁾ donc pourquoi plus de toxicité pour ces patientes traitées en adjuvant et notamment la toxicité cardiaque, les leucémies ou maladie myélodysplasique induite par les drogues de chimiothérapie. Un autre essai celui du MD Anderson Texas (388 patients) a comparé 8 cycles de FAC à 4 paclitaxel suivi de 4 FAC et là aussi il y a eu un avantage en faveur du paclitaxel sur la survie sans récurrence uniquement avec une réduction de 26 % et un p significatif, ⁽⁹⁰⁾ mais pas de la survie globale avec une réduction de 4 %.

Pour l'analyse multivariée : modèle de régression logistique il y avait une significativité pour le statut ganglionnaire pN1 avec un $RR = 0,11$ IC95% [0,02-0,51]. et le statut luminal A avec un $RR = 0,173$ IC95% [0,04-0,64] ce qui nous permet de dire qu'un envahissement ganglionnaire minime et le statut luminal A qui représente la forte positivité des récepteurs hormonaux et la négativité de HER 2 sont des facteurs de bon pronostic concernant la

récidive. et que l'adjonction de quatre cures de Paclitaxel en plus de quatre cures d'AC est bénéfique pour ces catégories de sous groupes.

Pour le modèle de Cox : Le statut ganglionnaire pN1, avec un RR=9,66. IC95%=[2,29-40,77] et l'âge <ou > à 45 ans avec un RR=14,58. IC95%=[3,21-66,22] sont des facteurs de risque pour la récidive, pour l'étude du NSABP B-28 l'analyse Cox faite a retrouvé presque tout les facteurs pronostiques significatif pour la récidive et le décès mis a part le type hisologique qui n'était significatif que pour la survie sans récidive, alors que pour l'étude du CALGB 9344 l'étude n'a pas été conçu pour une comparaison multiple.

Concernant l'analyse multivariée selon le décès : quel que soit le modèle utilisé : régression logistique ou analyse de Cox a retrouvé que la récidive est très fortement liée à la survenue du décès [OR =49,6) ; [OR =15, 154). et cette relation a été depuis longtemps confirmé et retrouvé dans la littérature.

Tableau 80. Principaux essais cliniques utilisant le paclitaxel en situation adjuvante

Essais	Suivi median [mois)	Nombres de patientes	protocole	Survie sans Récidive mois Taux (%) p	Survie globale Taux (%) p
CALGB 9344 ⁽⁹²⁾	69	3170 N+	AC-P vs AC	7ans 64vs 58 p=0,001	74 vs 68 p=0,01
NSABP B 28 ⁽⁷⁹⁾	64	3060 N+	AC-P vs AC	5ans 76 vs 72 p=0,002	85 vs 85 p=0,46
MDACC ⁽⁹⁰⁾	60	524 N+et N-	P → AC vs FAC	4ans 86 vs 83 p= 0,009	NR NR
GEICAM 9900 ⁽⁹³⁾	66	1284	FEC → P vs FEC	5ans 78 vs 72 p=0,006	90 vs 87 p=0,11
HeCOG ⁽⁹⁴⁾	59		D → EC vs FEC	5ans 79 vs 79 p=0,029	NR NR
Notre série	40	103 N+	AC-P vs AC	3ans 84,3vs 69,2 P=0,022	84,3 vs 73,1 P=0,10

AC :doxorubicine,cyclophosphamide ;P :Paclitaxel ;FEC :5fluoro uracile;epirubicine ;D :docetaxel;NR :non renseigné;p :significativité ;vs :versus ;N+ganglions positifs N- ganglions négatifs

Malgré ces résultats encourageant avec amélioration de la survie sans récurrence et de la survie globale les taxanes en adjuvant ont fait aussi bien qu'ont fait les anthracyclines dans les années 1990 avec un gain en valeur absolue de 4 à 5 % sur la survie sans récurrence et de 3 à 4 % sur la survie globale mais cela reste insuffisant d'où les nombreux essais cliniques qui ont cherché à améliorer ces taux en essayant les traitements dose dense (on garde les mêmes doses avec des cycles de deux semaines en utilisant les facteurs de croissance) dont les résultats semblent prometteurs ou bien l'administration du paclitaxel de façon hebdomadaire : l'essai du E 1199 qui a comparé les deux taxanes paclitaxel et docetaxel et les deux façons d'administration toutes les trois semaines ou hebdomadaires et les résultats sont en faveur du bras séquentiel docetaxel toutes les trois semaines et le bras séquentiel hebdomadaire pour le paclitaxel.⁽⁴³⁾

IV.3 Toxicité de deux protocoles

IV.3.1 Toxicité hématologique

La principale toxicité hématologique pour les deux protocoles est la leucopénie de G I –II mais sans différence significative entre les deux protocoles, suivi de la neutropénie GI-II mais aussi sans différence significative suivi de l'anémie qui était bien tolérée, les toxicités G III - IV représentées surtout par la neutropénie répartie de façon équivalente pour les deux protocoles [AC :28,8 %-AC-P :29,9%) et sans différence significative, nous n'avons noté aucun cas de neutropénie fébrile pour les deux protocoles. Pour les études du CALGB 9344 et NSABP B 28 il y avait plus de neutropénie GIII-IV dans le bras AC que dans le bras AC-P [62 % vs 16%).

IV.3.2 Toxicité digestive

Les nausées et vomissements étaient les plus importantes surtout de Grade I-II, les grades III-IV étaient plus importants dans le bras AC-P que le bras AC mais sans différence significative, pour les diarrhées de G I-II il y avait plus de diarrhée dans le bras paclitaxel par rapport au bras AC avec une différence significative $p=0,001$, pour les stomatites G III-IV il y avait plus de stomatite dans le bras AC par rapport au bras AC-P mais pas de différence significative. Pour les essais du CALGB 9344 les toxicités digestives étaient beaucoup plus importantes dans le bras AC par rapport au bras AC-P

IV.3.3 Autres toxicités

Six pour cent de cas d'allergie peu sévère ont été retrouvés dans le bras AC-P par rapport à 2 % dans le bras AC, le même taux a été retrouvé dans l'essai du CALGB 9344.

Pour les neuropathies sensitives elles étaient plus fréquentes dans le bras AC-P par rapport au bras AC mais uniquement de Grade I-II ce qui a été retrouvé dans les deux essais du CALGB et du NSABP B-28 mais dans les grades III-IV[3 %], de même pour les myalgies qui étaient plus fréquentes dans le bras AC-P par rapport au bras AC.

Asthénie, anorexie et alopecie étaient fréquentes dans les mêmes taux et dans les deux bras.

IV.3.4 Toxicité cardiaque

Dans notre étude la toxicité cardiaque pour le bras AC était surtout de grade I [76,9 %] alors que pour le bras AC-P elle était de G I majoritairement et de G II chez 5,8 % et une seule patiente [1 %) a fait une insuffisance cardiaque sévère 6 mois après la fin de la chimiothérapie qui a entraîné la mort de celle-ci, le même taux de toxicité cardiaque a été retrouvé soit 1 % pour l'étude du CALGB 9344 et celle du NSABP B-28, nous n'avons retrouvé aucun cas de myelodysplasie ou de leucémie alors que dans les deux études Américaines plusieurs cas ont été retrouvés.

E. CONCLUSION

Le cancer du sein représente le premier cancer chez la femme du point de vue fréquence et mortalité. 80 % des patientes traitées au stade précoce vont présenter des métastases et ceci malgré les différents traitements qu'elles ont reçus donc il reste beaucoup d'efforts à faire :

- Pour mieux connaître la maladie du cancer du sein, qui a été décrite comme une maladie très **hétérogène** du point de vue clinique et moléculaire avec une évolution **imprévisible** (on peut raisonnablement concevoir que toutes les tumeurs ne sont pas également sensibles aux diverses chimiothérapies utilisées).
- Et mieux traiter ses patientes selon les différents facteurs pronostiques qu'elles présentent, en plus des facteurs classiques ils existent de nombreux facteurs en développement notamment les signatures génomiques qui sont des facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie (ONCOTYPE DX et MAMMAPRINT) qui seront très utiles pour la décision thérapeutique et ceci pour les patientes sans envahissement ganglionnaire.

La chimiothérapie adjuvante du cancer du sein diminue le risque de rechute et de décès. Les chimiothérapies modernes comprenant des anthracyclines sont plus efficaces que le CMF et diminuent le pourcentage absolu de mortalité à 5 ans de 3 % par rapport au CMF. Ce pourcentage est encore diminué grâce à l'addition des taxanes (5 % pour la survie sans rechute et 3 % pour la survie globale).

Ces progrès sont considérables mais ils sont néanmoins obtenus au prix d'une toxicité non négligeable pour les patientes et d'un coût élevé pour la société. D'où la nécessité de faire un choix judicieux des différentes drogues de chimiothérapie pour chaque patiente selon ses facteurs pronostiques.

Nous avons donc jugé utile à travers une étude prospective menée au service d'Oncologie médicale du CHU Tlemcen, d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, d'estimer l'efficacité du Paclitaxel en plus de l'AC et d'évaluer la toxicité des deux bras AC versus AC suivi de paclitaxel en séquentiel.

Il ressort de l'étude épidémiologique que l'âge de nos patientes est plus jeune de 10 ans par rapport aux patientes occidentales. Sur le plan des résultats thérapeutiques : le protocole AC suivi de Paclitaxel en séquentiel est plus efficace du point de vue survie sans récurrence avec une différence significative alors que pour la survie globale il n'y a pas de différence significative, avec une toxicité acceptable et gérable. La comparaison de nos résultats avec

ceux de la littérature étaient concordants sur la majorité des éléments étudiés. Donc le traitement des patientes avec le protocole AC suivi de Paclitaxel en séquentiel reste un choix thérapeutique raisonnable et intéressant pour nos patientes du point de vue efficacité et tolérance.

La prise en charge des patientes traitées pour cancer du sein doit être encore amélioré par l'établissement de réunion de concertation multidisciplinaire afin d'établir au préalable une stratégie thérapeutique et ceci dans le but d'assurer aux patientes le maximum de chance de survie notamment pour les sujets jeunes avec la meilleure qualité de vie possible.

La mise en place de référentiels propres à l'établissement ou vont être traités les patientes porteuses de cancer du sein selon les recommandations internationales afin d'uniformiser leurs prises en charge. et pourquoi pas un consensus a l'échelle nationale.

Des études coût-efficacité, et de qualité de vie s'avèrent indispensables afin de proposer les meilleures traitements possibles pour nos patientes, d'autant plus qu'avec la généralisation de l'utilisation des thérapies ciblées qui s'associent aux chimiothérapies le coût de la prise en charge s'élève de plus en plus pour la société.

F. BIBLIOGRAPHIE

1. **Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, et al.** SEER Cancer Statistics Review, 1975-2002. *National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002/, based on November 2004 SEER data submission, posted to the SEER.*
2. **K.Meguenni.al.** *Registre du cancer de Tlemcen.* Tlemcen : l'unité d'information sanitaire et biostatistiques du CHU Tedjini Damerdji de Tlemcen, 2012.
3. **L Mokhtari, N Midoun et col .** *Registre du cancer d'Oran, 13ème rapport, Mars 2006 (1996-2006).* . Mars 2006 (1996-2006). .
4. **Varley JM, Armour J, et al.** The Retinoblastome gene is frequently altered leading to loss of expression in primary breast tumors. *Oncogene 1989.* Vols. 4: 725-729.
5. **K.Bouزيد, et al.** *rapport du comite canceled.* 2009.
6. **(FNCLCC), Fédération nationale des centres de lutte contre la cancer.** *Cancers du sein infiltrants non métastatiques (2ème edition).* s.l. : John Libbey Eurotext, 2001.
7. Aspects Mammographiques du cancer du sein opere et traite au service d'oncologie médicale du CHU Tlemcen. .
8. **Ludivine Mercier-Vogel, Alexandre Bodmer, Magdalena Kohlik, Frédéric Couson.** Apport de l'IRM mammaire et du PET-CT dans le bilan initial du cancer du sein. *Rev Med Suisse 2010;6:1076-1080.* 2010, Vol. 6, 1076-1080.
9. *Bilan Préthérapeutique des Cancers du Sein. Brenand Comite Cancer2001 ; 145-156.* **M Durand F, Bonidon et al.** s.l. : Brenand Comite Cancer2001, 2001. 145-156..
10. **Freyer, PG.** *traitement des cancers.* lyon : s.n., 2008. 8.
11. **De La Rochefordière A., Asslain B., Campana F. et al.** Age prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet 1993 ;.* Vols. 341 : 1039-43.
12. **BA Gusterson, RD Gelber, et al.** Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *JCO . 1992,* Vols. Vol 10,, 1049-1056,.
13. **Olson JE, Neuberg D, Pandya KJ et al.** The role of radiotherapy in the management of operable locally advanced breast carcinoma. Results of a randomized trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. . *Cancer 1997 ;.* Vol. 79 :, 1138-49.
14. **Buchholz TA, Katz A, Strom EA et al.** Pathologic tumor size and lymph node status predict for different rates of locoregional recurrence after mastectomy for breast cancer patients treated with neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol Biol. Phys. 2002 ; .* Vol. 53 :, 880-8.
15. **Jager JJ, Volovics L, Schouten LJ et al.** Locoreigonal recurrences after mastectomy in breast cancer: prognostic factors and implications for postoperative irradiation. *Radiother. Oncol. 1999 ;.* Vol. 50 :, 267-5.

16. **(EBCTG)., Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group.** Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (EBCTG). Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer. An overview of the randomised trials. . *The Lancet* 2000 ; . Vol. 355 ;, 1757-70.
17. **Recht A, Gray R, Davidson NE et al.** Locoregional failure ten years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without irradiation: experience of Eastern Cooperative Oncology Group. *Recht A, Gray R, Davidson NE et al. Locoregional failure ten years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without irradiation. J. Clin. Oncol.* 1999 ; . Vol. 17 ;, 1689-700.
18. **Hoebbers FJP, Berger JH, Hart AAM et al.** Primary axillary radiotherapy as axillary treatment in breast-conserving therapy for patients with breast carcinoma and clinically negative axillary lymph nodes. . *Cancer* 2000 ;. Vols. 88 : 1633-42.
19. **Galper S, Recht A, Silver B et al.** Is irradiation adequate treatment to the axilla for patients with limited axillary surgery ? Implications for treatment after a positive sentinel node biopsy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000 ;. Vol. 48 : , 125-132.
20. **Davidson., N.** Combined endocrine therapy for breast cancer: new life for an old idea. . *J Natl Cancer Inst* 2000. Vols. (92): 859-870.
21. **Colonna, J.M Ferrero. M.Namer. JM Andrieu & P.** *Cancer du sein. Cancers: évaluation, traitement et surveillance.* . Paris : ESTEM, 1997.
22. **Alba, et al. SABCS.** 2005.
23. **Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD et al.** Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. . *Ann Oncol* 2007. Vol. 18:, 1133-44.
24. **Parton M, Smith IE.** Controversies in the management of patients with breast cancer: adjuvant endocrine therapy in premenopausal women. . *J Clin Oncol* 2008. Vols. 26(5):745-52.
25. **group., LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview.** Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trial. *Lancet* 2007;369:1711-23. *Lancet* 2007;. Vol. 369, 1711-23.
26. **Cuzick J, Sestak I, Baum M et al.** Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. . *Lancet Oncol* 2010. Vol. 11(12);, 1135-41.
27. <http://ticem.sante.univ-nantes.fr/ressources/1338.pdf>.
28. **(FNCLCC), Fédération nationale des centres de lutte contre la cancer.** *Cancers du sein infiltrants non métastatiques (2ème édition.* John libbey eurotext. 2001.
29. <http://www.keepandshare.com/doc/2097765/pharmacologie-phm-3510-2008-pdf-july-24-2010->.
30. **M, CAMPONE, et al.** Vinflunine : a new active drug for second-line treatment of advanced breast cancer. Results of a phase II and pharmacokinetic study in patients

- progressing after first-line anthracycline/ taxane-based chemotherapy. *British journal of cancer* . 200, Vols. vol. 95, , no9, pp. 1161-1166.
31. **Rowinsky EK, Donehower RC, Jones RJ, Tucker RW.** Microtubule changes and cytotoxicity in leukemic cell lines treated with Taxol. . *Cancer Res* . 1998, 48 : 4093-100.
32. **Zhan Z, Kang YK, Regis J, Shives B, Bryant G, Wilson W, et al.** Taxol resistance : in vitro and in vivo studies in breast cancer and lymphoma. *Proc Am Assoc Cancer Res* . 1993, 34 : abstract 1281.
33. **Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al.** Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for Metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* . 2001, 344: 783-92.
34. **N.Spector. W.Xia, et col.** Study of the biologic effects of lapatinib, a reversible inhibitor of ErB1 and ErB2 tyrosine kinases, on tumor growth and survival pathways in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 23: . 2005, 23: 2502- 12.
35. **AD., Seidman.** Monotherapy options in the management of metastatic breast cancer. . *Semin Oncol*. 2003, 30 (2 suppl 3): 6-10.
36. **Fisher B., Carbone P., Economou S.G., et al.** Phenylalanine mustard (L- PAM) in the management of primary breast cancer : a report of early findings. *N. Engl. J. Med.* 1975, 292 : 117.
37. **Van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L.** Van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer : results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. *J Clin Oncol* 20. *J Clin Oncol* . 2001, Vol. 19, (22) : 4224-37.
38. **Ragaz J, Manji M, Plenderleith IH, et al. Impact of the residual disease in stage III breast cancer patients treated with preoperative (neoadjuvant) chemotherapy, radiotherapy and mastectomy. The 10-year analysis of the British Columbia study. Proceedings.** Ragaz J, Manji M, Plenderleith IH, et al. Impact of the residual disease in stage III breast cancer patients treated with preoperative (neoadjuvant) chemotherapy, radiotherapy and mastectomy. The 10-year analysis of the British Columbia study. Proceedings. *proceeding ASCO* ;. 1994, 13;88.
39. **Powles TJ, Hickish TF, Makris A, Ashley SE, O'Brien ME, Tidy VA et al.** Randomized trial of chemoendocrine therapy started before or after surgery for treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1995 . 1995, Vol. 13, (3) : 547-52.
40. **Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP.** Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Nat Cancer Ins.* 2005, Vol. 97, :188-94.
41. **Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ.** Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg* . 2007, 94:1189-200.
42. **S.E.Minton. R.Garcia. T.Bowman, et col. .** A phase II neoadjuvant trials of sequential doxorubicin and docetaxel for the treatment of stage III breast cancer. *Breast 9 cancer Res Treat* :. 2001, Vol. 69, : 300 Abstract 514.

43. **Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, Wolff AC, Sledge GW, Jr., Wood WC, Davidson NE.** Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008, . Vol. 358:, 1663-1671.
44. **Poole C, Hiller L, Howard H, Dunn J, Canney P, Wardley A, Kennedy M, Coleman R, Leonard R, Earl H.** tAnGo trial collaborators. tAnGo: a randomized phase III trial of gemcitabine (gem) in paclitaxel-containing, epirubicin/cyclophosphamide-based, adjuvant chemotherapy (CT) for women with early stage breast cancer (EBC) [abstract]. . *J Clin Oncol* 2008,. Vol. 26(suppl):, :506.
45. **Swain SM, Jeong J-H, Geyer CE, Costantino JP, Pajon ER, Fehrenbacher L, Atkins JN, Polikoff J, Vogel VG, Erban JK, Livingston RB, Perez EA, Mamounas EP, Ganz PA, Land SR, Wolmark .** NSABP B-30: definitive analysis of patient outcome from a randomized trial evaluating different schedules and combinations of adjuvant therapy containing doxorubicin, docetaxel and cyclophosphamide in women with operable, node-positive breast cancer [abstract]. *In 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium: 2008. San Antonio, TX; 2008:75.*
46. **Eiermann W, Pienkowski T, Crown J, Chap L, Pawlicki M, Martin M, Saleh M, Sehdev S, Provencher L, Von Minckwitz G, Semiglazov V, Slamon D, Tabah-Fisch I, Buyse M, Riva A, Taupin H, Sauter G, Mackey J.** BCIRG 005 main efficacy analysis: a phase III randomized trial comparing docetaxel in combination with doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) versus doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC->T) in women with Her-2/neu negative axillary lymph nodes. *In 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium: 2008. San Antonio, TX. Vol. 2008:77.*
47. **Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al.** Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005 ; . Vol. 353 ; , 1673-84. .
48. **Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al.** Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011. Vol. 29 : , 3366-73. .
49. **Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al.** Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. . *N Engl J Med* 2005 ; . Vol. 353 : , 1659-72. .
50. **Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al.** Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006 . Vol. 354 : , 809-20. .
51. **Spielmann M, Roche H, Delozier T, et al.** Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. . *J Clin Oncol* 2009 ; . Vol. 27 ; , 6129-34. .
52. **Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al.** Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011 . Vols. 365 : 1273-83. , 1273-83. .
53. **Hryniuk WM, Figueredo A, Goodyear M.** Application of dose intensity to problems in chemotherapy of breast and colorectal cancer. . *Semin Oncol* 1987 ; . Vol. 14 (suppl. 4) , : 3-11.

54. **K.Bouzid.** *enquete national du comite cancer* . ALGER : s.n., 2005.
55. *Epidémiologie des cancers du sein. Données françaises. Nouvelles techniques, nouvelles thérapeutiques, nouvelles stratégies. XXVème Journées Nationales de la Société Française de Sénologie et de pathologie mammaire.* . **Estève.J.** Nice : s.n., 17-19 Septembre 2003. Vols. Nice 17-19 Septembre 2003.
56. **(SEER),, Surveillance Epidemiology and End Results.** 2000-2003.
57. **Conroy, T.** *Question ECN no 159-Tumeurs du sein* . 2005.
58. **Marc Espie, et Andre Gorins.** *Le sein.* Paris : ESKA, 1995. 2-86911-239-4.
59. **ALAIN Rouesse, Jacques Kerbat, Pierre Fumoleau, Pierre BREMOND.** *cancer du sein 20 ans de progres de l'epidemiologie au traitement tome 1.* s.l. : publication medicales internationales, 1993.
60. **Layde PM, Webster LA, Baughman AL et al.** the independent association of parity, age at first full term pregnancy and duration of breast feeding with the risk of breast cancer. Cancer and steroid hormone study group. *J clin epidemiol* 1989. Vols. 42: 963-73., 963-73.
61. **Russo J, Hu YF, Yang X, Russo IH.** *developmental cellular, and molecular basis of human breast cancer. Jnatl cancer inst monogr 2000 and 17-37.* developmental cellular, and molecular basis of human breast cancer. . *Jnatl cancer inst monogr 2000.* Vols. 17-37.
62. **Collaborative group on hormonal factors in breast, cancer.** Breast cancer and hormonal replacement therapy : collaborative reanalysis of individual data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *the lancet.* 1997, 350:1047-59.
63. **Key TJ, Verkasalo PK, Bank SE.** Epidemiology of breast cancer. . *Lancet oncol* 2001. Vols. 2 133-40.
64. **Layde PM, Webster LA, Baughman AL et al.** .the independent association of parity, age at first full term pregnancy and duration of breast feeding with the risk of breast cancer. Cancer and steroid hormone study group. . *J clin epidemiol* 1989. Vols. 42: 963-73.
65. **Mathelin.B.Gairad, C.** Examen clinique du cancer du sein. *Encyclopédie Médicale et chirurgicale.* 1997., 865. C10. 11P.
66. **Brooks RJ, Jones SE, et al.** rove outcome with early treatment in adjuvant breast cancer. *proc Am Soc of clini oncol.* 1983, Vol. 2, ca 31.
67. **D.E.Heusson., C.L.Carter. C. Allen.** Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases. *Cancer.* 1989, Vol. 63 (1):, 181-7.
68. **Nemoto T., Vana J., Bedwani R.N. et al.** Management and survival of female breast cancer : results of a national survey by the American College of Surgeons. . *Cancer* 1980 . Vol. 45 : , 2917-24.
69. **Vinh-Hung V, Burzykowski T, Cserni G, Voordeckers M, Van de Steene J, Storme G.** Functional form of the effect of the numbers of axillary nodes on survival in early breast cancer. *Int J Oncol* 2003 . 2003 , Vol. 22 : , 697-704.

70. **J.G., Azzopardi.** *Problems in breast pathology.* In : *Major problems in pathology.* WB Saunders ed. London 1979;. London : WB Saunders ed. London 1979; 2 : 2., 1979;. Vol. 2 : 2.
71. **Contesso G., Bertin S., Mathieu M.C. et coll.** Anatomie pathologique des cancers mammaires. *Encycl Med Chir 1991 ; 865 (B 10) : 1-17.* Vols. 865 (B 10) : 1-17.
72. **Contesso G., Mouriessse H., Friedman S. et al.** The importance of histologic grade in long-term prognosis of breast cancer : a study of 1 010 patients, uniformly treated at the Institut Gustave-Roussy. *J Clin Oncol 1987 ;.* Vols. 5 (9) : 1378-86.
73. **Koscielny S., Tubiana M., Lê M.G. et al.** Breast cancer : relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer 1984 .* Vol. 49 :, 709-15.
74. **Sorlie, et al.** Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *PNAS September 11, 2001 .* Vols. 98 no. 19 10869-10874.
75. **(EBCTCG), Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.** Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet.* 2005, Vols. 366, 9503, , 2087 - 2106.
76. **(EBCTCG), Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.** Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet.* 2005, Vols. Volume 365, , Issue 9472, Pages 1687 - 1717, .
77. **Nabholtz JM, Gelmon K, Bontenbal M, Spielmann M, Catimel G, Conte P, et al.** Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1996, 14 : 1858-67.
78. **I. Craig Henderson, Donald A. Berry, George D. Demetri, Constance T. Cirrincione, Lori J. Goldstein, Silvana Martino.** Improved Outcomes From Adding Sequential Paclitaxel but Not From Escalating Doxorubicin Dose in an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Patients With Node-Positive Primary Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology, Vol 21, No 6 (March 15), 2003: pp 976-983.* 2003, Vols. Vol 21, No 6 (March 15), 2003: pp 976-983, No 6 pp 976-983.
79. **E P. Mamounas, John Bryant, Barry Lembersky, Louis Fehrenbacher, Scot M. Sedlacek.** Paclitaxel After Doxorubicin Plus Cyclophosphamide As Adjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer: Results From NSABP B-28. *JCO.* 2005, 1 6 :3686-3696.
80. **Burnell M, Levine M, Chapman JA, et al.** A randomized trial of CEF versus dose dense EC followed by paclitaxel versus AC followed by paclitaxel in women with node positive or high risk node negative breast cancer, NCIC CTG MA.21: Results of an interim analysis. *Program and abstracts of the 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, Texas.* December 14-17, 2006;, Vol. Abstract 53.
81. **De Laurentiis M, Canello G, D'Agostino D, Giuliano M, Giordano A, Montagna E, Lauria R, Forestieri V, Esposito A, Silvestro L, Pennacchio R, Criscitiello C, Montanino**

- A, Limite G, Bianco AR, DePlacido S.** Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008, . Vol. 26:, 44-53.
82. **GROUP., EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE.** Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. *The Lancet*. 1992, Vol. Volume 339, Issue 8784, Pages 1 - 15,.
83. **Berry DA, Cirrincione C, Henderson IC, Citron ML, Budman DR, Goldstein LJ, et al.** Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 2006 . Vols. 295 :1658-67.
84. **Pritchard KI, Messersmith H, Elavathil L, Trudeau M, O'Malley F, Dhesy-Thind B.** HER-2 and topoisomerase II as predictors of response to chemotherapy. *J Clin Oncol* . 2008, Vol. 26: , 736-44.
85. **Press MF, Sauter G, Bernstein L, Villalobos IE, Mirlacher M, Zhou JY, et al.** Diagnostic evaluation of HER-2 as a molecular target : an assessment of accuracy and reproducibility of laboratory testing in large, prospective, randomized clinical trials. *Clin Cancer Res* 2005 . Vol. 11 , 6598-607.
86. **Hayes DF, Thor AD, Dressler LG, Weaver D, Edgerton S, Cowan D, et al.** HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2007. Vol. 357 :, 1496-506.
87. **Albain K, Barlow W, O'Malley F, et al.** Concurrent (CAFT) versus sequential (CAF-T) chemohormonal therapy (cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil, tam) versus T alone for postmenopausal , node-positive, estrogen (ER) and/or progesterone (PgR) receptor positive breast cancer mature outcom. [Abstract] *Breast Cancer Res Treat* . 2004, Vols. 88 (Suppl 1): A-37, , : A-37, 2004.
88. **J.Nabholtz, T.Pienkoski. J.Mackey et col.** Phase III trial comparing TAC(Docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5 fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer patients interim analysis of BCIRG 0001 study. *proc am soc clin oncol*. 2002, Vol. 21, 36 A abstract 141.
89. **I.C.Smith. E.Thomas. S.D.Heys. A.W.Hutcheon, etcol.** Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer significantly enhanced response with docetaxel. *Journal of clinical oncology* 2002: . Vol. v20 , n°6: pp. 1456-66.
90. **Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, et al.:** Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: Preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res* . *Clin Cancer Res* 8:1073-1079, 2002. 2002, Vol. 8:, 1073-1079, .
91. **Shulman LN, Cirrincione C, Berry DA, Becker HP, et al .** Four vs 6 Cycles of Doxorubicin and Cyclophosphamide (AC) or Paclitaxel (T) as Adjuvant Therapy for Breast Cancer in Women with 0-3 Positive Axillary Nodes: CALGB 40101 – A 2x2 Factorial Phase III Trial: First Results Comparing 4 vs 6 Cycles of Therapy. *SABC San antonio Texas*. 2010, abstract s6-3.

92. **C.I.Henderson, D.A.Berry,G.D.Demetri.** Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node positive primary breast cancer. *Journal of Clinical Oncolog.* 2003, Vol. 21, 976-83.
93. **Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, et al.** Multicenter, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for node positive breast cancer comparing 6 cycles of FEC90 versus 4 cycles of FEC90 followed by 8 weekly paclitaxel administrations: Interim efficacy analysis of GEICAM 9906 Trial. *Breast Cancer Res Treat* 94:39, 2005 (suppl; abstr 39). 2005, Vol. 94, :39,(suppl; abstr 39).
94. **Fountzilias G, Skarlos D, Dafni U, et al.:** Postoperative dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, followed by CMF with or without paclitaxel, in patients with high-risk operable breast cancer: A randomized phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann On . Ann oncol .* Vol. 16:, 1762-1771, 2005.
95. **Ferlay, Jacques.** Estimates of worldwide burden of cancer in 2008. *international journal of cancer* 127. 2010, pp. 2893–2917.
96. **m.Hamdi cherif, n Sekfali.** *Donnees d'incidence et de survie du registre du cancer de setif 1990-1997.* 1997.
97. **institut national de la sante publique.** *registres des tumeurs Alger.* 2004.
98. **k, Meguenni.** *les donnees du registre des cancers de la wilaya de tlemcen frequence et incidence des cancers.* 1999-2001.
99. **K.Meguenni.** *rapport annuel du registre du cancer de Tlemcen.* 2003.
100. **PETO. EBCTG, Early breast cancer trialist's collaborative group.** *Systemic treatment of early breast cancer by hormonal cytotoxic or immunotherapy.* 2005.
101. **Cancer, International Agency for Research on.** <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>. 2008.
102. **Ahmedin Jemal, DVM, and Freddie Bray, Melissa M. , Jacques Ferlay,.** Global Cancer Statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* WILEY, 2011, Vol. VOLUME 61 , NUMBER 2 _ MARCH/APRIL 2011.
103. *Épidémiologie des cancers du sein en Afrique du nord* 32es Journées de la SFSPM, Strasbourg, novembre 2010. **Y. Belkacémi, H. Boussen, M. Hamdi-Cherif, A. Benider, H. Errihani, H. Mrabti, K. Bouzid, A. Bensalem, S. Fettouki, M. Ben Abdalah, L. Abid, J. Gligorov.** Strasbourg : s.n., 2010.
104. **Tokunaga M., Norman J.,Asano M.et al.** malignant breast tumors among atomic bomb survivors,. *J .nalt.cancer inst.* 1979, Vol. 62, 1347-59.
105. **Miller.a.b, Howe.G.R,Sherman.G.J et al.** Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examination in patients being treated for tuberculosis. *N.Engl.J.Med.* 1989, 321 1285-1289.
106. **Morere.JF.Penault-Illorca.F.Aapro.MS and Salmon.R.** *le cancer du sein.* Saint etienne : springer, 2007. 978-2-287-36071-8.

107. **Jatoi, Ismail.** Breastcancerscreening. *The American Journal of Surgery*. ELSEVIER, 1997, Vols. Volume 177, Issue 6, June 1999, Pages 518–524, issue 6.
108. **Islam SR, Aziz SM.** Mammography is the Most Effective Method of Breast Cancer Screening. *Mymensingh Med J. 2012 Apr;21(2):*. 2012, 21(2):366-71.
109. **David B. Thomas, Dao Li Gao, Roberta M. Ray, Wen Wan Wang, Charlene J. Allison, Fan Liang Chen, Peggy Porter, Yong Wei Hu, Guan Lin Zhao, Lei Da Pan, Wenjin Li, Chunyuan Wu, Zakia Coriaty, Ilonka Evans, Ming Gang Lin, Helge Stalsberg and Steven G. Self.** Randomized Trial of Breast Self-Examination in Shanghai: Final Results. *journal of national cancer institute*. oxford journals, 2002, Vols. Volume 94, Issue 19Pp. 1445-1457., Issue 19Pp. 1445-1457.
110. **Ellman R, et al.** Breast self-examination programs in the trail of early detection of breast caner: ten year findings. *british journal of cancer* . 1993.
111. http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/mammographie.html.
112. **Kolb TM, Lichy J , Newhouse JH .** Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *radiology*. 2002, 225,165-175.
113. **Kriege M, Brekelmans CT , Boetes C , Besnard PE , Zonderland HM , Obdeijn IM , Manoliu RA , Kok T , Peterse H , Tilanus-Linthorst MM , Muller SH , Meijer S , Oosterwijk JC , Beex LV , Tollenaar RA , de Koning HJ , Rutgers EJ , Klijn JG and Resonan, Magnetic.** Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *NJEM*. 2004, 351(5):427-37.
114. *Breast Biopsy: A Pathologist's Perspective on Biopsy Acquisition Techniques and Devices with Mammographic–Pathologic correlation.* **ROBERT.W.RODGERS.** s.l. : Semin Breast Dis 8:127-137 © 2005 Elsevier, 2005. 8:127-137.
115. <http://anapath.unice.fr/sitelocal/disciplines/niveaudiscipline/anapath/lecon14/leconimprim.pdf>.
116. **Tavassoli F.A, Devilee P.** *WHO. Pathology and genetics. Tumors of the breast and femal genital organs.* s.l. : Ed. Fattaneh A. , 2003.
117. **Simpson JF, Gray R, Dressler LG, Cobau CD, Falkson CI, Gilchrist KW, Pandya KJ, Page DL, Robert NJ.** Prognostic value of histologic grade and proliferative activity in axillary node-positive breastcancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Companion Study, EST 4189. *J Clin Oncol.* 2000 May;18(10):2059-69. ASCO, 2000 may, Vol. 18(10), 2059-69.
118. http://www-sop.inria.fr/epidaure/personnel/Pierre-Yves.Bondiau/e-cancerologie/DU/cours/02_anatomopathologie/lecture_commente_ap.pdf.
119. **Emad A Rakha, Jorge S Reis-Filho, Frederick Baehner, David J Dabbs, Thomas Decker, Vincenzo Eusebi, Stephen B Fox, Shu Ichihar, Jocelyne Jacquemier, Sunil R Lakhani, José Palacios, Andrea L Richardson, Stuart J Schnitt, Fernando C Schmit.** Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Research.* biomed central, 2010, Vol. 12, issue 4.

120. **J. P. Brettes, C. Mathelin, B. Gairard, J. P. Bellocq.** *Cancer du sein* . 2007.
121. **Marianne Briffod, Viviane Le Doussal, Frédérique Spyrtos.** Immunohistochemical determination of hormonal receptors on cell-blocks from fine-needle cytopunctures of breast carcinoma. *bulletin du cancer*. John Libbey Eurotext, 2001, Vol. 88 , 10;1028-35.
122. **J, Goussard.** Bases biochimiques de la détection des récepteurs d'œstrogène et de la progestérone des tumeurs mammaires par immunohistochimie. *Ann Pathol* . 1996, Vol. 16 , N° 2, 91-96 .
123. **RA, Walker.** Immunohistochemical markers as predictive tools for breast cancer. *Journal of clinical pathology* 2008; 61: 689-696 . 2008, 61: 689-696 .
124. **Dansereau S, Ferron D.** La thérapie ciblée en oncologie et la pointe de l'Iceberg. Première partie : le récepteur épidermique humain HER/ErbB. *Pharmactuel* . Mai-Juin-Juillet 2006 , Vol. Vol. 39 , N° 3 ; p 135-43 .
125. **M, Fiche.** Fluorescence in situ hybridisation (FISH) : current developments and prospects in pathology. *Ann pathology*. 2001 Oct; , Vol. 21, (5): 383-5 .
126. **Pierga JY, Leroyer A, Vielh P, Mosseri V, Chevillard S, Magdelénat H.** Long term prognostic value of growth fraction determination by Ki-67 immunostaining in primary operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1996 ; 37 : 57-64. 1996, Vol. 37, 57-64.
127. **Veronese S, Gambacorta M, Gottardi O, Scanzi F, Ferrari M, Lampertico P.** Proliferation index as a prognostic marker in breast cancer. *Cancer* 1993 ; 71 : 3926-31. . 1993, Vol. 71 , 3926-31. .
128. **Haffty BG, Yang Q, Reiss M, Kearney T, Higgins SA, Weidhaas J, et al.** Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5652–7. *J Clin Onco*. 2006, 24:5652–7.
129. **Gusterson BA, Ross DT, Heath VJ et al.** Basal cytokeratins and their relationship Basal cytokeratins and their relationship. *Breast Cancer Res*. 2005, Vol. 7(4), (4):143-8.
130. **Livasy CA, Karaca G, Nanda R et al.** Phenotypic evaluation of the basal-like Phenotypic evaluation of the basal-like. *Mod Pathol* 2006;19(2):264-71. 2006, Vol. 19, (2):264-71.
131. **Matos I, Dufloth R, Alvarenga M et al.** P63, cytokeratin 5, and P-cadherin: three molecular markers to distinguish basal phenotype in breast carcinomas. *Virchows Arch* 2005;447(4):688-94. 2005, Vol. 447, (4):688-94.
132. **Contesso G, Bertin F et al.** Anathomopathologie des cancers du sein, Editon Technique-EMC Gyne, 865B10,1991. Editon Technique-EMC Gyne, 865B10,1991. 1991.
133. **Pigott J, Nicholes R, et al.** Metastases To The Upper Levels Of The Axillary Nods In Carcinome Of The Breast Cancer and its implication for nodal sampling procedures, . *Surg Gynec Obst*. 1984, Vol. 158:, 158, 255-9.
134. **S.Urzan, R.Gaudet.** cancers du sein. *la revue du praticien*. 1998, Vol. 48, 48,787-95.
135. **Andrew Smith, Biao Chen, Alan Semine.** Minimizing Dose in Digital Mammography Tungsten x-ray tubes with rhodium and silver filters optimize image quality.

136. **Weinreb JC, Newstead G.** MR imaging of the breast . *Radiology* . 1995, Vol. 96, (3):593-610.
137. **Leconte I, et al.** Mammography and subsequent whole-breast sanography of non palpable breast cancer: The Importance of radiologic breast density . *The IAJR 2003*; . 2003; , 180:1675-9.
138. **Lee JM, et al.** MRI before reexcision surgery in patients with breast cancer. *AJR* . 2004, Vol. 182, 473-80.
139. **Conroy.T.** Question ECN no 159-Tumeurs du sein 2005.
140. **Sneige, N. (1993), Fine-needle aspiration of the breast: A review of 1,995 cases with emphasis on diagnostic pitfalls. Diagn. Cytopathol., 9: 106–112. doi: 10.1002/dc.2840090122.** Fine-needle aspiration of the breast: A review of 1,995 cases with emphasis on diagnostic pitfalls. *Diagn. Cytopathol.*, 9: 106–112. doi: 10.1002/dc.2840090122. *Diagn. Cytopathol.* 1993, Vol. 9: , 106–112. doi: 10.1002/dc.2840090122.
141. **BURBANK F, PARKER SH, FORGATY TJ.** Stereotactic breast biopsy : improved tissue harvesting with the mammotome. *Am Surg 1996* . 1996 , Vol. 62, 343-347.
142. **F, BURBANK.** Stereotactic breast biopsy: comparison of 14- and 11-gauge Mammotome probe performance and complication rates. *Am Surg* . nov 1997, Vol. 63, (11):988-95.
143. **Christian Nezelof, Geneviève Contesso, Jean-Marc Guinebretière., Ernest Besnier (1831-1909) : l'inventeur de la biopsie. bulletin du cancer Editoriaux.** 2001, Vol. Volume 88, Numéro 8, 719-23, .
144. *Le mammotome : place dans la prise en charge des lésions infra-cliniques du sein. S. Uzan, F Scetbon , S. Sananes , M. Antoine , Chopier J et S. Uzan.* 2000.
145. **Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI,et al.** Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 3628-36. *J Clin Oncol* . 2002, Vol. 20 , 3628-36.
146. **Bourguet P, Hitzel A, Houvenaeghel G, Vinatier D, Bosquet L, Bonichon F, et al.** Bulletin de synthèse de veille 2005. Recommandations pour la pratique clinique : utilisation de la TEP-FDG dans les cancers du sein, de l’ovaire et de l’utérus. *Bull Cancer 2006* . 2006, Vol. 93 , 385-90.
147. **Flanagan FL, Dehdashti F, Siegel BA.** PET in breast cancer. *Semin Nucl Med* . 1998, Vol. 28, 290-302.
148. **Carkaci S, Macapinlac HA, Cristofanilli M, Mawlawi O, Rohren E, Gonzalez Angulo AM, et al.** Retrospective Study of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of inflammatory breast cancer: preliminary data. *J Nucl Med* . 2009, Vol. 50 , 231-8.
149. **Groheux D, Moretti JL, Baillet G, Espie M, Giacchetti S, Hindié E et al.** Effect of (18)F-FDG PET/CT imaging in patients with clinical stage II and III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 2008, Vol. 71 , 695-704.

150. **Yang WT, Le-Petross HT, Macapinlac H, Carkaci S, Gonzalez Angulo AM, Dawood S, et al.** Inflammatory breast cancer: PET/CT., Inflammatory breast cancer: PET/CT,MRI, mammography, and sonography findings. *Breast Cancer Res Treat.* 2008, Vol. 109, 417-26.
151. **Piperkova E, Raphael B, Altinyay ME, Castellon I, Libes R, Sandella N, et al.** Impact of PET/CT in comparison with same day contrast enhanced CT in breast cancer management. *Clin Nucl. Clin Nucl Med .* 2007, Vol. 32, 429-34.
152. **Abe K, Sasaki M, Kuwabara Y, Koga H, Baba S, Hayashi K, et al.** Comparison of 18FDG-PET with 99mTc-HMDP scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with breast cancer. *Ann Nucl Med.* 2005, Vol. 19 , 573-9.
153. **H., Schirrmeyer.** Detection of bone metastases in breast by positron emission tomography. *Radiol Clin North Am .* 2007, Vol. 45, 669-76.
154. **Tatsumi M, Cohade C, Mourtzikos KA, Fishman EK, Wahl RL.** Initial experience with FDG-PET/CT in the evaluation of breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging .* 2006, Vol. 33 , 254-62.
155. **D., Townsend.** Dual-modality-imaging: combining anatomy and function. *J Nucl Med .* 2008, Vol. 49 , 938-55.
156. **D. Groheux, J.-L. Moretti,, S. Giacchetti.** Différents rôles de la TEP-TDM en sénologie: mise au point. *Bull Cancer .* John Libbey Eurotext, 2009, Vol. 96, 11;10531070-.
157. <http://www.sfcp-cancer.com/place-du-pet-scan-402.html>.
158. Classification de l'union internationale de lutte contre le cancer, définie par l'american joint comité on cancer Staging System (6ème édition). 6ème Edition, 2003, 145-156.
159. **Carkaci S, Macapinlac HA, Cristofanilli M, Mawlawi O, RohrenE, Gonzalez Angulo AM, et al.** Retrospective Study of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of inflammatory breast cancer: preliminary data. *J Nucl Med.* 2009, Vol. 50, 231-8.
160. **Martin, Pierre Marie.** *Cancer du sein 20 ans de progrès.* . paris : s.n., Pierre Marie Martin.Cancer du sein 20 ans de progrès. Tome 1; 1993. .
161. **Seshardri R, Firgaira FA, et al.** Clinical significance of HER-2 oncogene amplification in primary breast cancer. *J Clin Oncol 1993.* Vol. 11: , 1936-1942.
162. **Tsuda H, Hirohashi S, et al.** Correlations between histologic grade of malignancy and copy number of c-erbB-2 gene in breast carcinoma.Aretrospective analysis of 176 cases. *Cancer 1990.* Vols. 65:1794-1800.
163. **Slamon, et col.** Human breast cancer: Corrélation of relapse and survival with amplification of HER: Oncogene. *Science 1987.* Vols. 235:177-182.
164. **Allred DC, Clark G, et al .** Overexpression of HER-2 and its relation ship with other prognostic factors change during the progression of in situ to invasive cancer. *Hum Pathol 1992;.* Vols. 23:974-979.
165. **Mazars R, Spinardil, Bencheikh M, et al.** P53 Mutations occurs in aggressive breast cancer. . *Cancer Res 1992; .* Vols. 52: 3918-3923.

166. **Hall JM, Lee MK, et al.** Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. . *Science* 1990;. Vols. 250:1684-1689.
167. **Wooster R, et al.** Localization chromosome 13q12-13. . *Science* 1994;. Vols. 265: 2088-2090.
168. **R., Nowark.** Discovery of AT gene sparks biomedical research bonauza; . *Science* 1995. Vols. 268: 1700-1701.
169. **E., Cabarrot.** Histoire naturelle du cancer du sein. .*EMC Gynéco*, 865-A-10, 2000, 17p. 2000, Vols. 865-A-10, 2000, 17p.
170. **Cabarrot.E.** Histoire naturelle du cancer du sein. .*EMC Gynéco*,. 2000, Vols. 865-A-10,, 2000, 17p.
171. **B.Fisher. M.Bauer, et col.** Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer: An NSABP Update:. *Cancer* 1983. Vol. (52), 1551-57.
172. **Arnould L, et al.** Agreement between chromogenic in situ hybridisation (CISH) and FISH in the determination of HER2 status in breast cancer. *Br j Cancer*. 2003; 88 (10): 1587-91. 2003; 88 (10): 1587-91., Vol. 88, (10): 1587-91.
173. **Balaton AJ, et al.** Recommandations pour l'évaluation immunohistochimique des récepteurs hormonaux sur coupes en paraffine dans les carcinomes mammaires. Mise à jour 1999. *Annales de Pathologie*, Vol 19, N° 4 - août 1999, p. 336. aout1999, Vols. Vol 19,, N° 4 - p. 336.
174. **K.MEGUENNI, ET col.** *RAPPORT ANNUEL DU REGISTRE DU CANCER DE TLEMCEEN*. 2002.
175. **Penault-Llorca F, et al.** L'évaluation immunohistochimique du statut HER2 dans les carcinomes mammairesinfiltrants : mise au point du protocole technique et de la lecture des résultats : recommandation. *Annales de pathologie*. N° 2-Avril 2002, Vol. Vol 22, N° 2 ; 150-157.
176. **Saez A, et al.** HER-2 gene amplification by chromogenic in situ hybridisation (CISH) compared with fluorescence in situ hybridisation (FISH) in breast cancer-A study of two hundred cases. *The breast*. August 2006, Vol. Vol 15;, Issue 4, p 519-527.
177. **Sporn, MB.** Peptide growth factor are multifunctional. *nature* 1988;. Vol. 332:217.
178. **Sherri Mann MD, et al.** Estrogen receptor beta expression in invasive breast cancer. *human pathology*. 2001 january, Vol. Vol 32; Issue 1; January 2001. 51506, Issue 1; 51506.
179. **Slamon D. J., et al.** Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of theHER-2/neu oncogene. *Science* 235 (1987), pp. 177-182. 1987, Vol. 235, pp. 177-182.
180. **Zindan A, et al.** Oestrogen and progesterone assessment in core biopsy specimens of breast carcinoma. *Journal of Clinical Pathology*. 1997, 50:27-29.
181. **Rosen P.P., Groshen S., Kinne D.W., Norton L.** Factors influencing progno-sis in node-negative breast carcinoma : analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993 ;. Vol. 11 (11) :, 2090-100.

182. **Lauren Hammock, et al.** Strong HER-2/neu protein overexpression by immunohistochemistry often does not predict oncogen amplification by fluorescence in situ hybridization. *Human pathology*. October 2003, Vols. Vol 34,, Issue 10, pp. 1043-1047.
183. **Baker, L.** Breast Cancer Detection Demonstration Project: Five year summary report. *CA CANCER*. 1982, 32:196-229.
184. **International Agency for Research, on cancer . World Health Organization** *Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs*. Lyon : s.n., 2003.
185. **ANAES. Service Recommandation et Références, Professionnelles.** *Conduite à tenir diagnostique devant une image mammographie infraclinique anormale*. 1998. 15-20.
186. **Fisher B., Redmond C., Fisher E.R., Caplan R.** Relative work of estrogen orprogesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indi-cators of prognosis in node negative breast cancer patients : findings from theNational Surgical Adjuvant Breast and bowel Project protocol B-06. . *J ClinOncol 1988* ; . Vol. 6 (7) : , 1076-87.
187. **McGuire W.L., Clark G.M.** Prognostic factors for recurrence and survival inaxillary node-negative breast cancer. . *J Steroid Biochem 1989* ; . Vols. 34 (1-6) : , 145-8.
188. **Group., Early Breast Cancer Trialists' Collaborative.** Polychemotherapyfor early breast cancer : an overview of the randomized trials. *Lancet 1998* ;. Vol. 352 : , 930-42.
189. **Treilleux I, Brémond A.** pronostic des cancers du sein. *encyclopedie medico chirurgicale*. medicales et scientifiques Elsevier SAS Paris , Vols. gynecologie 865-F20.
190. **Héry M., Teissier E., Ramaiola A. et coll.** L'âge inférieur ou égal à 40 ansest-il une contre-indication au traitement conservateur ? Étude de 141 cas sans atteinte axillaire (N-). *Cancer Radiother 1998* . Vol. 2 (5) : 484.
191. **Remvikos Y., Mosseri V., Asselain B. et al.** S-phase fractions of breast cancer predict overall and post-relapse survival. *Eur J Cancer 1997* ;. Vol. 33 (4) : ., 581-6.
192. **Foekens J.A., Schmitt M., van Putten W.L.J. et al.** Plasminogen activatorInhibitor-1 and prognosis in primary breast cancer. . . *J Clin Oncol 1994* ;. Vol. 12 (8) : , 1648-58.
193. **Foekens J.A., Look M.P., Peters H.A. et al.** Urokinase-type plasminogenactivator and its inhibitor PAI-1 : predictors of poor response to tamoxifentherapy in recurrent breast cancer. *J Nat Cancer Inst 1995* . Vol. 87 (10) : , 751-6.
194. **Craft P.S., Harris A.L.** Clinical prognostic significance of tumour angio-genesis. *Ann Oncol 1994* ;. Vol. 5 , 305-11.
195. **Nieto Y., Nawaz S., Cagnoni P.J. et al.** Overexpression of Her 2/Neu(H2N), but not P53 mutations is a poor prognostic factor of high-risk primarybreast cancer (HRPBC) treated with high-dose chemotherapy (HDC) andautologous stem-cell transplant (ASCT). *Proc Am Soc Clin Oncol 1999* ; . Vol. 18 :, abstr. 29.
196. **Siegel R.S., Kothary N., Johnson M. et al.** Analysis of 512 breast cancer inwhich Her-2/Neu assessment was performed. . *Proc Am Soc Clin Oncol 1999* . Vol. 18 : , abstr. 312.

197. **Gancberg D., Lespagnard L., Rouas G. et al.** Routine evaluation of Her-2/Neu amplification and overexpression in breast cancer : correlation with grade, proliferation and E-cadherin expression. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 . Vol. 18 : , abstr. 2397.
198. **Niskanen E., Franssila K., Blomqvist C. et coll.** The prognostic role of histological grade and c-erbB-2 oncogene amplification in primary tumors of metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992 ;. Vol. 11 (74) : , S82(abstr. 427).
199. **Thor A.D., Berry D.A., Budman D.R. et al.** ErbB-2, P53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. . *J Nat Cancer Inst* 1998 . Vol. 90 (18) , : 1346-60.
200. **Elledge R.M., Green S., Howes L. et al.** Bcl-2, p53, and response to tamoxifen in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer : a Southwest Oncology Group Study. . *J Clin Oncol* 1997 . Vol. 15 (5) , : 1916-22.
201. **Harris L, Herbert Fritsche, et al.** American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in breast cancer. *J Clin Oncol* . 2007, Vol. 25:, 5287-5312.
202. **Têtu B, Brisson J.** Prognostic significance of HER-2/neu oncoprotein expression in node-positive breast cancer. The influence of the pattern of immunostaining and adjuvant therapy. *cancer* . 1994, Vol. 1;73(9);, 2359-65.
203. **Fisher B, Redmond C, Legault-Poisson S, et al.** Postoperative chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive-node breast cancer patients aged 50 years and older with tumors responsive to tamoxifen Results from the National Surgical Adjuvan. *J Clin Oncol*. 1990, Vol. 8, 1005-1018.
204. **Colonna, JM Andrieu & P.** évaluation, traitement et surveillance. *Cancers*. Paris : ESTEM, 1997.
205. **WS, Halsted.** The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1907 . 46 :1019.
206. **Veronesi U, Banfi A, Saccozzi R et al.** Conservative treatment of breast cancer. A trial in progress at the Cancer Institute of Milan. *Cancer* 1977 ; 39 : 2822-6. . *Cancer* 1977 . Vol. 39 :, 2822-6. .
207. **Jatoi I, Proschan MA.** Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer : a pooled analysis of updated results. *Am J Clin Oncol* 2005. Vol. 28 : , : 289-294.
208. **Madden.** Modified radical mastectomy. *Ann Surg* 1972. Vol. 175(5), 624-634.
209. **J.D. Marée. J. Chauvergne. B. Clavel, L. Mauriac et col.** *Méthodes de traitement*. . paris : Bremond, Ed, 1982. .pp 348- 374..
210. **Krag DN, Anderson SJ, Julian AB et al.** Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer : results from the NSABP B- 32 randomised phase III trial. *Lancet oncol*. 2007, Vol. 8 : , 881-88.

211. **S.Anderson., B.Fisher.** Reanalysis and results after 12 years of follow-up in randomised clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N-Engl.Med-1995*; . Vol. 332(22);, 1456-61.
212. **U. Venoresi A. Luini, M. Del Vecchio. M.Greco, V.Galimberti, M. Merson.** Radiotherapy after breast preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl. J Med 1993*; . Vols. 328-(22);, 1587-91.
213. **Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA et al.** Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr. 1992*; . Vol. 11: , 19-25.
214. **Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS et al.** Long term results of a randomized trial comparing breastconserving therapy with mastectomy: EORTC 10801 trial. . . *J Natl Cancer Inst. 2000*; . Vol. 92: , 1143-50.
215. **Morris E.A. Liberman L., La Trenta L.R., Dershaw D.D., Abramson A.E., Cohen M.A., Rosen P.P., Borgen P.I.** Impact of core biopsy on the surgical management of impalpable breast cancer. *AJR 1997* ;. Vol. 168 , 495-9.
216. **Dubois JB, Salomon A, Gary Bobo J et al.** Exclusive radical radiation therapy in breast carcinoma. *Oncol. 1991* . Vol. 20 , 24-9.
217. **Touboul E, Lefranc JP, Blondon J et al.** Primary chemotherapy and preoperative irradiation for patients with stage II larger than 3 cm or locally advanced non-inflammatory breast cancer. *Radiother. Oncol. 1997* ;. Vol. 42 :, 219-29.
218. **(ICRU), International Commission on Radiation Units and measurements.** Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Bethesda, MD: ICRU 1993, ICRU publications,. Vol. report 50.
219. **Harris JR, Halpin-Murphy P, Mc Neese M et al. .** Consensus statement on postmastectomy radiation therapy. . *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1999* ;. Vol. 44 , 989-90.
220. **Recht A, Edge SB, Solin LJ et al.** Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J. Clin. Oncol. 2001* ;. Vol. 19 : , 1539-69.
221. **Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J et al.** Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. . *N. Engl. J. Med. 1997* . Vols. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal wome 337 : , 949-55.
222. **Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J et al.** Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG82c randomized trial. . *Lancet 1999* . Vol. 353 : , 1641-8.
223. **Ragaz J, Jackson SM, Le N et al.** Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N. Engl. J. Med. 1997* ;. Vol. 337 : , 956-62.
224. **Vinh-Hung V, Burzykowski T, Van de Steene J et al. .** Post surgery radiation in early breast cancer: survival analysis of registry data. *Radiother. Oncol. 2002* ;. Vol. 64 :, 281-90.

225. **Truong PT, Olivotto IA, Speers SH et al.** A positive margin is not always an indication for radiotherapy after mastectomy in early breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004 ;. Vols. 58 : 797-804.
226. **Kaae S, Johansen H.** Does simple mastectomy followed by irradiation offer survival comparable to radical procedures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977;. Vol. 2:, 1163-6.
227. **Langlands AO, Prescott RJ, Hamilton T.** A clinical trial in the management of operable cancer of the breast. *Br J Surg* 1980;. Vol. 67:, 170-4.
228. **col., B.Fischer. M.Baver. R. Margolese et.** Five years results of randomized clinical trial comparing mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer:. *N Engl J Med* 1985;. Vol. 312: , 665-673.
229. **Cutuli B, Cohen-Solal-Le Nir C, De Lafontan B et al.** Breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ of the breast: the French Cancer Center's experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002 . Vols. 53 : 868-79.
230. **Fisher ER, Digman J, Tan-Chiu E et al.** Pathologic findings the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of protocol B-17. Intraductal carcinoma. *. Cancer* 1999 ;. Vol. 86 : , 429-38.
231. **(UKCCCR), UK Coordinating Committee on Cancer Research.** Ductal carcinoma in situ (DCIS) working party. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised cont. *Lancet* 2003 ; 362 : 95-102. Vol. 362 : , 95-102.
232. **Vicini FA, Horwitz EM, Lacema MD et al.** The role of regional nodal irradiation in the management of patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997 ;. Vols. 39 : 1069-76.
233. **Galper S, Recht A, Silver B.** Factors associated with regional nodal failure in patients with early stage breast cancer with 0-3 positive axillary nodes following tangential irradiation alone. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999 ;. Vols. 45 : 1157-66.
234. **Lacour J, Bucalossi P, Cacers E et al.** Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection: five-year results of an international cooperative study. *. Cancer* 1976 ;. Vol. 37 : , 206-14.
235. **Veronesi U, Valagussa P.** Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. *. Cancer* 1981 ;. Vol. 47 : , 170-5.
236. **Lê MG, Arriagada R, de Vathaire F et al.** Can internal mammary chain treatment decrease the risk of deaths for patients with medial breast cancers and positive axillary lymph nodes ? *Cancer* 1990 ;. Vol. 66 : , 2313-18.
237. **Obedian E, Hafty BG.** Internal mammary nodal irradiation in conservatively-managed breast cancer patients: is there a benefit ? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999 ;. Vol. 44, 997-1003.
238. **Fowble B, Hanlon A, Freedman G et al.** Internal mammary node irradiation neither decreases distant metastases nor improve survival in stage I and II breast cancer. *. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000 ;. Vol. 47 : , 883-94.

239. **Shally AV, Redding TW, Comaru-Schally AM.** Potential use of analogs of luteinizing hormone-releasing hormone in the treatment of hormone-sensitive neoplasms. *Cancer Treat Rep.* 1984; 68 : 281. Vol. 68 : 281.
240. **Blamay RW, Jonat W, Kaufmann M et al.** Goserelin depot in the treatment of premenopausal advanced breast cancer. . *Eur J Cancer* 1992 . Vol. 28A.; 810-814.
241. EUROCORE 4 *Eur J Cancer.* 2009,45:931-91.
242. **Ringel I, Band Horwitz S.** Paclitaxel affects microtubule dynamics and apoptosis. *Adv Oncol* 1999 ; 15 : 11-7. *Adv Oncol* . 1999, 15 : 11-7.
243. **Torres K, Band Horwitz S.** Mechanisms of Taxol-induced cell death are concentration dependant. *Cancer Res* . 1998, 58 : 3620-6.
244. **Yeung TK, Germond C, Chen X, Wang Z.** The mode of action of Taxol : apoptosis at low concentration and necrosis at high concentration. *Bioc Biophy Res Comm* 1999 . 1999, 263 : 398-404.
245. **Lau DH, Xue L, Young LJ, Burke PA, Cheung AT.** Paclitaxel (Taxol) : an inhibitor of angiogenesis in a highly vascularized transgenic breast cancer. *Cancer Bio Rad* . 1999, 14 : 31-6.
246. **Klauber N, Parangi S, Flynn E, Hamel E, D'Amato RJ.** Inhibition of angiogenesis and breast cancer in mice by the microtubule inhibitors 2-methoxyestradiol and Taxol. . *Klauber N, Parangi S, Flynn E, Hamel E, D'Amato RJ. Inhibition of angiogenesis and breast cancer* *Cancer Res* . 1997, Klauber N, Parangi S, Flynn E, Hamel E, D'Amato RJ. Inhibition of angiogenesis and breast cancer 57 : 81-6.
247. **Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT.** Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. . *J Am Chem Soc* . 1971, Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, 93 : 2325-7.
248. **Holmes FA, Walters RS, Theriault RL, Forman AD, Newton LK, Raber NM, et al.** Phase II trial of taxol, an active drug in the treatment of metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst* . 1991, 83 : 1797-805.
249. **BREMOND, ALAIN, et al.** *cancer du sein 20 ans de progres de l'epidemiologie au traitement.* s.l. : publication medicales internationales.
250. **Fountzilas G, Athanassiades A, Giannakakis T, Bafaloukos D, Karakousis K, Dombros N, et al.** A phase II study of paclitaxel in advanced breast cancer resistant to anthracyclines. *Eur J Cancer* 1996 and 47-51., 32A :. A phase II study of paclitaxel in advanced breast cancer resistant to anthracyclines. . *Eur J Cancer* . 1996, 32A : 47-51.
251. **Gianni L, Munzone E, Capri G, Villani F, Spreafico C, Tarenzi E, et al.** Paclitaxel in metastatic breast cancer : a trial of two doses by a 3-hour infusion in patients with disease recurrence after prior therapy with anthracyclines. . *J Natl Cancer Inst* 1995. 1995, 87: 1169-75.
252. **NG., . Davidson.** Single-agent paclitaxel as a first-line treatment of metastatic breast cancer : the British experience. *Sem Oncol* . 1996, 23 : (suppl. 11) : 6-10.

253. **Bonneterre J, Tubiana-Hulin M, Chollet Ph, Chevallier B, Fumoleau P, Kerbrat P, et al.** Taxol® (paclitaxel) 225 mg/m² by 3-hour infusion without G-CSF as a first line therapy in patients with metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* . 1996, 15 abstract 179.
254. **Seidman AD, Tiersten A, Hudis C, Gollub M, Barrett S, Yao TJ, et al.** Phase II trial of paclitaxel by 3-hour infusion as initial and salvage chemotherapy for metastatic breast cancer. . *Seidman AD, Tiersten A, Hudis C, Gollub M, Barrett S, Yao TJ, et al. Phase II trial of paclitaxel by 3-hour infusion as iJ Clin Oncol* . 1995, Seidman AD, Tiersten A, Hudis C, Gollub M, Barrett S, Yao TJ, et al. Phase II trial of paclitaxel by 3-hour infusion as initial and salvage chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 2575-81.
255. **Mamounas E, Brown A, Fisher B, Wickerham DL, Sidhom M, Atkins J, et al.** 3-hour (hr) high-dose taxol (T) infusion in advanced breast cancer (ABC) : a NSABP phase II study. . *Proc Am Soc Clin Oncol* . 1995, 14 : abstract 206.
256. **Vici P, Di Lauro S, Conti F, Capomolla E, Gionfra T, Amodio A, et al.** Paclitaxel activity in anthracycline refractory breast cancer patients. *Tumori* . 1997, Vici P, Di Lauro S, Conti F, Capomolla E, Gionfra T, Amodio A, et al. Paclitaxel activity in anthracycline refractory breast cancer patients. *Tumori* 1997 ; 83 : 661-4.
257. **Michael M, Bishop JF, Levi JA, Bell DR, Zalberg JR, Friedlander ML, et al.** Australian multicentre phase II trial of paclitaxel in women with metastatic breast cancer and prior chemotherapy. *Med J Aust* 1997. 1997, . Michael M, Bishop JF, Levi JA, Bell DR, Zalberg JR, Friedlander ML, et al. Australian multicentre phase II trial of paclitaxel 166 : 520-3.
258. **Vermorcken JB, Ten Bokkel Huinink WW, Mandjes IAM, Postma TJ, Huizing MT, Heimans JJ, et al.** High-dose paclitaxel with granulocyte colony-stimulating factor in patients with advanced breast cancer refractory to anthracycline therapy : a European Cancer Center trial. *Semin Oncol* . 1995, 22 : 16-22.
259. **Peretz T, Sulkes A, Chollet P, Gelmon K, Paridaens R, Gorbonuva V, et al.** A multicenter, randomized study of two schedules of paclitaxel (PTX) in patients with advanced breast cancer (ABC). *Eur J Cancer* . 1995, 31 (suppl. 5) : S75A.
260. **Winer E, Berry D, Duggan D, Henderson IC, Cirrincione C, Cooper R, et al.** Failure of higher dose paclitaxel to improve outcome in patients with metastatic breast cancer : results from GALGB 9342. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998 . 17 : abstract 388.
261. **Mamounas E, Brown A, Smith R, Lembersky B, Fisher B, Wickerham DL, et al.** Effect of Taxol duration of infusion in advanced breast cancer (ABC) : results from NSABP B-26 trial comparing 3- to 24-hr infusion of high-dose Taxol. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1998, 17 : abstract 389.
262. **Holmes FA, Valero V, Buzdar AU, Booser DJ, Winn R, Tolcher A, et al.** Final results : randomized phase III trial of paclitaxel by 3-hr versus 96-hr infusion in patients (PT) with metastatic breast cancer (MBC). . . *Proc Am Soc Clin Oncol* . 1998, 17 : abstract 4.
263. **V, Valero.** Docetaxel as single agent therapy in metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1997 . 24 : S13-1-S13-18.

264. **Cortes JE, Pazdur R.** Docetaxel. *J Clin Oncol* . 1995, 13 : 2643-55.
- 265.
266. **Seidman AD, Hudis CA, Albanell J, Tong W, Tepler I, Currie V, et al.** Dose-dense therapy with weekly 1-hour paclitaxel infusions in the treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* . 1998, 16 : 3353-61.
267. **Sola C, Lluch A, Garcia-Conde J, Salazar R, Garcia T, Montesinos J, et al.** Phase II study of weekly paclitaxel (P) treatment in recurrent breast cancer after high-dose chemotherapy (HDC). *Proc Am Soc Clin Oncol* . 1999, 18 : abstract 245.
268. **Mickiewicz E, Alvarez AM, Brosio C, Giglio R, Cinat G, Rodger J, et al.** A promising second line treatment with weekly taxol (T) in anthracycline recurrent, advanced breast cancer (ABC) patients (PTS). *Proc Am Soc Clin Oncol* . 1999, 18 : abstract 515.
269. **Waintraub SE, Cantwell S, DeVries J.** Phase II study to evaluate the efficacy of weekly paclitaxel (WP) in patients with metastatic breast cancer (MBC) who have failed prior anthracycline (A) ± taxane (T) therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol 2000* . 2000, 19 : abstract 470.
270. **Asbury R, Chang A, Boros L, Asbury R, Rubins J.** Weekly moderate-dose paclitaxel (P) in advanced breast cancer (ABC). *Proc Am Soc Clin Oncol 1998* . 17 : abstract 486.
271. *Weekly taxanes in treatment of metastatic breast cancer (MBC). International Congress on Anti-Cancer Treatment 2000 : abstract S1-09.* **Lück HJ, Scholz U, Kühnle H.** 2000.
272. **Gradishar, W et al.** phase III trial of nab-paclitaxel versus paclitaxel in metastatic breast cancer. *J clinical oncol.* 2005, 23 (31): 7794-7803.
273. **Vogel, et al.** First line non hormonal treatment of women with Her 2 overexpressing metastatic breast cancer with Herceptin. *Am Soc of Clin Oncol* . 2001, Abstract 275.
274. **Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al.** Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012, 366:109-119.
275. **K.Miller, et col.** Randomized phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab as a first line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: A trial coordinated by ECOG (E2100). Proceedings of the San Antonio breast cancer. *Proceedings of the San Antonio breast cancer symposium.* 2005, abstract 3.
276. **Rodgers M, Soares M, Epstein D, Yang H, Fox D, Eastwood A.** Bevacizumab in combination with a taxane for the first-line treatment of HER2-negative metastatic breast cancer. *Health Technol Assess 2011;15(Suppl.1):1-12.* 2011, . Rodgers M, Soares M, Epstein D, Yang H, Fox D, Eastwood A. Bevacizumab in combination with a taxane for the first-line treatment 15(Suppl.1):1-12.
277. **Miles D, Zielinski C, Martin M, Vrdoljak E, Robert N.** Combining capecitabine and bevacizumab in metastatic breast cancer: a comprehensive review. *Eur J Cancer* . 2012, 48(4):482-91.
278. **Brufsky A, Valero V, Tiangco B et al.** Second-line bevacizumab-containing therapy in patients with triple-negative breast cancer: subgroup analysis of the RIBBON-2 trial. *Breast Cancer Res Treat 2012 Mar 14. [Epub ahead of print].* 2012.

279. **J. Bishop, et al.** Initial Paclitaxel Improves Outcome Compared With CMFP Combination Chemotherapy as Front-Line Therapy in Untreated Metastatic Breast Cancer. *Journal of clinical oncol.* 1999, Vol. vol. 17, no. 8 2355.
280. **Jassem J, et al.** Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. *J Clin Oncol* 19: 1707-15. 2001, 19: 1707-15.
281. **Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, et al.** Doxorubicin and paclitaxel versus Doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol* 20: . *J Clin Oncol* : . 2002, Vol. 20.
282. **Luck H, Thomssen C, Untch M, et al.** Multicentric phase III study in first line treatment of advanced metastatic breast cancer. Epirubicin/paclitaxel vs epirubicin/cyclophosphamide. A study of the AGO Breast Cancer Group. . *Proc Am Soc Clin Oncol* . 2000.
283. **Nabholtz JM, Falkson C, Campos D, et al.** Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and Cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* . 2003, 21: 968-7.
284. **Bontenbal M, Creemers GJ, Braun HJ, et al.** Phase II to III study comparing doxorubicin and docetaxel with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: results of a Dutch Community Setting Trial for the Comprehensive Cancer Ce. *ntre. J Clin Oncol* 23: 7081-8. 2005, Vol. 23: , 7081-8.
285. **J., O'Shaughnessy.** O'Shaughnessy J: Results of a large phase III trial of Xeloda/Taxotere combination therapy versus Taxotere monotherapy in metastatic breast cancer patients: The Xeloda Breast Cancer Study Group. *Breast Cancer Res Treat* 23a, 2000 (abstr 172). 2000, Vol. 23a, (abstr 172).
286. **Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al.** Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for Metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* . 2001, Vol. 344, 783-92.
287. **Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, 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 Onco.* *J Clin Oncol* . 2005, Vol. 23, 4265-74.
288. **Gradishar W, Krasnojon D, Cheporov S, Manikhas G, Clawson A, Hawkins MJ.** Randomized comparison of weekly or every-3-week (q3w) nab-paclitaxel compared to q3w docetaxel as first-line therapy in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) . *J Clin Onco.* 2007, Vol. 25(Suppl), 18S.
289. **Reichman BS, Seidman AD, Crown JPA, Heelan R, Hakes TB, Lebwohl DE, et al.** Paclitaxel and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor as initial chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1993, 11 : 1943-51.

290. **Farquhar, C., et al.** High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with early poor prognosis breastcancer. . *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(3): p. CD003139. 2005, (3): p. CD003139.
291. **Brenin DR, Morrow M.** . Breast-conserving surgery in the neoadjuvant set-ting. . *Semin Oncol* . 1998, 25 (2 Suppl. 3) : 13-8.
292. **V. Diéras, V. Laurence, J.Y. Pierga.** Chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein. *la lettre du cancerologue*. 2002, Vol. XI, 5: 177-182.
293. **Cure H, AbrialC,mouret-reynier MA et al.** indication,contre-indications,resultats attendus et choix de la chimiothérapie néoadjuvante du cancer du sein operable . *oncologie*. 1993, Vol. 6, 187-192.
294. **Pierga JY, Mouret E, Diéras V, Laurence V, Beuzeboc P, Dorval T et al.** Prognostic value of persistent node involvement after neoadjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer. *Br J Cancer* 2000 ; . 2000, Vol. 83, (11) : 1480-7.
295. **Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, Durand M, Floquet A, Debled M et al.** Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm : a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonié Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). A. *Ann Oncol* 1999 ;. Vol. 10, (1) : 47-52.
296. **Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, Pierga JY, Vilcoq JR, Durand JC et al.** Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery : preliminary results of a randomized trial S6. *Eur J Cancer* . 1994, Vol. 30, A : 645-52.
297. **Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER et al.** Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. . *J Clin Oncol* 1998 ;. 1998, Vol. 16, Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER et al. Effect of preoperative chemothe (8) : 2672-85.
298. **Von Minckwitz G, Costa SD, Eiermann W et al.** Maximized reduction of primary breast tumor size using preoperative chemotherapy with doxorubicin and docetaxel. *J Clin Oncol* . 1999, Vol. 19, (7) : 1999-2005.
299. **WJ., Gradishar.** Primary (neoadjuvant) chemotherapy with docetaxel in breast cancer. . *Clin Breast Cancer* 2001 ;. 2001, 2 (Suppl. 1) : S31-5.
300. **Costa SD, von Minckwitz G, Raab G, Blohmer JU, Dresel V, Eidtmann H et al.** The role of docetaxel (Taxotere®) in neoadjuvant chemotherapy of breast cancer. *Semin Oncol* 1999 ;. Vol. 26, (3 Suppl 9) : 24-31.
301. **Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, et al.** Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* . 1999, Vol. 17, : 3412-7.
302. **Pouillart P, Fumoleau P, Romieu G, et al.** Pouillart P, Fumoleau P, Romieu G, et al. Final results of a phase II, randomized parallel study of doxorubicin/cyclophosphamide (AC

- and doxorubicin/paclitaxel (AT) as neoadjuvant treatment of local regional breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* . 1999, Vol. 18, : 73a.
303. **F.Salas., J.Vinholes. K.Bouزيد. J.Vinholes. K.Bouزيد. F.Salas.** Preliminary results of a multicenter phase III trial of taxotere and doxorubicine (AT) versus 5 fluoro-uracil, doxorubicine and cyclophosphamide (FAC) in patients with unresectable locally advanced breast cancer (ULAB). . *Proc American of clinical Oncology*. 2001, Vol. 20, : 26a (Abstr 101).
304. **Luporsi E, Vanlemmens L, Coudert B, et al. Six cycles of FEC100 vs 6.** Six cycles of FEC100 vs 6cycles of epirubicin-docetaxel (ED) as neoadjuvant chemotherapy in operablebreast cancer patients : preliminary results of a randomized phase II trial ofGirec S01. *Proc Am Soc Clin Oncol* . 2000, 19 : 92a.
305. **Evans T, Gould A, Foster E, et al. Phase III randomized trial of adriamycin.** Phase III randomized trial of adriamycin (A) and docetaxel (D) versus A and cyclophosphamide as primary medical therapy (PMT) in woman with breast cancer : an ACCOG study. *Proc Am Soc Clin Oncol* . 2002, 21 : 35a.
306. **Aberdeen.** L'administration séquentielle d'anthracycline après le docetaxel. . *proc ASCO* . 2009.
307. **von Minckwitz G, Raab G, Schu"tte M, et al.** Dose-dense versussequential Adriamycin/docetaxel combination as preoperative chemotherapy (pCHT) in operable breast cancer (T2-3, N0-2, M0): Primary endpoint analysis of the GEPARDUO study. *Proc Am Soc Clin Onco*. 2003, Vol. 21, :43a, 2003(abstr 168).
308. **Untch M, Konency G, Ditsch N, et al.** Dose-dense sequential epirubicin-paclitaxel as preoperative treatment of breast cancer: Results of a randomised AGO study. *Proc Am Soc Clin Oncol* . 2002, 21:34a, (abstr 133).
309. **Brinkley D, Haybitlle JL.** The curability of breast cancer . *The Lancet* . 1975, 1:95-97.
310. **Mueller CB, Jeffries W.** cancer of the breast ,its outcome as measured bythe rate of dying and causes of death. *Ann Surg*. 1975, 182:334-341.
311. **De vita VT, Henney JE,Stonhill E** . cancer mortality the good news Inn. JB Lippincott, 1979, 212-216.
312. **ML, Mendhelson.** The growth fraction :a new concept applied to tumor. *Science* . 1960, 132:1496.
313. **SkipperHE.** kinetics of mammarytumor cells growth and implication for therapy. *Cancer*. 1971, 28:1479-1499.
314. **Group., Early Breast Cancer Trialists' Collaborative.** Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 1998, Vols. Volume 352, , Issue 9132, Pages 930 - 942, .
315. **Gianni Bonadonna, M.D., Ercole Brusamolino, M.D., Pinuccia Valagussa, B.S., Anna Rossi, M.D., Luisa Brugnattelli, M.D., Cristina Brambilla, M.D., Mario De Lena, M.D., Gabriele Tancini, M.D., Emilio Bajetta, M.D., Renato Musumeci, M.D., and Umberto Veronesi.** Combination Chemotherapy as an Adjuvant Treatment in Operable Breast Cancer. *The N engl J of Medicine*. 1976, Vols. 405-410, 405-410.

316. **Gianni Bonadonna, Angela Moliterni, Milvia Zambetti, , Maria Grazia Daidone.** 30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. *BMJ*. 2005 January 29; 330(7485): 217. 2005, Vol. 330, (7485): 217.
317. **Colozza M, de Azambuja E, Cardoso F, Bernard C, Piccart MJ.** Breast Cancer: Achievements in Adjuvant Systemic Therapies in the Pre-Genomic Era. *The Oncologist February 2006* . 2006, Vol. vol. 11 , no. 2 111-125.
318. **Laura F. Hutchins, Stephanie J. Green, Peter M. Ravdin, Danika Lew, Silvana Martino, Martin Abeloff, Alan P. Lyss, Craig Allred, Saul E. Rivkin and C. Kent Osborne.** Randomized, Controlled Trial of Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil Versus Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Fluorouracil With and Without Tamoxifen for High-Risk, Node-Negative Breast Cancer: Treatment Results of Intergroup Protocol INT-010. *JCO*. 2005, Vol. vol. 23 , no. 33 8313-8321.
319. **R C Coombes, J M Bliss, J Wils, F Morvan, M Espié, D Amadori, P Gambrosier, M Richards, M Aapro, A Villar-Grimalt, C McArdle, F R Pérez-López, P Vassilopoulos, E P Ferreira, C E Chilvers, G Coombes, E M Woods and M Marty.** Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in premenopausal women with axillary node-positive operable breast cancer: results of a randomized trial. *The International Collab. JCO*. 1996, Vol. vol. 14 , no. 1 35-45.
320. **B Fisher, A M Brown, N V Dimitrov, R Poisson, C Redmond, R G Margolese, D Bowman, N Wolmark, D L Wickerham and C G Kardinal.** Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from t. *JCO* . 1990, :1483-96.
321. **Martine J. Piccart, Angelo Di Leo, Marc Beauduin, Anita Vindevoghel, Jacques Michel, Christian Focan, Alain Tagnon, Fernand Ries, Philippe Gobert, Claude Finet, Marie T. Closon-Dejardin, Jean P. Dufrane, Joseph Kerger, Françoise Liebens, Sylvie Beauvois,.** Phase III Trial Comparing Two Dose Levels of Epirubicin Combined With Cyclophosphamide With Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in Node-Positive Breast Cancer. *JCO*. 2001, Vol. vol. 19 , no. 12 3103-3110.
322. **Mark N. Levine, Kathleen I. Pritchard, Vivien H.C. Bramwell, Lois E. Shepherd, Dongsheng Tu and Nancy Paul.** Randomized Trial Comparing Cyclophosphamide, Epirubicin, and Fluorouracil With Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in Premenopausal Women With Node-Positive Breast Cancer: Update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Tr. *JCO*. 2005, Vol. vol. 23 , no. 22 5166-5170.
323. **Group, the French Adjuvant Study.** Benefit of a High-Dose Epirubicin Regimen in Adjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer Patients With Poor Prognostic Factors: 5-Year Follow-Up Results of French Adjuvant Study Group 05 Randomized Trial. *JCO*. 2001, Vol. vol. 19 , no. 3 602-611.
324. **Pierre Fumoleau, Pierre Kerbrat, Pascale Romestaing, Pierre Fargeot, Alain Brémond, Moïse Namer, Simon Schraub, Marie-Jo Goudier, Jeanne Mihura, Alain Monnier, Pierre Clavère, Daniel Serin, Philippe Seffert, Christiane Pourny, Thomas Facchini, Jean-Philip.** Randomized Trial Comparing Six Versus Three Cycles of

- Epirubicin-Based Adjuvant Chemotherapy in Premenopausal, Node-Positive Breast Cancer Patients: 10-Year Follow-Up Results of the French Adjuvant Study Group 01 Trial. *JCO*. 2003, Vol. vol. 21 , no. 2 298-305.
325. **Milvia Zambetti, Angela Moliterni, Carlo Materazzo, Marco Stefanelli, Sonia Cipriani, Pinuccia Valagussa, Gianni Bonadonna and Luca Gianni.** Long-Term Cardiac Sequelae in Operable Breast Cancer Patients Given Adjuvant Chemotherapy With or Without Doxorubicin and Breast Irradiation. *JCO*. 2001, Vol. vol. 19 , no. 1 37-43.
326. **M Campone, H Roche, P Kerbrat....** Secondary leukemia after epirubicin-based adjuvant chemotherapy in operable breast cancer patients: 16 years experience of the French Adjuvant Study Group. *Ann Oncol* . 2005, Vol. 16 , (8): 1343-1351.
327. **J.A. Wils, J.M. Bliss, M. Marty, G. Coombes, C. Fontaine, F. Morvan, T. Olmos, F.R. Pérez-López, P. Vassilopoulos, E. Woods, and R.C. Coombes.** Epirubicin Plus Tamoxifen Versus Tamoxifen Alone in Node-Positive Postmenopausal Patients With Breast Cancer: A Randomized Trial of the International Collaborative Cancer Group. *JCO*. 1999, Vol. vol. 17 , no. 7 1988.
328. **F. Boccardo, P. Guglielmini, A. Marasco and A. Rubagotti.** Chemotherapy (CT) versus tamoxifen (T) versus chemotherapy plus tamoxifen (CTT) in patients with node-positive (N+), estrogen receptor-positive (ER+) breast cancer (bca): Very late results of an Italian multicentric trial. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts) May 2010* . Vol. vol. 28 , no. 15_suppl 575.
329. **Bernard Fisher, Stewart Anderson, Elizabeth Tan-Chiu, Norman Wolmark, D. Lawrence Wickerham, Edwin R. Fisher, Nikolay V. Dimitrov, James N. Atkins, Neil Abramson, Sofia Merajver, Edward H. Romond, Carl G. Kardinal, Henry R. Shibata, Richard G. Margolese a.** Tamoxifen and Chemotherapy for Axillary Node-Negative, Estrogen Receptor–Negative Breast Cancer: Findings From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *JCO*. 2001, Vol. vol. 19 , no. 4 931-942.
330. **(IBCSG), International Breast Cancer Study Group.** Endocrine Responsiveness and Tailoring Adjuvant Therapy for Postmenopausal Lymph Node-Negative Breast Cancer: A Randomized Trial. *JNCI J Natl Cancer Inst (2002)* . Vol. 94 , (14): 1054-1065.
331. **J L Misset, M di Palma, M Delgado, R Plagne, P Chollet, P Fumoleau, B Le Mevel, D Belpomme, J Guerrin, P Fargeot, R Metz, M Ithzaki, C Hill and G Mathé.** Adjuvant treatment of node-positive breast cancer with cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil, and vincristine versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: final report after a 16-year median follow-up duration. *JCO*. 1996, Vol. vol. 14 , no. 4 1136-1145.
332. **B Fisher, A M Brown, N V Dimitrov, R Poisson, C Redmond, R G Margolese, D Bowman, N Wolmark, D L Wickerham and C G Kardinal.** Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophcil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from t. *JCO*. 19, Vol. vol. 8 , no. 9 1483-1496.
333. **Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, Moliterni A, Zambetti M, Ferrari L.** Adjuvant and neoadjuvant treatment of breast cancer with chemotherapy and/or endocrine therapy. *Semin Oncol*. 2001 . Vol. 28, (1):13-29. Review.

334. **Wils J, Coombes RC, Marty M, Bliss J, Woods E.** Design and rationale of a randomised comparison of cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil vs fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide in node-positive premenopausal women with operable breast cancer. A trial of the International Collaborativ. *Drugs. 1993;45 Suppl 2:46-50; discussion 49-50.* 1993, Vol. 45 Suppl 2, :46-50; discussion 49-50.
335. **Goldstein LJ, O'Neill A, Sparano J: E2197:Phase III AT (doxorubicin/docetaxel) v AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node-positive and high risk node-negative breast cancer. J Clin Oncol 23:16s, 2005 (suppl and 512), abstr.** :Phase III AT (doxorubicin/docetaxel) v AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node-positive and high risk node-negative breast cancer. . *JCO.* 2005, Vol. 23: , 16s, 2005 (suppl; abstr 512).
336. **Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al.** Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: The FNCLCC PACS 01 Trial. *JCO.* 2006, Vol. 24:, 5664-5671, 2006.
337. **M.Martain. T.Pienkoski. J.Mackey et col.** TAC improves disease free survival and overall survival over FAC in node positive early breast cancer patients BCIRG 001: 55 months follow up. *26th SABCS, TX.* 2003, Abstract 43. 2003.
338. **M. J. Burnell, M. N. Levine, J. A. Chapman, V. Bramwell, T. Vandenberg, H. I. Chalchal, K. Albain, E. Perez, H. Rugo, K. Pritchard.** A phase III adjuvant trial of sequenced EC + filgrastim + epoetin-alpha followed by paclitaxel compared to sequenced AC followed by paclitaxel compared to CEF in women with node-positive or high-risk node-negative breast cancer (NCIC CTG MA.21). *Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I.* . Vols. Vol 25,, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 550.
339. **Bria E, Nistico C, Cuppone F, Carlini P, Ciccarese M, Milella M, Natoli G, Terzoli E, Cognetti F, Giannarelli D.** Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. *Cancer.* 2006, Vols. Volume 106,, Issue 11, pages 2337–2344, .
340. **J-Abrahamova. J.MWagnerova. V.Malec. E.Simova, et col.** Vinorelbine, Epirubicin, and Methotrexate (VEM) as Primary Treatment in Locally Advanced Breast Cancer. *The oncologist.* 2001, Vol. 6, No, 347-352.
341. **Carmichael.J.** UKCCCR trial of epirubicin and cyclophosphamide vs epirubicin and Paclitaxel® in the first line treatment of women with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001, abst 84.
342. **B.Fisher, et col.** The effect on primary tumour response of adding sequential taxotere to adriamycine and cyclophosphamide. Preliminary results from NSABP Protocol 27. *Breast cancer Res treatment.*
343. **Albain KS, et al.** Global phase III study of GT vs T as first line therapy for breast cancer. *Am Soc Clin Oncol 2004.* 2004, Vol. 22, Abst 510.
344. **Fossati R, et al.** Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *Journal of clinical oncology.* 1998.

345. **Bonneterre J, et al.** Better survival with epirubicin-docetaxel combination as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: Final results of a phase II randomized study. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003, (abst. 182).
346. **Chan S, et al.** Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Doxorubicin in Patients With Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 1999, 17: 2341.
347. **Jones SE, et col.** Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 5542-51. 2005, 23: 5542-51.
348. **C- Jaquillat. M.Weil. F.Baillet, et col.** Primary chemotherapy in operable breast cancer: Eight year experience at the Milan Cancer Institute:. *J Clin Oncol 1998;*. Vol. 16, (1):93-100.
349. **G.Bonadonna. V.Valero. A.Budzar, et col.** Long term results of combined modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastasis: The University of Texas MD Anderson Cancer Center Experience:. *J Clin Oncol.* 2001, 19: 628.
350. —. Long term results of combined modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastasis: The University of Texas MD Anderson Cancer Center Experience:. *J Clin Oncol 2001;* 19: 628. 2001, 19: 628.
351. **V.Dieras. P.Fumoleau. G.Romieu, et col.** Randomized parallel Study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology,* 2004: Vol 22, N°2 (December 15), pp. 4958-4965. *Journal of Clinical Oncology,*. 2004, Vol. 22, N°2 (December 15), pp. 4958-4965.
352. **I.C.Smith. E.Thomas. S.D.Heys. A.W.Hutcheon, et al.** Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer significantly enhanced response with docetaxel. *Journal of clinical oncology 2002;*. 2002, Vol. 20, n°6: pp. 1456-66.
353. **Semiglazov VF, Topuzov EE, Bavli JL, Moiseyenko VM, Ivanova OA, SeleznevIK et al.** Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage IIb-IIIa breast cancer. *Ann Oncol.* 1994, Vol. 5, (7) : 591-5.
354. **I.E.Smith. G.Walsh. A.Jones. J.Prendiville. S.Johnston, et al.** High complete remission rates with primary neoadjuvant infusional chemotherapy for large early breast cancer. *Journal of clinical Oncology.* 1995, Vol. 13, 424-429.
355. **J.Bonneterre. H.Roche. A.Monnier, et col.** Docetaxel versus 5 Fluoro-uracile-Vinorelbine in patients with metastasis breast cancer as second line chemotherapy: a phase III study. *Breast Cancer Res Treatment.* 1998, Vol. 50, 261. Abstract 223.
356. **P.Brohet. M.Scholl, etcol.** Short and long- term effects on survival in breast cancer patients treated by primary chemotherapy: an updated analysis of a randomized trial. *Breast Cancer Res. Treat.* 1999, Vol. 58, 151-156.
357. **J.Nabholtz. H.J. Senn, et col.** Prospective randomized trial of Docetaxel versus Mitomycine C plus Vinblastine in patients with metastasis breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. *Journal of Clinical of Oncology.* 1999.

358. **L.W.C.Chow. M. Toi. Y.Takebayashi, et col.** Phase II study of the pre-operative use of celecoxib (celebrex) and FEC for the treatment of locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res And Treat.* 2003, Vol. 82, A 229.
359. **L.E.Morrell. Y.J.Lee. J.Hurley. M.Arias, et col.** A phase II trial of néoadjuvant methotrexate, Vinblastine, doxorubicin and cisplatin in the treatment of patients with locally advanced breast carcinoma. *Cancer.* 1998, Vol. 82, (3):503-11.
360. **L.Gianni. J.Baselga. W.Eiermann, etcol.** L.Gianni. J.Baselga. W.Eiermann et col. First report of the European Cooperative Trial in operable breast cancer (ECTO); effects of primary systemic therapy (PST) on local-regional disease. *Proceeding American Society of Clinical Oncology.* 2002, 21: 34a (Abstr 132).
361. **L.E.Morrell. Y.J.Lee. J.Hurley. M.Arias, et col.** A phase II trial of néoadjuvant methotrexate, Vinblastine, doxorubicin and cisplatin in the treatment of patients with locally advanced breast carcinoma. *Cancer.* 1998, Vol. 82, (3):503-11.
362. **S.Chang, et col.** Prospective randomized trial of Docetaxel versus doxorubicin in patients Prospective randomized trial of Docetaxel versus doxorubicin in patient with metastasis breast cancer. *Journal of clinical Oncology.* 1999, N°8: pp 2341- 2354.
363. **L., Norton.** Conceptual basis for advances in the systemic drug therapy of breast cancer. *Semin Oncol* 1997 ; . Vols. 24 (4, suppl. 11) , S11-2-S11-12.
364. **Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, Davidson NE, Martino S, Livingston R, Ingle JN, Perez EA, Carpenter J, Hurd D, Holland JF, Smith BL, Sartor CI, Leung EH, Abrams J, Schilsky RL, Muss HB, Norton L.** Randomized trial of of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukem. *J Clin Oncol* 2003, . Vol. 21:, 1431-1439.
365. **Yu D, Jing T, Liu B, Yao J, Tan M, McDonnell TJ, Hung MC.** Overexpression of ErbB2 blocks Taxol-induced apoptosis by upregulation of p21Cip1, which inhibits p34Cdc2 kinase. *Mol Cell* 1998 ; 2 : 581-91. *Mol Cell* 1998 ; . Vol. 2 : , : 581-91.
366. **H.Romond. A.Perez. J.Bryant, et col.** Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer . *N Engl J Med* 2005. Vol. 353 :, 1659-72.
367. **Pegram M, Hsu S, Lewis G, Pietras R, Beryt M, Sliwkowski M, et al.** Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human cancers. . *Oncogene* 1999 ; 18 : . Vol. 18 :, 2241-51.
368. **Pierce LJ, Glatstein E.** Post-mastectomy radiotherapy in the management of operable breast cancer. *Cancer* 1994 . Vol. 74 : , 477-85.
369. **Bijker N, Peterse JL, Duchateau L et al.** Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and treatment of Cancer trial 10853. . *J. Clin. Oncol.* 2001, Vol. ; 19 , 2263-71.

370. **col., M.C. Guire. W.L.Carbone et.** Oestrogen receptor in human breast cancer. New York Raven. Press. 1975. Vol. M.C. Guire. W.L.Carbone et col. Oestrogen receptor in human breast cancer. New York Raven. Press. 1975.
371. **Valavaara R, Pyrhönen S, Heikkinen M et al.** Toremifene, a new compound, fortreatment of advanced breast cancer. Phase II study. . *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;. Vol. 24: , 785-790.
372. **Delmas PD, Bjarnason NH, Miltak BH, et al.** Effects of Raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. . *N Engl J Med* 1997. Vol. 337 : , 1641 – 7).
373. **Wakeling AE, Bowler J.** Novel anti-estrogens without partial agonist activity. . *J Steroid Biochem* , . 1988, Vols. 31, , 645 - 653.
374. **Etienne MC, Milano G, Frenay M, Renee N, Francois E, Thyss A et al.** [ETIENNE1992] Etienne MC, Milano G, Frenay M, Renee N, Francois E, Thyss A et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of medroxyprogesterone acetate in advanced breast cancer patients [published erratum appears in *J Clin Oncol* 1992 Dec;10(12):1988]. . *J Clin Oncol* 1992;. Vol. 10(7), :1176-82.
375. **Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B et al.** Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. . *J Clin Oncol* 2007. Vol. 25(5):, 486-92.
376. **Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF et al.** Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a rando-mised controlled trial. *Lancet* 2007. Vol. 369:, 559-70.
377. **Chapman JAW, Meng D, Shepherd L et al.** Competing causes of death from a randomized trial of extended adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;. Vol. 100, 252-60.
378. **Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F et al.** Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. . *J Clin Oncol* 2001. Vols. 19(2):343-53.
379. **Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP.** Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. . *J Natl Cancer Inst* 2006. Vols. 98(18):1285-91.
380. **Mouridsen., H.I.** *Endocrine treatment of adjuvant breast cancer in: endocrine therapy of breast cancer ESO Monograph* . Veronesi : Ed Springer Verlag- Heidelberg . pp 79- 90)..
381. **I. Jaiyesimi. A. Buzdar, D. Decker, G. Hortobagvi.** Use of tamoxifen for breast cancer: twenty eight years later. *J Clin Oncol* 1995. 1995, Vol. 13(2): , 513-529.
382. **Powels., T.** Efficacy of tamoxifen treatment of breast cancer. . *Semin Oncol* 1997. 1997, Vol. 24 (Supp 1), (2).
383. <http://www.algerie360.com/algerie/cancer-du-sein-30-000-algeriennes-concernees-par-le-depistage>.

384. **Cufer, T.** Adjuvant therapy of breast cancer: Update. *Annals of Oncology* . 1999, Vol. 10 , (Supple. 6): S129-S137.
385. **Jean-François Morère, Martine Piccart.** *therapeutique du cancer*. Paris : Springer, 2001. 2-287-59697-6.
386. **analyses, EBCTCG meta.** Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *The Lancet*. February 2012, Vols. Volume 379,, Issue 9814, Pages 432 - 444,.
387. **Martín, Sara López-Tarruella and Miguel.** advances in adjuvant systemic chemotherapy of early breast cancer. *Breast Cancer Research* 2009, 11:204 (doi:10.1186/bcr2226). biomed central, 2009, Vol. 11:204 , (doi:10.1186/bcr2226).
388. **B., Fisher.** Trial of conservative surgery. *World J Surg* 1977 . Vol. 1 , 327-330.
389. **Beatson, GW.** Beatson GW. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma : suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1986; 2.: *Lancet* 1986;. Vol. 2, 104-7, 102-5.
390. **Van Limbergen E, Van Der Schueren E, Van Den Bogaert W, et al.** Local control of operable breast cancer after radiotherapy alone. *jco*. Vol. 26 :, 674-9.
391. **Fisher, B.** Trial of conservative surgery. *World J Surg* 1977. Vol. 1, :327-330.
392. **Slamon D.J, etal.** Human breast cancer : correlation of relapse and survival with amplification of the Her-2/neu oncogene. *Science* 1987 ;. Vol. 235 :, 177-82.
393. **M.Hery. T.Ramaioli, et col.** Facteurs pronostiques des cancers du sein sans envahissement ganglionnaire axillaire pN0. *Oncologie* 2002. Vol. 2 : 255 ; 261.
394. **Fisher. B, redmond C, et al .** doxorubicin containing regimen for the treatment of stage II breast cancer . *JCO*. 1989, Vol. 7, 572-582.
395. **B.Fischer. M.Baver. R. Margolese, et col.** Five years results of randomized clinical trial comparing mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer:. *N Engl J Med* 1985;. Vol. 312:, 665-673.
396. **M.C. Guire. W.L.Carbone, et col.** Oestrogen receptor in human breast cancer. New York Raven. Press. 1975. Vol. M.C. Guire. W.L.Carbone et col. Oestrogen receptor in human breast cancer. New York Raven. Press. 1975.
397. **K.MEGUENNI, ET col.** *Rapport Annuel Du Registre Du Cancer De Tlemcen*. 2002.
398. **Foekens J.A., Schmitt M., van Putten W.L.J. et al.** Plasminogen activator Inhibitor-1 and prognosis in primary breast cancer. . 1994 , Vol. 12 (8) , 1648-58.17.
399. **McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, Taube SE, Gion M, Clark GM.** Reporting recommendations for tumour MARKer prognostic studies (REMARK). *Br J Cancer*. 2005 Aug 22 , Vol. 93 (4) :, 387-91.
400. **Yildirim E, Dalgic T, Berberoglu U.** Prognostic significance of young age in breast cancer. *J Surg Oncol*. 2000 Aug. Vols. 74 (4) : 267-72.

401. **Han W, Kim SW, Park IA, Kang D, Kim SW, Youn YK, et al.** Young age : an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer*. 2004 Nov 17. Vol. 4 (1) : 82.
402. **Love RR, Duc NB, Dinh NV, Quy TT, Xin Y, Havighurst TC.** Young age as an adverse prognostic factor in premenopausal women with operable breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2002 Jan. Vols. 2 (4) : 294-8.
403. **de la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, Scholl SM, Fenton J, Vilcoq JR, et al.** Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet*. 1993 Apr 24 . Vols. 341 (8852) : 1039-43.
404. **Barber MD, Jack W, Dixon JM.** Diagnostic delay in breast cancer. *Br J Surg*. 2004 Jan . Vols. 91 (1) : 49-53.
405. **Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, et al.** Very young women (< 35 years) with operable breast cancer : features of disease at presentation. *Ann Oncol*. 2002 Feb . Vols. 13 (2) : 273-9.
406. **Elkhuizen PH, van de Vijver MJ, Hermans J, Zonderland HM, van de Velde CJ, Leer JW.** Local recurrence after breast-conserving therapy for invasive breast cancer : high incidence in young patients and association with poor survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Mar 1 . Vols. ; 40 (4) : 859-67.
407. **Goldhirsch A, Gelber RD, Yothers G, Gray RJ, Green S, Bryant J, et al.** Adjuvant therapy for very young women with breast cancer : need for tailored treatments. . *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001 . Vols. (30) : 44-51.
408. **Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ.** Meeting highlights : international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. . *Ann Oncol*. 2005 Oct . Vols. 16 (10) : 1569-83. Epub 2005 Sep 7.
409. **Eifel P, Axelson JA, Costa J, Crowley J, Curran WJ Jr, Deshler A, et al.** National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement : adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. . *J Natl Cancer Inst*. 2001 Jul 4 . Vols. 93 (13) : 979-89.
- .
410. **Bengt J, Persson E, Westman G.** Phantom study of radiation doses outside the target volume brachytherapy versus external radiotherapy of early breast cancer. *Radiother Onco*. 2003, Vols. 69, 107-112.
411. **Van Limbergen E, Van den Bogaert W, Van der Schueren E.** Tumor excision and radiotherapy as primary treatment of breast cancer. Analysis of patient and treatment parameters and local control. . *Radiother Oncol*. 1987, Vols. 8, 1-9.

G. ANNEXES

ANNEXE I

CLASSIFICATION ACR DES IMAGES MAMMOGRAPHIQUES

Classification en six catégories des images mammographiques en fonction du degré suspicion de leur caractère pathologique [en dehors des images construites et des variantes du normal] -correspondance avec le système BIRADS de l'*American College of Radiolog*[ACR).

ACR 0 : des investigations complémentaires sont nécessaires Comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc. C'est une classification « d'attente », qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis, avant que le second avis soit obtenu ou que le bilan d'imagerie soit complété et qu'il permet une classification définitive.

ACR 1 : mammographie normale

ACR 2 : il existe des anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen

- opacité ronde avec macrocalcifications [adénofibrome ou kyste) ;
- ganglion intramammaire ;
- opacité[s] ronde[s] correspondant à un [des) kyste[s] typique[s] en échographie ;
- image[s] de densité grasseuse ou mixte [lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux) ;
- cicatrice[s] connue[s] et calcification[s] sur matériel de suture ;
- macrocalcifications sans opacité [adénofibrome, kyste, adiponécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcifications vasculaires, etc.) ;
- microcalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques1 ;
- calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses.

ACR 3 : il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée :

- microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérulentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé ;
- petit[s] amas rond[s] ou ovale[s] de calcifications amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome ;
- opacité[s] bien circonscrite[s], ronde[s], ovale[s] ou discrètement polycyclique[s] sans microlobulation, non calcifiée[s], non liquidienne[s] en échographie ;
- asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse.

ACR 4 : il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique :

- microcalcifications punctiformes régulières nombreuses et/ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales ;
- microcalcifications pulvérulentes groupées et nombreuses ;
- microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuses ;
- image[s] spiculée[s] sans centre dense ;

- opacité(s) non liquidienne(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqués, ou ayant augmenté de volume ;
- distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable ;
- asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisé(s) à limites convexes ou évolutif(s).

ACR 5 : il existe une anomalie évocatrice d'un cancer :

- microcalcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, nombreuses et groupées ;
- groupement de microcalcifications quelle que soit leur morphologie, dont la topographie est galactophorique ;
- microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité ;
- microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou microcalcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes ;
- opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers ;
- opacité spiculée à centre dense.

La classification tiendra compte du contexte clinique et des facteurs de risque. La comparaison avec des documents anciens ou le résultat d'investigations complémentaires peuvent modifier la classification d'une image : une opacité ovale régulière classée ACR 3 mais présente sur des documents anciens peut être reclassée ACR 2, quelques calcifications résiduelles après prélèvement percutané contributif bénin d'un amas classé ACR 4 peuvent être reclassées ACR 2, etc.

ANNEXE II
CLASSIFICATION TNM DU CANCER DU SEIN, 6E EDITION, 2002,
ET STADE UICC

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté « cTNM » et le stade anatomopathologique postchirurgical noté « pTNM ».

Tumeur Primaire T

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

Tis : carcinome *in situ*

Tis [DCIS) : carcinome canalaire *in situ*

Tis [CLIS) : carcinome lobulaire *in situ*

Tis [Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente

NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

T1 : tumeur \leq 2 cm dans sa plus grande dimension

T1mic : micro-invasion \leq 1 mm dans sa plus grande dimension

T1a : 1 mm < tumeur \leq 5 mm dans sa plus grande dimension

T1b : 5 mm < tumeur \leq 1 cm dans sa plus grande dimension

T1c : 1 cm < tumeur \leq 2 cm dans sa plus grande dimension

T2 : 2 cm < tumeur \leq 5 cm dans sa plus grande dimension

T3 : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique [a), soit à la peau [b)

T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral

T4b : oedème [y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein

T4c : T4a + T4b

T4d : cancer inflammatoire

Ganglions lymphatiques régionaux pN

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué [par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

N0[i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative [IHC)

0[i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des

amas cellulaires \leq 0,2mm [considéré comme sans métastase ganglionnaire)

N0[mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative [RTPCR: *reverse transcriptase polymerase chain reaction*)

N0[mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive [RTPCR)

N1mi : micrométastases $>$ 0,2 mm et \leq 2 mm

N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires

N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique [pN1a + pN1b)

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

N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire $>$ 2 mm

N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

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

N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires [avec au moins un amas cellulaire $>$ 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires

N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Métastases à distance [M)

Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

M0 : absence de métastases à distance

M1 : présence de métastase[s) à distance

Classification par stade UICC

0 Tis N0 M0

I T1 N0 M0

IIA T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;

IIB T2 N1 M0 ; T3 N0 M0

IIIA T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0

IIB T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0

IIIC Tous T N3 M0

IV Tous T Tous N M1

ANNEXE III
CLASSIFICATION HISTOPATHOLOGIQUE [PTN)
[UNION INTERNATIONALE)

pT : tumeur primitive

Dans la classification pT exige la vérification de l'absence de tumeur perceptible en limite d'exérèse. Pour un cas donné, la classification pT n'est possible que si l'éventuelle invasion sur un bord de la pièce opératoire n'est que microscopique. Les catégories pT correspondent aux catégories T.

pN : Adénopathies régionales

pNx	Evaluation impossible de l'envahissement ganglionnaire
pN0	Pas d'envahissement des ganglions régionaux
pN0	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires et/ou métastases mammaires internes microscopiques détectées par la technique du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes
pN1mi	Micro-métastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm
pN1a	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires
pN1b	Métastases ganglionnaires mammaires internes microscopiques détectées par la technique du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes
	pN1a + pN1b
pN1c	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires ou présence clinique
pN2	d'adénopathies mammaires internes sans adénopathies axillaires métastatiques
	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un envahissement
pN2a	>2 mm
	Présence clinique d'adénopathies mammaires internes sans adénopathies
pN2b	axillaires métastatiques
	Métastases dans 10 ganglions axillaires ou plus, ou métastases ganglionnaires sous claviculaires, ou métastases mammaires internes avec métastase

pN3	axillaire, ou métastases ganglionnaires sus-claviculaires Métastases dans 10 ganglions axillaires ou plus, ou métastases sous claviculaires
pN3a	Ganglions mammaires internes cliniquement envahis avec au moins 1 ganglion axillaire envahi ou micro- métastases mammaires internes détectées
pN3b	par la technique du ganglion sentinelle avec plus de 3 ganglions axillaires envahis
pN3c	pN3c Métastases sus-claviculaires homolatérales

pM : Métastases à distance,

Les catégories Pm correspondent aux catégories M

ANNEXE IV

CLASSIFICATION DES TUMEURS MAMMAIRES SELON L'OMS 2003

Tumeurs épithéliales malignes

Carcinomes non infiltrants

- Carcinome canalaire in situ [intra-canalaire) [CCIS)
- Carcinome lobulaire in situ [CLIS)

Carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique [canalaire TNS) [40 à 75%)

- Carcinome de type mixte
- Carcinome pléomorphe
- Carcinome avec cellules géantes ostéoclastiques
- Carcinome avec aspects choriocarcinomateux
- Carcinome avec aspects mélanocytaires

Carcinome lobulaire infiltrant [5 à 15%)

Carcinome tubuleux [2 à 7%)

Carcinome cribriforme infiltrant [0,8 à 3,5%)

Carcinome médullaire [1 à 7%)

Carcinome produisant de la mucine

- Carcinome mucineux [2%)
- Cystadénocarcinome et carcinome à cellules cylindriques sécrétantes
- Carcinome à cellules en bague à chaton

Tumeurs neuroendocrines du sein [5 à 10%)

- Carcinome neuroendocrine de type solide
- Carcinoïde atypique
- Carcinome à petites cellules

Carcinome neuroendocrine à grandes cellules

Carcinome papillaire infiltrant [<1 à 2%)

Carcinome micropapillaire infiltrant [<2%)

Carcinome apocrine

Carcinome métaplasique [<5%)

- Carcinome métaplasique de type épithélial pur
- Carcinome épidermoïde
- Adénocarcinome avec métaplasie à cellules fusiformes
- Carcinome adénoquameux
- Carcinome mucoépidermoïde
- Carcinome métaplasique mixte à composante épithéliale et conjonctive

Carcinome à cellules riches en lipides [<1 à 6%)

Carcinome sécrétant [$<0,15\%$)
Carcinome oncocytique
Carcinome adénoïde kystique [0,5%)
Carcinome à cellules acineuses
Carcinome à cellules claires [riches en glycogène)
Carcinome sébacé
Carcinome inflammatoire
Maladie de Paget du mamelon

Tumeurs myoépithéliales

Myoépithéliome malin

Tumeurs mésenchymateuses malignes

Hémangiopéricytome
Fibrosarcome
Schwannome malin
Angiosarcome
Liposarcome
Rhabdomyosarcome
Ostéosarcome
Léiomyosarcome

Tumeurs malignes mixtes épithéliales et conjonctives

Sarcome phyllode
Carcinosarcome

Lymphomes malins

Lymphome B diffus à grandes cellules
Lymphome de Burkitt
Lymphome du MALT de la zone marginale
Lymphome folliculaire

Métastases mammaires

Tumeurs du sein de l'homme

Carcinome in situ
Carcinome infiltrant

La classification actuelle utilisée est celle de l'OMS 2003. Les tumeurs épithéliales malignes ou carcinomes représentent la grande majorité des tumeurs malignes du sein. Les tumeurs malignes non carcinomateuses [sarcomes, lymphomes malins non hodgkiniens primitifs, métastases intramammaires) sont rares [moins de 1% des cancers du sein.

ANNEXE V :
STATUT DE PERFORMANCE [ÉCHELLE OMS)

Grade	Performance statut [PS)
0	Capable d'avoir une activité normale sans restriction
1	Activité physique discrètement réduite, mais ambulateur moins de 25% de la journée
2	Ambulateur, mais incapable d'un travail, debout moins de 50% de la journée
3	Capable uniquement de satisfaire ses propres besoins. Confiné au lit plus de 75% de la journée
4	Invalide, ne peut plus satisfaire seul à ses propres besoins. Au lit, toute la journée

ANNEXE VI :
CRITERES DE TOXICITE OMS

	Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hématologique	Leucocytes [1000/ml)	≥4	3.0- 3.9	2.0- 2.9	1.0- 1.9	<1,0
	Granulocytes [1000/ml)	≥2.0	1.5- 1.9	1.0- 1.4	0.5-0.9	<0.5
	Plaquettes [1000/ml)	≥100	75- 99	50- 74	25- 49	<25
	Hémoglobine [g/100ml)	≥11.0	9.5-10.9	8.0- 9.4	6.5- 7.9	<6.5
Hémorragie (clinique)		Absente	Discrète [pas de transfusion)	importante [transfusion 1-2 unités)	Importante [transfusion 3-4 unités)	Massive transfusion >4 unités
Digestive	Nausée	Absente	Capacité raisonnable d'alimentation	Alimentation significativement réduite mais maintenue	Pas d'alimentation	
	Vomissements	Absents	1 épisode/24 h	2-5 épisode/24 h	6-10 épisodes /24 h	>10épisodes/ 24 h
	Diarrhées	Absentes	2-3selles/jour	4- 6selles /jour ou crampes modérées	7-9selles /jour ou crampes sévères	>10selles /jour ou hémorragies [voie parentérale nécessaire)
	Stomatite		Ulcérations indolore ou douleurs discrètes	Erythème œdème ou ulcération mais alimentation possible	Erythème œdème ou ulcération mais alimentation impossible	Voie parentérale nécessaire
Infection		Absente	Discrète	Modérée	Sévère	Engagement duprono-stic vital

Hépatique	Bilirubine Transaminase Phosphatase alcaline	Normal	$\leq 2.5 \times N$ $\geq 2.5 \times N$	$< 1.5 \times N$ 2.6-5.0xN 2.6-5.0xN	1.5-3.0xN 5.1-20.0xN 5.1-20.0xN	$> 3.0 \times N$ $> 20.0 \times N$ $> 20.0 \times N$
Rénale	Créatine	normal	$< 1.5 \times N$	1.5-3.0xN	$> 3.0 \times N$	$\geq 6.0 \times N$
Alopécie		Absente	Chute de cheveux discrète	Chute de cheveux importante	Chute de cheveux importante réversible	Chute de cheveux importante irréversible
Cardiaque	Fonction cardiaque	Normal	Asymptomati- que Baisse $< 20\%$	Asymptomatique $> 20\%$	Insuffisance cardiaque répondant aux traitements	Insuffisance cardiaque ne répondant pas aux traitements
Cutanée		Absente	Disséminées Eruptions disséminées maculaire ou papillaire asympto- matique	Disséminées Eruptions disséminées maculaire ou papillaire asymptomatique Erythème, prurit ou autres symptomatiques associés	Généralisées Eruptions généralisées maculaire ou papillaire ou vésiculaire symptomatique	Dermatite Dermatite exfoliante ou ulcérate
Allergie		Absente	Rash transitoire fièvre Médicamenteu- se $< 38^\circ$	Fièvre médicamenteuse $= 38^\circ$, urticaire bronchospasme	Maladie sérique Bronchospasme Traitement parentéral requis	Anaphy- lactique
Neuro- logique		Absente	Paresthésie discrète baisse des Reflexes ostéo- tendineux	Atteinte sensorielle objective discrète ou modérée	Atteinte sensorielle Objective sévère ou paresthésies	

ANNEXES VII

**CONSENTEMENT DE PARTICIPATION
FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE DU PATIENT**

Je soussignée,

Madame

Demeurant à

*Accepte de participer en toute connaissance de cause et en toute liberté à l'essai clinique
réalisé par :*

Docteur : Hôpital :

*Je connais la possibilité qui m'est réservée en participant à cette étude de retirer mon
consentement à tout moment.*

*Je précise que l'objectif de l'étude, les conditions et la durée de sa réalisation m'ont été
clairement indiqués ainsi que les contraintes et les risques prévisibles.*

Fait à Tlemcen le

Signature du sujet Signature du médecin

RESUME

Le cancer du sein représente un problème majeur de santé publique dans le monde et en Algérie de par sa fréquence et sa mortalité

Le traitement dans les stades précoces repose sur la chirurgie qui sera suivie de chimiothérapie ou d'hormonothérapie, de radiothérapie ou de thérapie ciblée selon les facteurs pronostiques (envahissement ganglionnaire et âge jeune) que vont présenter les patients mais malgré tout ces traitements la survie moyenne à 5 ans du cancer du sein au stade précoce est de 80%; mais 30% des patientes traitées pour cancer du sein au stade précoce deviendront métastatique.

Ne faut-il pas renforcer la chimiothérapie à base d'anthracyclines en adjoignant les taxanes afin d'améliorer la survie de ces patientes notamment les plus jeunes.

Objectifs Primaire : Comparer la survie sans récurrence des deux bras de traitement

Secondaire : Comparer la survie globale des deux bras du traitement et comparer la toxicité des deux traitements

Patients et méthode

Essai prospectif unicentrique réalisé au CHU Tlemcen de janvier 2006 à janvier 2011 où 103 patientes furent recrutées : 52 dans le bras AC (quatre cures) et 51 dans le bras AC (quatre cures) suivi de (quatre cures) de Paclitaxel chez des patientes opérées pour un cancer du sein précoce stade II et III avec envahissement ganglionnaire. L'âge médian est de 46 ans, le tamoxifène a été prescrit à 67 % des patientes, le suivi médian a été de 38 mois.

Résultats

L'adjonction du paclitaxel en séquentiel au bras AC a significativement amélioré la survie sans récurrence de 18% RR : 0,82 IC 95 % [0,66-1,02] avec un taux de SSR de 84,3 % pour le bras AC-P et de 69,2 pour le bras AC et cette différence est significative $p=0,002$.

Alors que l'amélioration de la survie globale est de 14 % mais non significative RR =0,86 IC 95% [0,70-1,06] $p=0,10$

L'analyse en sous-groupe selon le statut ganglionnaire, la taille tumorale, les récepteurs hormonaux et statut HER 2 a permis de montrer qu'il y avait un bénéfice sur la survie sans récurrence à l'utilisation du Paclitaxel en plus des anthracyclines chez des patientes avec envahissement ganglionnaire. Pour les récepteurs hormonaux et statut HER 2 une réduction de 47 % du risque de récurrence a été observée pour les patientes avec RH négatifs avec un RR à 0,53 IC 95% [0,32-0,89] $p=0,005$ alors que pour le statut HER 2 + le RR est à 0,30 IC 95% [0,11-0,79] donc réduction du risque de 70 % en faveur du protocole AC-P avec $p=0,041$.

La toxicité du protocole AC-P est acceptable et très gérable. dominé par des toxicités hématologiques de grade II alors que les grades III et IV(28%,29%) étaient retrouvées a des mêmes proportions sans différence significative entre les deux bras et par des neuropathies de grade I et II (55 % AC-Pet 14% AC) et myalgies grade II(70% versus 5%) réversibles a l'arrêt du traitement aucune toxicité cardiaque grave n'a été observé dans le bras AC et une patiente a présenté une insuffisance cardiaque sévère dans le bras AC-P.

Conclusion

L'ajout du paclitaxel en séquentiel à la doxorubicine et cyclophosphamide a significativement amélioré la survie sans récidence mais pas la survie globale avec une toxicité acceptable et gérable.

Mots clés : cancer du sein, paclitaxel, doxorubicine, cyclophosphamide,séquentiel,chimiothérapie adjuvante.

SUMMARY

Title: Improved outcomes from adding sequential paclitaxel to doxorubicin /cyclophosphamide in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node positive primary breast cancer.

Introduction

Breast carcinoma is a major problem of public health worldwide and in Algeria because it is the first most frequent cause of cancer related death for women.

Early breast cancer treatment is surgical then chemotherapy or hormonotherapy added to this radiotherapy and biological treatment according to prognostic factors.

Early breast cancer median survival is 80 % however, 30 % of patients treated will develop metastases.

Anthacyclines are an important treatment regardless of other drugs added to a combination regimen in the metastatic or adjuvant settings. The taxanes in combination with Anthacyclines in sequential strategy did it improve outcome of breast cancer in the adjuvant setting.

Purpose

The primary end of this study was to determine whether four cycles of adjuvant paclitaxel (PTX) after four cycles of adjuvant doxorubicine / cyclophosphamide (AC) will prolong disease –free survival (DFS) and overall survival (OS) compared with four cycles of AC alone in patients with resected operable breast cancer and histological positive axillary nodes.

Patients and methods

Between January 2006 and January 2011 103 patients were enrolled [AC: 52) et AC- PTX [51) median age was 46 old, patients with hormonal receptors positive received tamoxifen for five years in 67 % the median follow up was 38 month.

Results

The addition of paclitaxel to AC significantly reduced the hazard for DFS events by 18 % [Relative Risk RR 0, 82 95 % IC [0, 66-1, 02] p= 0,002...At three years the disease free survival was 84,3% and 69,2 % and the overall survival was 84,3% and 73,1% after AC plus paclitaxel and AC alone respectively.

Improvement for OS was small [14 %) and not statistical significant [RR= 0,86 95% IC [0,70-1,06] p=0,10.

Subsets analysis of the effect of paclitaxel according to number of node positive pN1 reveal a statistical difference with hazard ratio of 0,57 IC 95% [0,43-0,77] p=0,008, and no difference for more than four nodes positive.for the tumor size the HR was 0,59 IC 95% [0,31-1,11], 0,71 IC 95% [0,36-1,38] et 1 IC 95% [0,59-1,6 7] for T1, T2 and T3 respectively.

The hazard ratio of AC plus paclitaxel versus AC alone was 0,53 IC 95% [0,320,89] p=0,005 for those with estrogen receptor negative tumors and only 1,54 IC 95% [0,97-2,44]

for those with estrogen receptor positive tumors. according to the HER 2 status the hazard ratio of AC plus paclitaxel versus AC alone was 0,30 IC 95% [0,11-0,79] p =0,041 and 4,51 IC 95 % [1,27-16,07] p=0,0041.

Toxicity with the AC-P regimen was acceptable for the adjuvant setting. comparable with the AC alone the major toxicity was hematologic Grade II and neutropenia grade III and IV was found in the same proportion for AC plus paclitaxel [29%) versus AC alone [28%) without significant difference, neurologic GI and II [55% v 14%) and myalgia G II [70% v 5 %) was the most frequent but reversible after completion of the cycles of chemotherapy. there was not severe cardiac toxicity observed in the AC alone and one death after a heart failure 6 month after completion of the chemotherapy in AC plus paclitaxel arm associated with distant recurrence.

Conclusion

The addition of four cycles of paclitaxel after the completion of four cycles of AC resulted in significant improvement in DFS but not statistically significant in OS with acceptable toxicity.

Keywords:

Brest cancer, adjuvant chemotherapy, paclitaxel; sequential, doxorubicin, cyclophosphamide

زدد دد ن
 ز د دد
 د
 ل رض د ل رض.
 ل ت ن د ن ر ن رض 80 %
 30 % ن ف دن رض د ن. ذ س ن ر ر ن
 ر ن ل د د د ن د
 د م ن ل.
د ن ذ ث :

م ز د ل ن د د ر ن ر ن د ر د ر ن د د م
 ر ن ن ن
 ر ن ن ن
 م م

ن 103
 46 رض رطن د ر III,II ن ر .
 . 67 % ن دت ن ن. ط ذ 38 ر.

ل ر ت
 ت ن ث د 14 % ن د
 : 4 3
 (2 1 ن 70 %] 50 % ت م (% 19 13] (%29 28]
 رض طر

ر
 ن رض. 18 % د 14 % ن د ل ت د
 د ن ر م

-
 - ل - -

RESUME

Le cancer du sein représente un problème majeur de santé publique dans le monde et en Algérie de par sa fréquence et sa mortalité

Le traitement dans les stades précoces repose sur la chirurgie qui sera suivie de chimiothérapie ou d'hormonothérapie, de radiothérapie ou de thérapie ciblée selon les facteurs pronostiques (envahissement ganglionnaire et âge jeune) que vont présenter les patients mais malgré tout ces traitements la survie moyenne à 5 ans du cancer du sein au stade précoce est de 80%; mais 30% des patientes traitées pour cancer du sein au stade précoce deviendront métastatique.

Ne faut-il pas renforcer la chimiothérapie à base d'anthracyclines en adjoignant les taxanes afin d'améliorer la survie de ces patientes notamment les plus jeunes.

Objectifs Primaire : Comparer la survie sans récurrence des deux bras de traitement

Secondaire : Comparer la survie globale des deux bras du traitement et comparer la toxicité des deux traitements

Patients et méthode

Essai prospectif unicentrique réalisé au CHU Tlemcen de janvier 2006 à janvier 2011 où 103 patientes furent recrutées 52 dans le bras AC (quatre cures) et 51 dans les bras AC (quatre cures) suivi de (quatre cures) de Paclitaxel chez des patientes opérées pour un cancer du sein précoce stade II et III avec envahissement ganglionnaire., l'âge médian est de 46 ans le tamoxifène a été prescrit à 67 % des patientes, le suivi médian a été de 38 mois.

Résultats

L'adjonction du paclitaxel en séquentiel au bras AC a significativement amélioré la survie sans récurrence de 18% RR : 0,82 IC 95 % [0,66-1,02] avec un taux de SSR de 84,3 % pour le bras AC-P et de 69,2 pour le bras AC et cette différence est significative $p=0,002$.

Alors que l'amélioration de la survie globale est de 14 % mais non significative RR =0,86 IC 95% [0,70-1,06] $p=0,10$

L'analyse en sous groupe selon le statut ganglionnaire, la taille tumorale, les récepteurs hormonaux et statut HER 2 a permis de montrer qu'il y avait un bénéfice sur la survie sans récurrence à l'utilisation du Paclitaxel en plus des anthracyclines chez des patientes avec envahissement ganglionnaire. Pour les récepteurs hormonaux et statut HER 2 une réduction de 47 % du risque de récurrence a été observé pour les patientes avec RH négatifs avec un RR à 0,53 IC 95% [0,32-0,89] $p=0,005$ alors que pour le statut HER 2 + le RR est à 0,30 IC 95% [0,11-0,79] donc réduction du risque de 70 % en faveur du protocole AC-P avec $p=0,041$.

La toxicité du protocole AC-P est acceptable et très gérable. dominé par des toxicités hématologiques de grade II alors que les grades III et IV (28%,29%) étaient retrouvées à des mêmes proportions sans différence significative entre les deux bras et par des neuropathies de grade I et II (55 % AC-Pet 14% AC) et myalgies grade II (70% versus 5%) réversibles à l'arrêt du traitement aucune toxicité cardiaque grave n'a été observé dans le bras AC et une patiente a présenté une insuffisance cardiaque sévère dans le bras AC-P.

Conclusion

L'ajout du paclitaxel en séquentiel à la doxorubicine et cyclophosphamide a significativement amélioré la survie sans récurrence mais pas la survie globale avec une toxicité acceptable et gérable.

Mots clés : cancer du sein, paclitaxel, doxorubicine, cyclophosphamide, séquentiel, chimiothérapie adjuvante.

Auteurs **Dr I Lahfa-Merad**

Maître assistante en Oncologie Médicale Service d'Oncologie Médicale CHU de Tlemcen

Directeur de thèse : **Pr DJELLALI LOUAFI**

CHEF DE SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE CHU D'ORAN