



République algérienne démocratique et populaire
Université d'Echahid Hamma Lakhdar – El OUED

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Cellulaire et Moléculaire

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de master

Domaine ; Sciences de la Nature et de la Vie

Département de biologie Cellulaire et Moléculaire

Spécialité : Toxicologie

Intitulé :

**INTÉRÊT CLINIQUE DU CA 15-3 DANS LA DÉTECTION
PRÉCOCE DES RÉCIDIVES DE CANCER DU SEIN
LOCALEMENT AVANCÉ**

Présenté par :

❖ *BENNOURE Imane*

❖ *YAHIA Maria*

Devant le jury composé de :

Président	<i>Mr. SAADI Hamza (MAA)</i>	Université d'El Oued.
Examineurs	<i>Mme. BOUTELIS Safia (MAA)</i>	Université d'El Oued.
Promoteur	<i>Dr. BENALI Abdel -Hai (MAA)</i>	Université d'El Oued
Co-promoteur	<i>Dr. MANSOURI Khmisti</i>	Médecin-oncologue-radio thérapeutique, CAC d'El Oued

Année univers : 2019/2020

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier en premier lieu ALLAH le tout-puissant, pour nous avoirs donnés autant de courage, de patience et de volonté pour atteindre ce but.

Et dès les premières lignes de ce mémoire, nous tenons à remercier tous ceux qui nous ont aidés, tous ceux sans lesquels ce travail n'aurait pas connu la lumière.

Nous adressons nos sincères remerciements à notre promoteur **Mr. BEN ALI Abdel-Hai** etco-promoteur **Dr. MANSOURI Khmisti** pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter nos réflexions.

Nous remercions également toute l'équipe médicale de **CAC d'El-Oued** pour avoir assuré la partie pratique de ce travail.

Nous remercions vivement les membres du jury **Mr. SAADI Hamza (MAA)** et **Mme. BOUTELIS Safia (MAA)**. Pour avoir acceptés d'examiner ce mémoire.

Nous tenons à témoigner toute notre reconnaissance aux personnes suivantes, pour leur aide dans la réalisation de ce mémoire : **Saliha et Bouchra.**

Nous remercions nos très chers parents, qui ont toujours été là pour nous. Notre famille pour leurs encouragements.

Enfin, nous remercions nos amis, Leurs soutiens inconditionnels et leurs encouragements ont été d'une grande aide.

À tous ces intervenants, nous présentons notre remerciement, respect et gratitude.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

A mes parents qui ont tout donnés pour ma réussite.

A mon époux

A mes frères ; mes sœurs et à toute la famille.

Et aussi à tous mes amis sans exception.

Table de matière

Liste	des	figures
Liste		tableau
Liste des abréviations.		
Introduction.....	خطأ! الإشارة المرجعية غير معرّفة.	
partie 1 : Etude bibliographique		
Chapitre 1 : cancer du sein		
II	Rappels	2
II.1	Rappel Anatomique de la glande mammaire	2
II.2	Histologie de la glande mammaire	4
II.3	Physiologie.....	6
III	Cancer de sein	7
III.1	Epidémiologique.....	7
III.2	Facteurs de risque	9
III.3	Classification	10
III.3.1	Classification histologique	10
III.3.2	Classification par grade (SBR).....	13
III.3.3	Classification moléculaire des cancers du sein	14
III.3.4	Classification clinique du cancer du sein (classification TNM) :	15
facteurs pronostiques et prédictifs du cancer du sein.خطأ! الإشارة المرجعية غير معرّفة.		
IV	Facteurs pronostiques et prédictifs	17
IV.1	Facteurs cliniques	17
IV.2	Facteurs histologiques.....	21
IV.3	Facteurs biologiques et moléculaires	27
V	prise en charge thérapeutique des cancers du sein localement avancés	33
V.1	Définition du cancer du sein localement avance.....	33
VI	Circonstances de découverte du cancer du sein	39
VI.1	Le dépistage :	39
VI.2	Symptomatologie mammaire.....	41

Chapitre2 : cancer du sein métastatique

VII	Définition	43
VII.1	Les principaux sites métastatiques	43
VII.2	Détection des récidives métastatiques :	43
VIII	Traitement	44
VIII.1	Traitement locorégional :	44
VIII.2	Traitement systémique :	44
IX	Définition des marqueurs tumoraux sériques	45
X	Marqueur biologique CA15-3	45
XI	Utilisation clinique du ca 15-3	48
XI.1	Place du CA15-3 dans le dépistage des cancers du sein	48
XI.2	Place du CA15-3 dans le diagnostic des cancers du sein	48
XI.3	Intérêt de la concentration initiale du CA15-3	48
XI.4	Place du CA 15-3 dans le suivi biologique du traitement initial d'une maladie localisée	49
XI.5	Place du CA 15-3 dans le diagnostic des récidives locorégionales ou métastatiques	50
XI.5.1	Récidives locorégionales	50
XI.5.2	Récidives métastatiques	50
XII	Intérêt du diagnostic et du traitement précoce des métastases	51
XIII	Place du CA 15-3 dans le suivi thérapeutique d'une rechute ou d'une métastase	52
XIV	Les autres marqueurs	54

Partie 2 :expérimentale

Chapitre 3 : INTÉRÊT CLINIQUE DU CA 15-3 DANS LA DÉTECTION PRÉCOCE DES RÉCIDIVES DE CANCER DU SEIN LOCALEMENT AVANCÉ

I.	Description de l'étude	57
II	Objectif de l'étude	57
III	Patientes et methodes	58
III.1	Patientes	58
<input type="checkbox"/>	Critères d'inclusion des patientes	58

III.2	Méthodes	58
<input type="checkbox"/>	Le prélèvement sanguin	58
<input type="checkbox"/>	Techniques de dosage du CA15-3	58
<input type="checkbox"/>	Analyse statistique.....	61

Chapitre 4 : Discussion et Résultats.....	61
--	-----------

Conclusion Résumé en français

Résumé en Arab

Références bibliographique

Annexe

Illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Coupe au niveau de la glande mammaire.....	2
Figure 2 : Réseau lymphatique de la glande mammaire.....	4
Figure 3 : Lobes et Lobule mammaires.....	5
Figure 4 : Coupe histologique pour identifier les cellules myoépithéliales (M) autour des alvéoles (A) et les vaisseaux sanguins (B).....	6
Figure 5 : répartition du taux d'incidence standardisé du cancer du sein dans le monde.....	8
Figure6 : incidence et mortalité du cancer du sein par âge en 2012.....	8
Figure7 : classification T des tumeurs primitives.....	19
Figure8 : classification N des ganglions lymphatiques régionaux	20
Figure9 : métastases.....	20
Figure 10 : Aspect histologique de carcinome canalaire infiltrant de grade SBR I (a), II (b) et III (c).....	23
Figure11 : Marquage d'emboles vasculaires lymphatiques et sanguins.....	25
Figure12 : Détection de l'antigène Ki-67 sur une coupe tumorale fixée	26
Figure13 : Marquage des cellules en phase S à l'aide de 3H-thymidine	27
Figure14 : Marquage des récepteurs aux œstrogènes & à la progestérone sur coupes histologiques	28
Figure15 : Amplification de l'oncogène HER-2	29
Figure16 : Marquage d'HER-2 en IHC : (a) 0 négatif, (b) 2+ équivoque, (c) 3+ positif	30
Figure17 : Amplification du proto-oncogène HER-2.....	30
Figure18 : Rôle d'uPA et de PAI-1 dans la prolifération tumorale	32
Figure19 : Modalités de choix de la thérapeutique néo-adjuvante en fonction des caractéristiques tumorales	35
Figure20 : Modalités de la thérapeutique adjuvante pour les tumeurs RH+ HER 2-	38
Figure21 : Modalités de la thérapeutique adjuvante pour les tumeurs RH+ HER-2+	39
Figure22 : Modalités de la thérapeutique adjuvante pour les tumeurs RH-	39
Figure23 : anomalie cutanée du mamelon ou de l'aréole.....	41

Figure24 : écoulement mamelonnaire.....	41
Figure25 : Techniques de dosage des glycoprotéines dérivées du gène MUC-1.....	47
Figure 26 : Deux échantillons de sang après centrifugation (tube EDTA).....	59
Figure 27 : Système d'immuno-analyse IMMULITE 2000 XPi.....	59
La figure 28 : montre comment effectuer les distributions de réactif pour le test du marqueur CA15-3 et la réparation d'échantillons de sérum avec un dispositif automatisé.....	60
Figure 29 : Réalisation des dosages par un automate capable de doser un marqueur en comptant la radioactivité d'un réactif de mesure.....	60
figure 30 : répartition des patientes selon l'âge.....	62
Figure 31 : répartition des patientes selon l'activité génital.....	63
Figure 32 : Répartition des patientes selon les antécédents familiaux.....	64
Figure 33 : répartition des patientes selon les antécédents personnels.....	65
Figure 34 : répartition des patientes selon la localisation de la tumeur.....	66
Figure 35 : Répartition des patientes selon le résultat de l'histologie.....	67
Figure 36 : répartition des patientes selon le grade histologique.....	68
Figure 37 : répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux.....	69
Figure 38 : répartition des patientes selon le statut HER2.....	70
Figure 39 : répartition des patientes selon la taille de la tumeur.....	71
Figure 40 : répartition des patientes selon l'atteinte ganglionnaire.....	71
Figure 41 : Répartition des patientes selon le site métastatique.....	73
Figure 42 : répartition des patientes selon le taux du marqueur tumoral CA15-3.....	74
Figure 43 : valeur moyenne du CA153 selon le site métastatique.....	75

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : classification histologique des cancers mammaires préconisée par l'Organisation Mondiale de la Santé.....	11
Tableau 2 : classification de la tumeur selon le grade SBR.....	14
Tableau 3 : Classification PeV.....	18
Tableau 4 : Classification AJCC des cancers du sein Le pronostic de la maladie est d'autant plus défavorable que le diagnostic est établi à un stade avancé.....	21
Tableau 5 : Grade SBR modifié par Elston et Ellis L'aspect histologique des tumeurs de grade SBR I, II et III	23
Tableau 6 : Groupes pronostiques en fonction du type histologique.....	24
Tableau 7 : Interprétation de l'His pour l'amplification d'HER-2.....	31
Tableau 8 : Eléments du compte rendu de la biopsie pré thérapeutique.....	34
Tableau 9 : Eléments microscopiques du compte rendu d'examen microscopique.....	37
Tableau 10 : Classifications de Chevallier et Sataloff.....	37
Tableau 11 : Répartition des patientes selon l'âge.....	61
Tableau 12 : Répartition des patientes selon l'activité génitale.....	62
Tableau 13 : répartition des patientes selon l'existence d'antécédentes familiales.....	63
Tableau 14 : répartition des patientes selon antécédents personnels.....	64
Tableau 15 : répartition des patientes selon le siège de la tumeur.....	65
Tableau 16 : répartition des patientes selon le type histologique.....	66
Tableau 17 : répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux.....	68
Tableau 18 : répartition des patientes selon le statut HER2.....	69
Tableau 19 : répartition des patientes selon la taille de la tumeur.....	70
Tableau 20 : répartition des patientes selon l'atteinte ganglionnaire.....	71
Tableau 21 : répartition des patientes selon les métastases.....	72
Tableau 22 : répartition des patientes selon le site métastatique.....	72
Tableau 23 : répartition des patientes selon le taux du marqueur tumoral CA15-3.....	73
Tableau 24 : Valeur moyenne du CA15selon le site métastatique, le nombre et l'association des métastases.....	74

Liste des abréviations

ACm	: Anti Corps monoclonaux
ACE	: Antigène Carcino-Embryonnaire
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
ANAES	: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
ATCD	: Antécédents
BPOCO	: Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
BRCA	: Breast Cancer susceptibility gene
CA15-3	: Carcinome Antigène 15.3
CAC	: Centre Anti-Cancer
CCIS	: Carcinome Canalaire In Situ
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CLIC	: Carcinome Lobulaire In Situ
CMI	: Chaîne Mammaire Interne
CT	: Chimiothérapie
EDTA	: Etylen Diamine Tetra-acétique Acide
EGTM	: European Group on Tumour Markers
ESMO	: European Society for Medical Oncology
HER2	: Human Epidermal growth factor Receptor 2
HTA	: Hypertension artérielle
IGF	: Insulin-like Growth Factor
IHC	: Immunohistochimie
INSP	: Institut National de Santé Publique
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
ISOBM	: International Society Of Oncology and Biomarkers
MALT	: Mucosa Associated Lymphoid Tissue
MCA	: Mucine like Carcinome Associated Antigen
MCF7	: Michigan Cancer Foundation 7
MUC	: Mucine
OMS	: Organisation Mondial de la Santé
P53	: Protéine 53
PEM	: Polymorphic Epithelial Mucine
RAS	: Rien A Signifier
RB	: Rétinoblastoma

RE : Récepteurs OEstrogénique
RH : Récepteurs Hormonaux
ROC : Receiver Operating Characteristic
RP : Récepteurs Progestatif
RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
SBR : Scarff Bloom et Richardson
SOR : Standards, Options et Recommandations
TNM : Tumeur primaire - adénopathies régionales- métastases
TPA : Antigène Tissulaire Polypeptidique
UICC : Union for International Cancer Control

Introduction

CA 15-3 est le marqueur tumoral le plus utilisé au cours de la prise en charge des patientes porteuses d'un cancer du sein[13][80]. En effet, il a été démontré que le CA 15-3 permet de diagnostiquer près de 75% des métastases à distance (MAD)[23][42][52]. Le dosage du CA 15-3 n'est donc préconisé que pour le suivi et l'évaluation de la réponse au traitement en phase métastatique en l'absence d'autres cibles mesurables[17][80][96][171]. Pourtant la survie globale des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique semble s'être considérablement améliorée ces 20 dernières années. La médecine personnalisée qui utilise le profil moléculaire, notamment génétique, des individus et/ou de leur tumeur pour guider les décisions thérapeutiques est aujourd'hui largement initiée. Récemment de nouvelles drogues de la classe des agents cytotoxiques, des inhibiteurs de kinases, des inhibiteurs de la voie PI3K/Akt/mTOR ou encore des anticorps monoclonaux ont démontré un impact thérapeutique majeur en situation métastatique avec un bénéfice aussi bien en termes de survie sans progression que de survie globale.[8][187]

Le dosage du CA 15-3 est utilisé pour la surveillance des patientes traitées pour un cancer du sein. L'interprétation des marqueurs sur un mode cinétique soit recommandée. Or la plupart des seuils rapportés dans les notices des trousse sont déterminés par les fabricants à partir de la distribution des concentrations de CA 15-3 observées chez des sujets sains]. L'utilisation de cette limite supérieure des valeurs normales (LSN) comme outil de suivi chez des femmes ayant déjà présenté un cancer du sein primitif paraît donc contestable, la distribution du CA 153 chez ces patientes pouvant être différente de celle des sujets sains. [42][187]

Plusieurs études ont montré que l'expression de MUC1, protéine dont le CA 15-3 est un peptide dérivé, est régulée par les œstrogènes et que l'élévation du CA 15-3 lors de la rechute métastatique dépend du statut des récepteurs hormonaux (RH).[187]

Ce mémoire se compose de deux parties, la première partie concerne l'étude bibliographique, et se compose de deux chapitres, le premier chapitre cancer du sein et le deuxième chapitre cancer du sein métastatique. La deuxième partie est la partie pratique et consiste en une description de la méthodologie de travail et des résultats obtenus et une discussion sur l'intérêt clinique de l'étude CA 15-3 dans la détection précoce de la récurrence du cancer du sein localement avancé.

Partie 1 : Etude bibliographique

Chapitre 1 : cancer du sein

I Rappels

I.1 Rappel Anatomique de la glande mammaire

Les tissus mammaires ne comprennent pas seulement le sein, mais aussi la partie du corps comprise entre la clavicule, l'aisselle et la lame du sternum. Les muscles de la poitrine et de l'épaule sont situés derrière les tissus mammaires. Chaque sein est constitué d'un tissu graisseux plus ou moins important qui lui donne sa forme et dans lequel se trouve la glande mammaire [11]. Le tissu adipeux protège les canaux et les lobules. Le tiers du tissu mammaire se compose de graisse et de tissu conjonctif et les 2/3 se composent de canaux et de lobules. [187]

La glande mammaire est entourée par un fascia périphérique, l'un superficiel (glande-peau), l'autre profond (glande-muscle) (fig. 1) [73]. Une coupe para-sagittale passant par le mamelon laisse entrevoir deux grands compartiments : l'enveloppe cutané-graisseuse et le tissu conjonctivo-glandulaire avec pour unité élémentaire le lobule mammaire qui s'abouche sur un canal secondaire lobulaire [73][187].

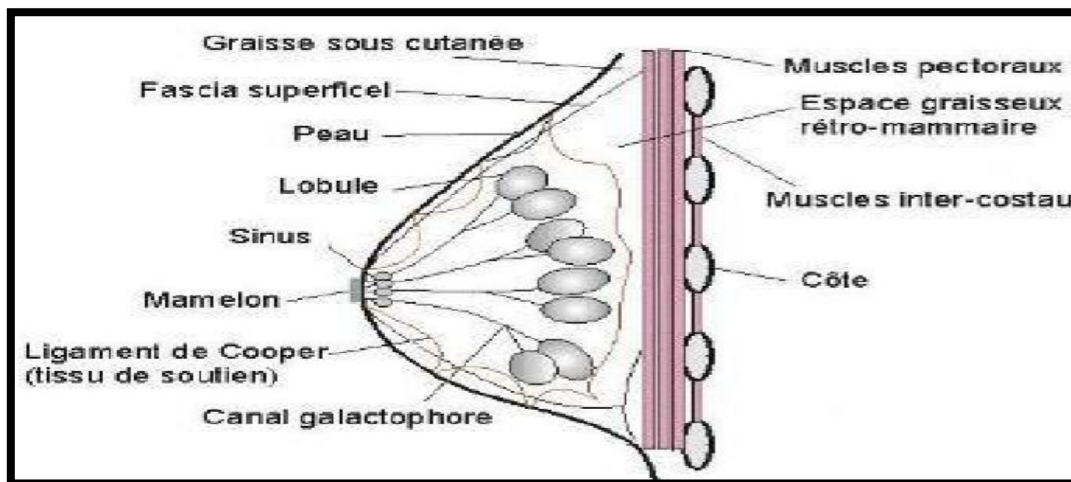


Figure 1: coupe au niveau de la glande mammaire[73].

Sur le plan superficiel, le sein est recouvert de peau (Fascia superficialis) s'étendant sans limite nette jusqu'à la région mamelonnaire, arrondie et pigmentée[187].

Le mamelon comprend : La plaque aréolaire et Le mamelon proprement dit. Le mamelon est la partie centrale et surélevée de l'aréole. Les canaux galactophores qui assurent l'évacuation des sécrétions lactées y débouchent par des pores séparés [11]. Il y a différentes formes de mamelon ; normal, bref, et ombiliqué[187].

La peau de l'aréole a un aspect grenu car elle est parsemée de glandes cutanées et sébacées (Glande de Morgagni) qui s'hypertrophient à la grossesse et prennent alors le nom de tubercule de Montgomery. L'aréole est pourvue de fibres musculaires lisses, muscles sphinctériens péri-alvéolaires, qui contrôlent la fonction excrétrice du sein au moment de la lactation.

I.1.1. Vascularisation de la glande mammaire

Le sein est richement vascularisé. Les parties non glandulaires sont constituées de tissu adipeux. La partie interne du sein est vascularisée par des branches profondes de l'artère thoracique interne [125]. Les parties externes et inférieures reçoivent des branches de l'artère thoracique externe, de l'artère thoraco-acromiale et de l'artère thoracique suprême. Le tissu cellulaire et la peau sont irrigués par le même dispositif artériel

L'étude des veines est importante. Elles sont parallèles aux lymphatiques (les métastases se font en suivant leur trajet). Trois groupes de veines profondes drainent la glande mammaire :

- les branches perforantes de la veine mammaire interne qui s'abouche directement au réseau capillaire pulmonaire ;
- la veine axillaire conduit directement au réseau capillaire du poumon ;
- les veines intercostales, les plus importantes, communiquent avec les veines vertébrales et se jettent dans l'azygos pour aboutir à la veine cave supérieure.

I.1.2. Les lymphatiques du sein

Au niveau du système lymphatique, le sein est divisé en 4 cadrans ; 2 externes, 2 internes. Les cadrans externes sont drainés vers l'artère thoracique externe, le creux axillaire (ganglion de Sargius) et le ganglion sus-claviculaire. Les cadrans internes sont drainés sous le sternum par le ganglion intra thoracique puis le relais sus-claviculaire (fig. 2). [1].

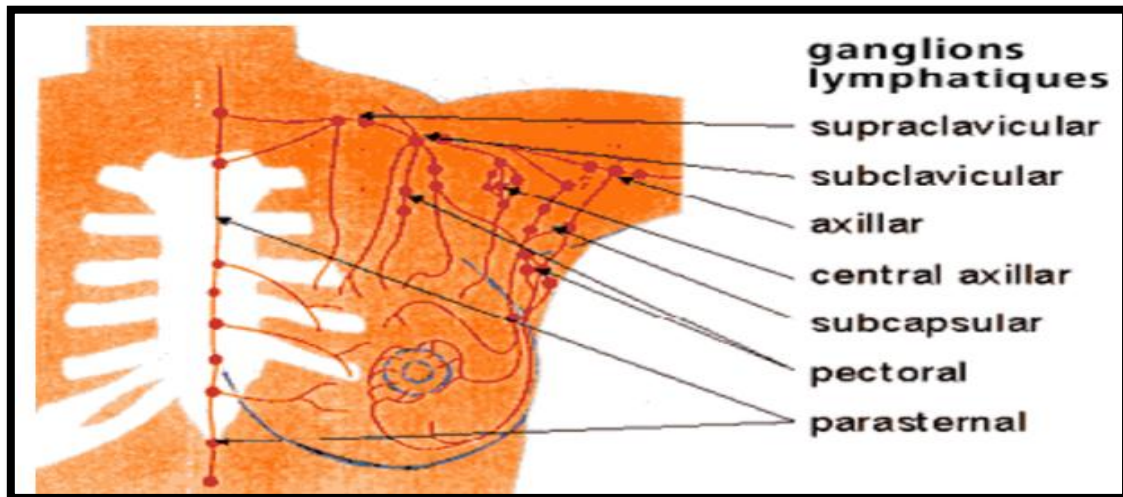


Figure 2: réseau lymphatique de la glande mammaire[1]

Selon le siège des ganglions axillaires, on distingue plusieurs chaînes :

- les ganglions mammaires externes : ils siègent au-dessous du bord latéral du grand pectoral, au milieu du creux axillaire, suivant ainsi le cours de l'artère thoracique latérale ;
- les ganglions mammaires internes : ils sont de petite taille entre 2 à 5 mm de diamètre. Ils suivent le trajet des vaisseaux mammaires internes, au sein d'un tissu conjonctivo-graisseux [18].

Les lymphatiques du sein sont divisés en lymphatiques cutanés drainant la lymphe de la peau mammaire et de la graisse sous-cutanée, et les lymphatiques de la glande elle-même [1].

I.2 Histologie de la glande mammaire

Le sein est une glande sudoripare modifiée qui assurent la production du lait. Située au-dessus des muscles grands pectoraux et grands dentelé, elle est reliée à ceux-ci par une couche de tissu conjonctif. Le système canalaire constitue la composante fonctionnelle de la glande mammaire (fig. 3) [148]. Le tissu fibro-adipeux entourant les canaux représente cependant la majeure partie du sein. Exception faite du court segment des canaux collecteurs qui s'abouche à la peau au niveau du mamelon et qui est bordé par un revêtement de type Malpighien, le système canalaire dans son ensemble est bordé par deux couches cellulaires : une couche interne de cellules épithéliales entourée par une couche externe discontinue de cellules myoépithéliales (fig. 4) [19]. Ces deux couches cellulaires sont délimitées par une membrane basale, elle-même cernée en périphérie par quelques fibroblastes. Dans les canaux terminaux et les acini, les cellules épithéliales sont cubiques et les cellules myoépithéliales bien visibles, à cytoplasme clair [125].

A l'intérieur de chaque glande mammaire, comprend de 15 à 20 lobes ou compartiments séparés par un tissu adipeux. Disposées en grappe, les alvéoles emmènent le lait (quand il est produit) dans une série de tubules secondaires. De là, le lait passe dans des canaux mammaires, près du mamelon, ces canaux s'élargissent pour former des sinus lactifères, où le lait peut être entreposé, les sinus se continuent sous forme de canaux lactifères qui prennent fin au mamelon [176].

Les lobes et lobules ont une architecture schématiquement superposable à celle des autres glandes exocrines composées. On y trouve un système ramifié de canaux excréteurs terminés par des portions sécrétrices tubulo-alvéolaires.

Chaque glande mammaire est constituée de lobes drainés par des canaux galactophores collecteurs « lactifères » s'ouvrant individuellement à la peau au niveau du mamelon. Chaque lobe est lui-même constitué de lobules, chaque lobule étant constitué de tubulo-alvéoles correspondant à la partie sécrétrice de la glande. Les lobules sont entourés par du tissu conjonctif dense alors que le tissu conjonctif intralobulaire (tissu conjonctif palléal) est lâche [1].

Les canaux galactophores excréteurs (ou canaux galactophores) sont d'abord intralobulaires, puis interlobulaires (épithélium cubique avec présence de cellules myoépithéliales) et enfin interlobaires à épithélium pavimenteux stratifié.

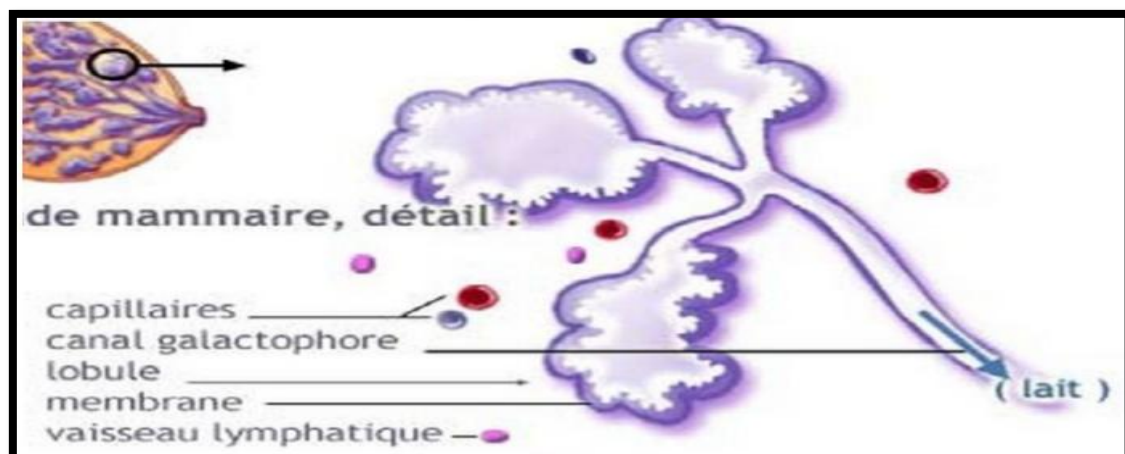


Figure 3: lobes et lobule mammaire[148]

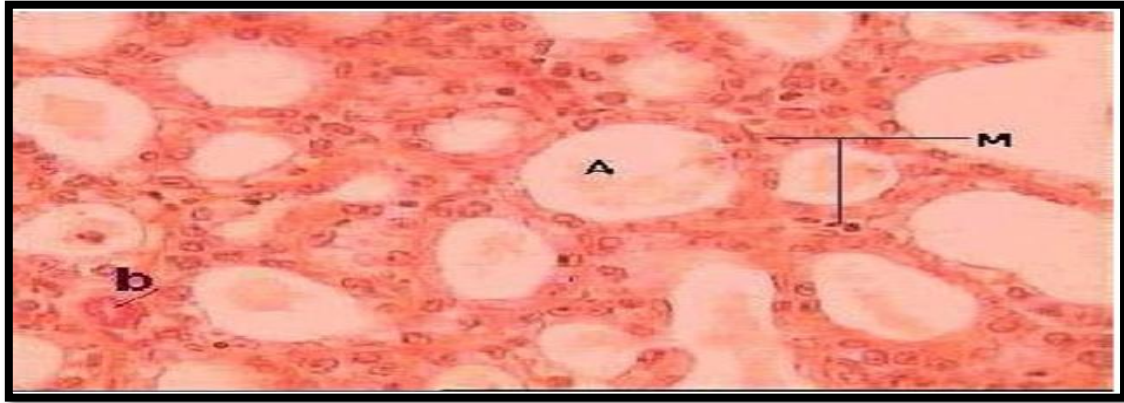


Figure 4 : Coupe histologique pour identifier les cellules myoépithéliales (M) autour des alvéoles (A) et les vaisseaux sanguins (B) [19].

Le sein est composé de deux composantes :

- une composante adipeuse radio transparente.
- une composante fibroglandulaire radio-opaque.

Le rapport entre le volume de la composante fibroglandulaire et le volume de la composante graisseuse dépend de :

- l'âge de la femme : l'involution du sein commence à partir de l'âge de 30 à 35 ans, cette involution est caractérisée par le remplacement progressif de la composante fibroglandulaire par du tissu adipeux ;
- en cas de surcharge pondérale, la composante adipeuse peut être accrue [1].

I.3 Physiologie

Les lobes sont constitués de lobule capable de sécréter du lait en période d'allaitement. Un lait est transporté par les canaux galactophores jusqu'au mamelon, situé au centre d'une zone pigmentée (l'aréole). [Institut national contre le cancer 2007].

Les œstrogènes agissent directement sur les canaux excréteurs de la glande mammaire. Leur action est parfois directe, provoquant notamment une hyperhémie, rétention de sodium et d'eau au niveau de la glande comme dans le syndrome prémenstruel [75]. Les œstrogènes ont pour effet de stimuler la croissance des canaux galactophores, élèvent l'index mitotique à l'extrémité du canal,

entraînant la pigmentation de l'aréole. Ils stimulent la différenciation et le développement de l'épithélium galactophorique. [169]. L'action directe de la progression sur la glande mammaire ne semble pouvoir s'exercer que si celle-ci a été préalablement préparée par les œstrogènes. Elle entraîne une prolifération alvéolo-acineuse, son action complète celle des œstrogènes pour qu'elle limite la croissance des canaux galactophoriques. Elle permet le développement des acini. L'effet indirect de la progestérone s'oppose à l'augmentation de la perméabilité capillaire provoquée par les œstrogènes, elle diminue donc les phénomènes œdémateux [26].

II Cancer du sein : Le cancer est un terme générique appliqué à un grand groupe de maladies pouvant toucher une partie quelconque de l'organisme. Les autres termes employés sont ceux de tumeurs malignes et de néoplasmes.

Un cancer du sein résulte d'un dérèglement de certaines cellules qui se multiplient et forment le plus souvent une masse appelée tumeur. Il en existe différents types qui n'évoluent pas de la même manière. Certains sont « agressifs » et évoluent très rapidement, d'autres plus lentement. Les cellules cancéreuses peuvent rester dans le sein. Elles peuvent aussi se propager dans d'autres organes ce qui est une situation encore plus menaçante. On parle alors de métastases. Dans la majorité des cas, le développement d'un cancer du sein prend plusieurs mois, voire plusieurs années.[172]

II.1 Epidémiologique

Le cancer du sein est le cancer le plus commun chez la femme dans les pays développés. La même tendance est observée dans les pays en voie de développement ou sous-développés.

Dans le monde : 1,7 millions de femmes ont un diagnostic de cancer du sein chaque année et en 2012, 6,3 millions de femmes vivaient avec un cancer du sein diagnostiqué au cours des cinq années précédentes. Depuis les dernières estimations (2008), l'incidence du cancer du sein a augmenté de plus de 20%, et la mortalité de 14%.

Il représente la première cause de mortalité par cancer chez la femme [Organisation mondiale de la santé (OMS) décembre 2012]

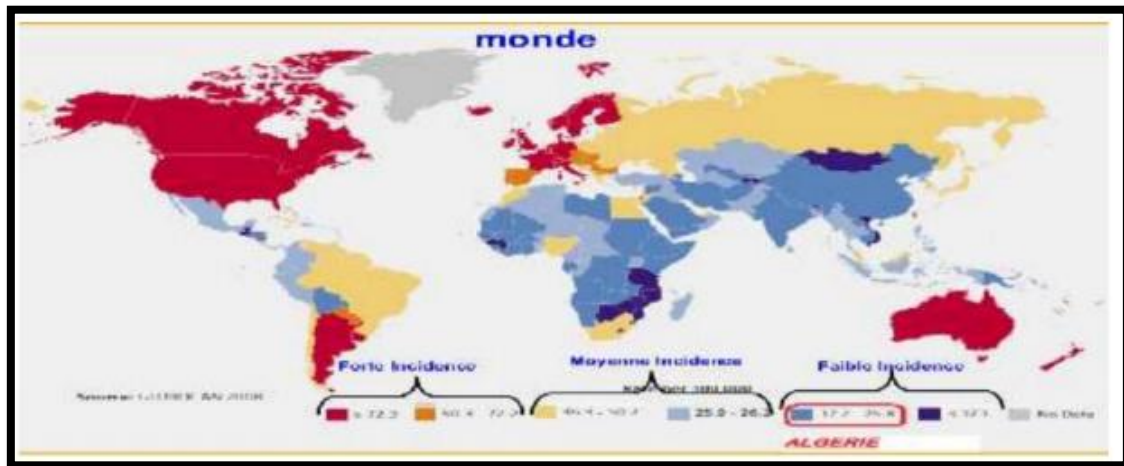


Figure 5 : répartition du taux d'incidence standardisé du cancer du sein dans le monde

En France, il est le second cancer le plus fréquemment diagnostiqué, tous sexes confondus, derrière le cancer de la prostate. Chez la femme, il est le plus fréquent des cancers : il représente à lui seul 31,5 % de l'ensemble des nouveaux cas. Le nombre de nouveaux cas de cancer du sein diagnostiqués en 2012 est estimé à 48 763. Cette pathologie est très majoritairement féminine et concerne 1 homme pour 100 femmes. Les taux (standardisés monde) d'incidence et de mortalité en sont respectivement de 88,0 et 15,7 pour 100 000 femmes. Avec environ 11 886 de décès estimés en 2012, le cancer du sein est au 1er rang des décès par cancer chez la femme (18,8%) [85]. En 2012, l'âge moyen au diagnostic est de 63 ans, et l'âge moyen au décès de 72 ans : le cancer du sein est une pathologie dont l'incidence croît avec l'âge (Figure 6) [85].

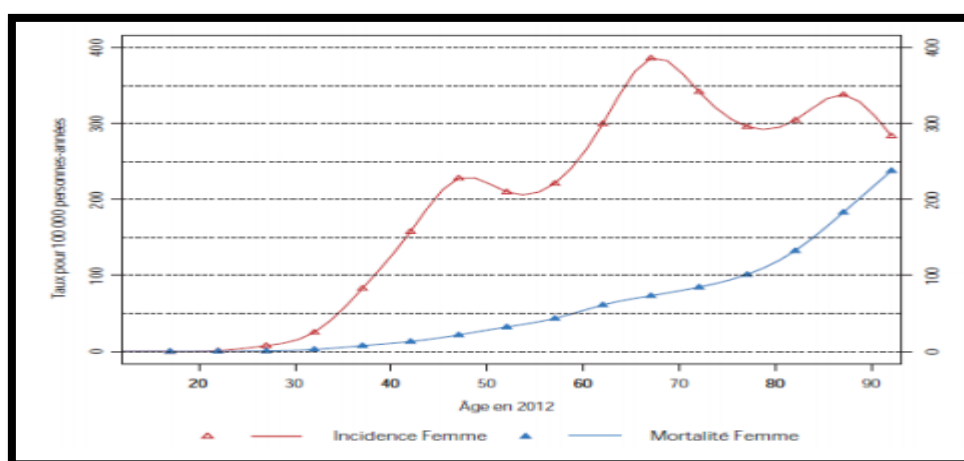


Figure 6 : Incidence et mortalité du cancer du sein par âge en 2012 [85]

En Algérie : Selon l'enquête nationale sur l'incidence et la prévalence des cancers réalisée par INSP en 2002, le cancer du sein représente le premier cancer de la femme (29,5%) des cancers féminins [77].

II.2 Facteurs de risque

Les causes directes du cancer du sein ne sont pas connues avec certitude, mais des facteurs de risque prouvés par des études épidémiologiques ont été définis :

1. **Sexe :** Le sexe féminin constitue le principal facteur de risque, plus de 99% des cas se manifestent chez les femmes [147].
2. **Âge :** Le risque augmente avec l'âge ; environ trois quarts des cas sont décelés chez les femmes âgées de plus de 50 ans [147].
3. **Facteurs liés à la vie reproductive de la femme :** La nulliparité, une ménarche précoce (avant l'âge de 11-12 ans), une première grossesse tardive (après l'âge de 30 ans), une ménopause tardive (après l'âge de 55 ans) ont un impact important sur l'incidence de ce cancer [147].
4. **Antécédents familiaux :** Le risque est augmenté si des proches de la famille au premier degré (la mère et/ou une sœur) ont contracté la maladie surtout en période préménopausale [147].
5. **Antécédents personnels:** la présence d'un cancer de l'ovaire, de l'endomètre, et du sein ou de lésions histologiques «à risque» découvertes lors d'un prélèvement biopsique (hyperplasie canalaire atypique, néoplasie lobulaire in situ,...)[147].
6. **Antécédents génétiques :** Environ 5 à 10% des cas sont dus à une mutation génétique, hériter un des gènes mutés liés au cancer du sein augmente considérablement le risque d'en être atteint [147].
7. **Surpoids pour les femmes ménopausées :** les femmes ayant un surpoids supérieur à 10 kg à partir de l'âge de 18ans, présentent après la ménopause un risque de cancer du sein de 18%, et ce dernier sera de 45%, si la prise de poids est de plus de 25kg probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiols libre [133].
8. **Consommation excessive d'alcool :** Les femmes concernées par une telle consommation ont un risque plus élevé (7%) pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolique par jour. Les femmes ayant un cancer du sein et consommant au moins une boisson alcoolique par jour, ont une durée de survie diminuée de 15% à 40%, comparativement à celles qui ne boivent pas d'alcool [133].
9. **Consommation du tabac :** Pourtant la cigarette avait un effet protecteur dans le cancer du sein dû à l'effet anti-oestrogénique de la dioxane qui lui a contenue [157] cependant la fumée de celle-ci est une importante source de substances carcinogènes et le tabagisme passif semble associé à

un risque augmenté d'environ 60%, ce risque est multiplié par trois chez les femmes après la ménopause [133].

10. **Traitement hormonal substitutif :** Les traitements à base à la fois d'œstrogènes et de progestatifs constituent un facteur de haut risque [147].
11. **Exposition aux radiations ionisantes :** L'exposition à ces radiations ionisantes avant l'âge de 40 ans est susceptible de provoquer un cancer du sein dans les années ultérieures, issue de l'endommagement de l'ADN est ses constituants par ces radiations [133].
12. **Hormones endogènes :** Le cancer du sein est une maladie hormono-dépendante [107]. Les hormones sexuelles conditionnent le développement de la glande mammaire, les œstrogènes en particulier jouent un rôle de régulation, elles stimulent par ailleurs la prolifération cancéreuse. L'exposition totale et cumulative du tissu mammaire à ces hormones reste le facteur le plus important dans la survenue de cette pathologie [83].

Les études épidémiologiques ont démontré que le risque de ce cancer avant la ménopause est associé à des niveaux plasmatiques élevés d'insuline et de testostérone et à une insuffisance d'activité du corps lutéal (faibles concentrations de progestérone) [25].

La progestérone naturelle, à l'inverse de celle de synthèse, a un effet protecteur à l'égard de la maladie. L'augmentation de l'insuline, en cas d'insulino-résistance, stimule la production des androgènes ovariens et inhibe la production au niveau du foie des protéines qui lient les hormones sexuelles et les protéines qui lient l'IGF-1. Par conséquent, la biodisponibilité des hormones sexuelles et de l'IGF-1 augmente, leur action combinée stimule la prolifération des cellules cancéreuses du sein. [25]

D'autres facteurs de risque sont possibles mais leurs preuves scientifiques sont peu consistantes.[25]

II.3 Classification

II.3.1 Classification histologique

Il existe deux types histologiques de tumeurs du sein, les tumeurs épithéliales, les plus fréquentes, et les tumeurs non-épithéliales, beaucoup plus rares[187].

1-Les cancers épithéliaux

- **Les carcinomes non invasifs ou non infiltrant** : Ils représentent 15 à 20 % des cancers du sein. Ce sont les carcinomes canaux in situ (CCIS) et les carcinomes lobulaires in situ (CLIS), Il s'agit d'une prolifération carcinomateuse qui se développe dans la lumière des canaux et des lobules, sans franchir la membrane basale et sans envahir le tissu conjonctif[187].
- **Les carcinomes invasifs ou infiltrant** : Dont les cellules tumorales envahissent le tissu conjonctif, générant alors un risque de métastases locorégionales ou à distance. Les plus fréquents sont les Carcinomes canaux infiltrant : ils représentent 80% des carcinomes infiltrants[187].
- **La maladie de Paget** : Elle représente 1 à 3 % des cancers du sein. Il s'agit d'un adénocarcinome intra épidermique du mamelon, associé à un adénocarcinome intra- galactophorique sous-jacent dans 82 à 100 % des cas[187].

2-Les cancers inflammatoires : Le cancer du sein inflammatoire représente 1 à 6 % des cancers du sein, mais constitue une forme agressive dont l'évolution est rapide et le pronostic très sévère [59]. Ce type de tumeurs s'accompagne des métastases à distance lors du diagnostic dans un tiers des cas [33].

3-Les autres tumeurs non épithéliales : Elles sont rares, représentant moins de 1% de toutes les tumeurs malignes du sein. Il s'agit d'une prolifération tumorale maligne issue des autres structures du sein (tissus conjonctifs, graisse, vaisseaux sanguins ou lymphatiques) représentés par :

- Les sarcomes phyllodes
- Les sarcomes mésenchymateux ou sarcome du stroma
- les angiosarcomes,
- Les lymphomes malins non hodgkiniens primitifs du sein,
- Les métastases intra-mammaires d'un autre cancer primitif : mélanome, tumeurs pulmonaires, du tractus digestif, de l'appareil urogénital[187].

Tableau 1 : Classification histologique des cancers mammaires préconisée par l'Organisation Mondiale de la Santé [3].

Tumeurs épithéliales malignes
Carcinomes non infiltrants <ul style="list-style-type: none"> • Carcinome canalaire in situ (intra-canalaire) (CCIS) • Carcinome lobulaire in situ (CLIS) Carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique (canalaire TNS) (40 à 75%)

<ul style="list-style-type: none"> • Carcinome de type mixte • Carcinome pléomorphe • Carcinome avec cellules géantes ostéoclastiques • Carcinome avec aspects choriocarcinomateux • Carcinome avec aspects mélanocytaires <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinome mucineux . <p>Cystadenocarcinome et carcinome à cellules cylindriques sécrétantes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinome à cellules en bague à chaton Iumeurs neuroendochines du sein (5 a 10%) • Carcinome neuroendocrine de type solide • <p>Carcinoïde atypique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinome à petites cellules • Carcinome neuroendocrine à grandes cellules <p>Carcinome papillaire infiltrant (<1 à 2%)</p> <p>Carcinome micropapillaire infiltrant (<2%) Carcinome apocrine Carcinome métaplasique (<5%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinome métaplasique de type épithélial pur • Carcinome épidermoïde • Adenocarcinome avec métaplasie à cellules fusiformes • Carcinome adénosquameux • Carcinome mucoépidermoïde • Carcinome métaplasique mixte à composante épithéliale et conjonctive <p>Carcinome cellules riches en lipides (<1 à 6%) Carcinome sécrétant (<0,15%) Carcinome oncocytique Carcinome adénoïde kystique (0.5%)</p>
<p>Carcinome à cellules acineuses</p> <p>Carcinome à cellules claires (riches en glycogène)</p> <p>Carcinome sebace</p> <p>Carcinome inflammatoire</p> <p>Maladie de Paget du mamelon</p>
<p>Tumeurs myoépithéliales</p>
<p>Myoépithéliome malin</p>

Tumeurs mésoenchymateuses malignes
Hemangiopericytome
Fibrosarcome
Schwannome malin
Angiosarcome
Liposarcome
Rhabdomyosarcome
Ostéosarcome
Leiomyosarcome
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

II.3.2 Classification par grade (SBR)

Le rôle du grade histopronostic carcinomateuses infiltrantes. Le système le plus utilisé étant le grade de Scarff Bloom Richardson (SBR).

La majorité des systèmes de classification du grade tumoral pour le cancer du sein combine 3 paramètres morphologiques : le pléomorphisme nucléaire, la formation de tubules et le compte de

mitoses. Chaque élément est évalué individuellement et un score de 1 à 3 lui est attribué. Le grade histologique résulte de l'addition de ces 3 scores.

Le rôle du grade histopronostic est maintenant largement admis pour les tumeurs carcinomateuses infiltrantes. Le système le plus utilisé étant le grade de Scarff Bloom[187]

La majorité des systèmes de classification du grade tumoral pour le cancer du sein une 3 paramètres morphologiques : le pléomorphisme nucléaire, la formation de tubules et le compte de mitoses. Chaque élément est évalué individuellement et un score de 1 à 3 lui est attribué. Le grade histologique résulte de l'addition de ces 3 scores. Différents systèmes de grading existent, le plus ancien et le plus utilisé étant celui de Scarff BloomRichardson (SBR) [4].

Des modifications ont été apportées sur ce système en raison du manque de précision des 3 critères. Ainsi, un nouveau système fut créé, le système Nottingham, [56] se basant sur le grade SBR et précisant les critères afin d'améliorer la reproductibilité du grade et sa valeur pronostic.

Les cancers de grade 1 sont mieux différenciés que ceux de grade 3. Les cancers indifférenciés ont habituellement une évolution plus grave et plus rapide mais ils se montrent aussi plus sensibles aux traitements néo adjuvants [4].

Tableau 2 : Classification de la tumeur selon le grade SBR [4]

Grade Tumoral	Scores Additionnés
G1 ou bas grade	3 - 5
G2 ou grade intermédiaire	6 - 7
G3 ou haut grade	8 - 9

II.3.3 Classification moléculaire des cancers du sein

Depuis quelques années, une nouvelle classification, dite « moléculaire », des cancers du sein est apparue. Il s'agit d'une classification basée sur la génomique du cancer et développée dans un but essentiellement pronostique. Elle regroupe les cancers lumineux (A et B), basaux et sur exprimant HER2[187].

II.3.4 Classification clinique du cancer du sein (classification TNM)

Classification TNM du cancer du sein, 7e édition, 2010, et stade UICC Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique post chirurgical noté "pTNM" Tumeur Primaire T

- Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée
- T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable
- Tis : carcinome in situ
- Tis (DCIS) : carcinome canalaire in situ
- Tis (CLIS) : carcinome lobulaire in situ
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
- NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur T1 : tumeur 2 cm dans sa plus grande dimension T1mic : micro-invasion 1 mm dans sa plus grande dimension
- T1a : 1 mm < tumeur 5 mm dans sa plus grande dimension
- T1b : 5mm < tumeur 1cm dans sa plus grande dimension
- T1c : 1cm < tumeur 2cm dans sa plus grande dimension T2 : 2 cm < tumeur 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 : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein T4c : T4a+T4b.
 - T4d : cancer inflammatoire Ganglions lymphatiques régionaux pN Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement) N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées.
 - N0 (i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC).
 - N0 (i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires 0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire).
 - N0 (mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymérase Chain réaction).

- N0 (mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR).
- N1mi : micrométastases > 0,2 mm et 2 mm N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique.
- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires.
- N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique.
- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b) N2: envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire.
- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
- N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire.
- N3: envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux .
- N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement de 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

- Tis N0 M0
- I T1 N0 M0
- IIA T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;
- IIB T2 N1 M0 ; T3 N0 M0 T0N2M0 ; T1N2M0 ; T2N2M0 ; T3N1M0 ; T3 N2 M0

- IIIA T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
- IIIB Tous T N3 M0
- IV Tous T Tous N M1

III Facteurs pronostiques et prédictifs du cancer du sein

Un facteur pronostique est un critère dont l'état initial est associé à la survie sans rechute ou à la survie globale indépendamment de la thérapeutique utilisée alors qu'un facteur prédictif est un critère dont l'état initial est corrélé à la réponse (ou non réponse) de la tumeur à un traitement donné [45]. Certains facteurs sont mixtes, c'est-à-dire à la fois prédictifs et pronostiques. De très nombreux facteurs pronostiques ont été décrits dans le cancer du sein. Ces facteurs sont cliniques, morphologiques, biologiques et moléculaires. Ils peuvent être rattachés aux caractéristiques tumorales intrinsèques telles que la vitesse et la durée de croissance tumorale, la prolifération ou la capacité d'invasion et de dissémination de la tumeur.

III.1 Facteurs cliniques

1.1. L'âge

L'âge de la patiente au diagnostic constitue un facteur pronostique des récurrences locales et métastatiques [168] [34]. Avant la ménopause le pronostic du cancer du sein est d'autant plus mauvais que la patiente est jeune. Ainsi le risque de récurrence locale et de décès lié au cancer est-il maximal chez les femmes de moins de 35 ans du fait de facteurs histo-pronostiques plus péjoratifs [145] [100]. Certaines études vont même jusqu'à faire du statut pré-ménopausique un facteur de risque de récurrence locale [177]. Après la ménopause le risque de décès lié au cancer n'augmente qu'après 70 ans du fait de comorbidités importantes [168] [34].

1.2. La grossesse

La survenue d'un cancer du sein en cours de grossesse et en post-partum est considérée comme un facteur de mauvais pronostic [9].

1.3. Le score PEV

Le score PEV (Poussée EVolutive) est un score d'évolutivité clinique institué par le Centre Gustave Roussy en 1969 (Tableau 3). Il s'agit d'une description dynamique, complémentaire de la classification TNM, destinée à informer sur la rapidité de croissance de la tumeur. Cette classification n'est pas appliquée internationalement, mais fait l'objet d'un large consensus français.

Tableau 3 : Classification PeV

PEV	Description
PEV0	Pas de signe d'évolution rapide
PEV1	Tumeur à croissance rapide (augmentation de taille, œdème cutané, etc.)
PEV2	Idem avec signes inflammatoires localisés (en regard de la tumeur)
PEV3	Sein globalement inflammatoire (>1/3 du sein, mastite carcinomateuse)

S'agissant d'une description clinique, la classification PEV est d'une relative imprécision, notamment en ce qui concerne la notion de croissance rapide, souvent subjective [163]. Cette classification est surtout utilisée pour le cancer du sein inflammatoire, entité clinique rare (2-5% des cancers du sein environ) dont la survie à 5 ans ne dépasse pas 50%. Il s'agit souvent d'un carcinome canalaire infiltrant peu différencié, de haut grade SBR, très agressif et exprimant peu les récepteurs hormonaux [124].

1.4. La classification TNM La classification clinique TNM (Tumor Node Metastasis) de l'UICC (Union for International Cancer Control) apprécie la taille tumorale (T), l'envahissement des ganglions axillaires (N pour Node, ganglion en anglais) et la présence de métastases (M). Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique postchirurgical noté "pTNM". En dépit d'une certaine imprécision et d'une moins bonne fiabilité de l'appréciation clinique par rapport à l'appréciation histologique, cette classification permet d'établir l'opérabilité de la tumeur et d'avoir une première approche pronostique, la survie des tumeurs mammaires métastatiques étant moins bonne que celle des tumeurs non métastatiques (63% contre 96% à un an, 11% contre 77% à 5 ans et 2% contre 62% à 10 ans) [49].

1.4.1. Tumeur primitive (T) Les critères d'appréciation de la taille tumorale (T) sont résumés dans la (Figure 7).

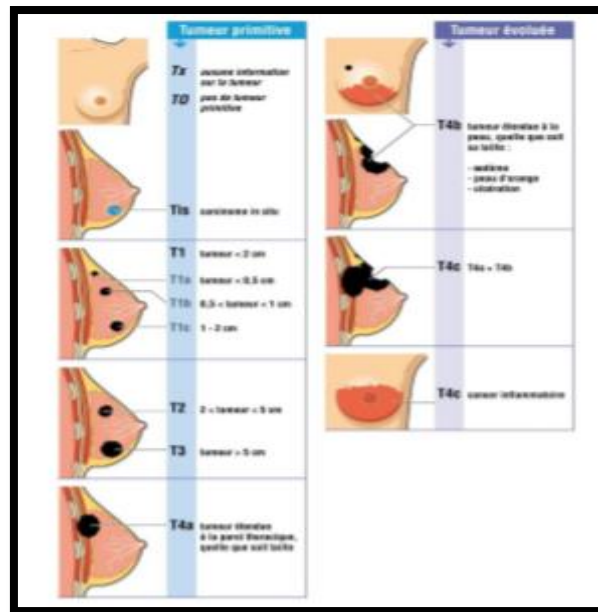


Figure 7 : Classification T des tumeurs primitives [190]

1.4.2. Adénopathies régionales (N) Le clinicien évalue la présence d'adénopathies palpables (N) selon les critères exposés dans (la Figure 8).

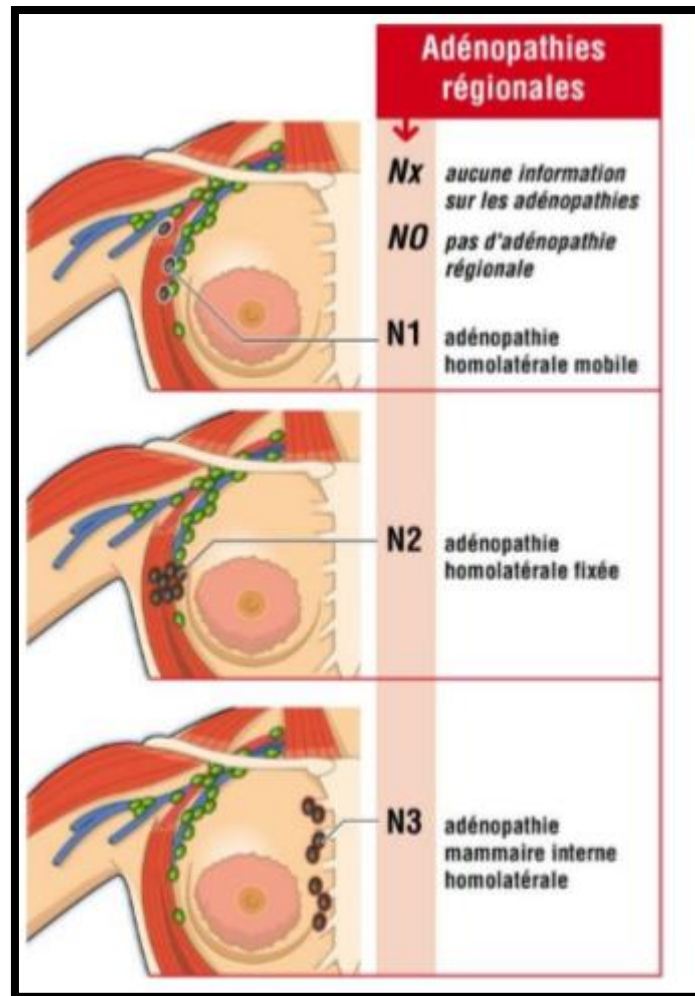


Figure 8 : Classification N des ganglions lymphatiques régionaux [190]

1.4.3. Métastases (M) Le clinicien recherche la présence de métastases (M) selon les critères décrits par (la Figure 9).

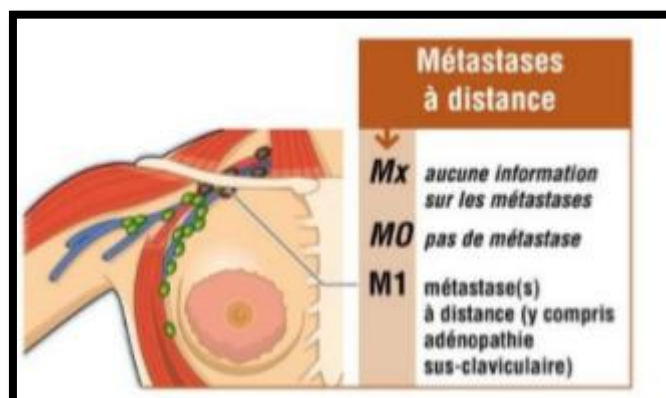


Figure 9 : Métastases (M) [190]

Les métastases peuvent être catégorisées selon les rubriques suivantes : pulmonaire PULM, osseuse OSS, hépatique HEP, surrénalienne ADR, cérébrale BRA, médullaire MAR, pleurale PLE, péritonéale PER, cutanée SKI, lymphatique LYM et autres OTH.

1.4. **Le stade AJCC** Les données de la classification clinique TNM peuvent être regroupées en 5 stades différents, numérotés de 0 à IV et définis par la classification de l'AJCC (American Joint Comitee on Cancer) [54] (Tableau 4)

Tableau 4 : Classification AJCC des cancers du sein Le pronostic de la maladie est d'autant plus défavorable que le diagnostic est établi à un stade avancé [175] [136].

0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0, T1	N1mi	M0
IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	Tous T	N3	M0
IV	Tous T	Tous N	M1

III.2 Facteurs histologiques

2.1. Classification anatomopathologique pTNM La classification pTNM (p pour « pathological »), classification anatomopathologique post-chirurgicale, est plus précise que la classification clinique.

2.1.1. Tumeur primitive (pT) La taille tumorale histologique pT est mesurée à l'état frais dans les 3 plans de l'espace (mesure macroscopique) puis sur lame en ne tenant compte que de la composante infiltrante [63]. Les catégories pT correspondent aux catégories T de la classification TNM. La taille tumorale pT est corrélée au taux d'envahissement ganglionnaire axillaire : 20% pour les tumeurs de moins de 10 mm, 70% pour des tumeurs de plus de 50 mm [184]. C'est également un facteur pronostique de récurrence locale [108] et de survie. La survie des patientes à 5 ans passe ainsi de 91%

pour les tumeurs de moins de 20 mm, à 80% pour les tumeurs de 20 à 50 mm et à 63% pour les tumeurs de plus de 50 mm [38]. La taille tumorale pT est également un facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie [144].

2.1.2. Envahissement ganglionnaire régional (pN) L'évaluation de l'envahissement ganglionnaire axillaire nécessite l'examen d'au moins 10 ganglions axillaires. Les ganglions macroscopiquement envahis sont prélevés selon une seule coupe contrairement aux autres ganglions qui sont examinés dans leur intégralité [152]. L'envahissement ganglionnaire régional est un facteur pronostique indépendant majeur de récurrence locale [178], de progression métastatique [182] et de survie [49] [63]. Le nombre de ganglions axillaires envahis est également un facteur pronostique de survie [168]. La survie à 10 ans passe ainsi de 74% en l'absence d'envahissement ganglionnaire, à 58% lorsque 1 à 3 ganglions sont envahis et à 29% quand au moins 4 ganglions axillaires sont atteints [49]. L'atteinte des ganglions de la chaîne mammaire interne et de l'étage axillaire supérieur est également un facteur de mauvais pronostic [9]. Les ruptures capsulaires observées souvent en cas d'envahissement ganglionnaire massif semblent avoir une influence pronostique défavorable dont le caractère indépendant n'est toujours pas démontré [109]. La signification pronostique des cellules tumorales isolées (cellules isolées ou micro amas tumoraux de taille inférieure à 0,2 mm et sans signe d'agressivité) [56] et des micro-métastases (amas de cellules tumorales de plus de 0,2 mm et de moins 2 mm) [86] [129] reste très controversée. La classification pN des adénopathies régionales [167].

2.2. Le grade histologique Le grade histologique le plus couramment utilisé en France est celui de Scarff-BloomRichardson (grade SBR) [28] modifié par Elston et Ellis [57]. Ce grade évalue d'activité proliférative de la tumeur et s'applique à tous les carcinomes invasifs. Il ne s'applique pas aux carcinomes in situ. Il prend en compte 3 critères histologiques qui sont cotés de 1 à 3 : la différenciation tubulo-glandulaire, le pléomorphisme nucléaire et le nombre des mitoses. Ces scores sont sommés pour obtenir le score global (Tableau 5).

Tableau 5 : Grade SBR modifié par Elston et Ellis [57] L'aspect histologique des tumeurs de grade SBR I, II et III

1. Différenciation tubulo-glandulaire : proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)	Score
>75% : tumeur bien différenciée	1
10 à 75% : tumeur moyennement différenciée	2
< 10% : tumeur peu différenciée	3
2. Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie apprécié sur la population tumorale prédominante	
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléomorphisme modéré	2
Variation marquées de taille, de forme, avec nucléoles proéminents	3
3. Nombre de mitoses (sur 10 champs de 0,48 mm de diamètre au grossissement $\times 400$; calibrage du microscope nécessaire pour des champs différents)	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
>12 mitoses	3
AU TOTAL	
Grade I	3, 4, 5
Grade II	6, 7
Grade III	8, 9

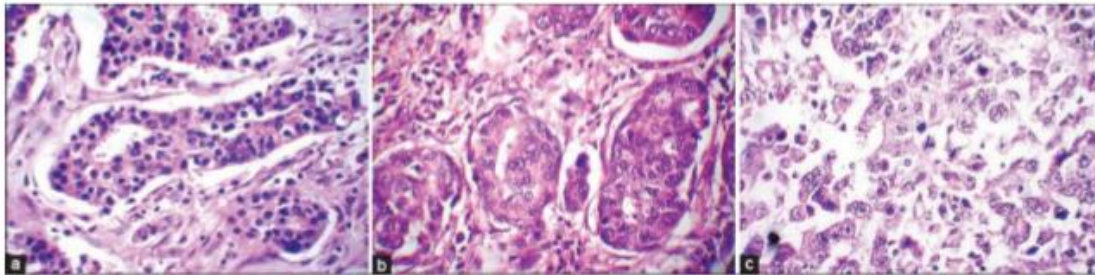


Figure 10 : Aspect histologique de carcinome canalaire infiltrant de grade SBR I (a), II (b) et III (c) [187]

Un grade SBR élevé est un facteur de risque de récurrence locale. Les taux de rechute locale à 8 ans sont respectivement de 9, 13 et 25% selon que la tumeur est de grade I, II ou III [165].

Le grade SBR est également un facteur pronostique indépendant du risque métastatique et de survie [49]. Les survies globale et sans récurrence sont plus courtes pour les tumeurs de grade III que pour les tumeurs de grade I et II [132]. Dans la série d'Elston, les taux de décès liés au cancer à 15 ans sont de 21, 50 et 59% selon que le grade de la tumeur est de I, II ou III respectivement [57]. Le grade SBR est

aussi un facteur prédictif de la réponse à la chimiothérapie : les tumeurs de grade III répondent mieux aux traitements cytostatiques que les tumeurs de grade I ou II [146].

2.3. Le type histologique Le carcinome mammaire peut être classé en 4 principaux groupes pronostiques selon le type histologique [69] [96] [134] [153] [62] [181] [171] (Tableau 6).

Tableau 6 : Groupes pronostiques en fonction du type histologique

Pronostic	Survie à 10 ans	Types histologiques
Excellent	>80%	Cribriforme infiltrant, tubulaire, tubulo-lobulaire, mucineux
Bon	60-80%	Tubulaire mixte, canalaire mixte, médullaire atypique, lobulaire alvéolaire
Médiocre	50-60%	Papillaire invasif, lobulaire classique, médullaire
Mauvais	<50%	Canalaire infiltrant, lobulaire solide, canalaire/lobulaire mixte
Très mauvais	30%	Cancer du sein inflammatoire

Le type histologique est connu pour être un facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie. Les taux de réponse des tumeurs infiltrantes sont plus faibles pour les carcinomes lobulaires que pour les carcinomes canaux [46].

2.4. Les embolies vasculaires péri-tumorales Les embolies vasculaires sont définies par la présence de structures carcinomateuses dans la lumière des vaisseaux lymphatiques et/ou sanguins situés en périphérie de la tumeur. Leur présence est associée à un risque de rechute locale [61] et métastatique [150]. La Figure 11 illustre le marquage d'embolies vasculaires lymphatiques et sanguins par hématoxyline et éosine (respectivement A & C) ou en immunohistochimie (respectivement B & D) [80].

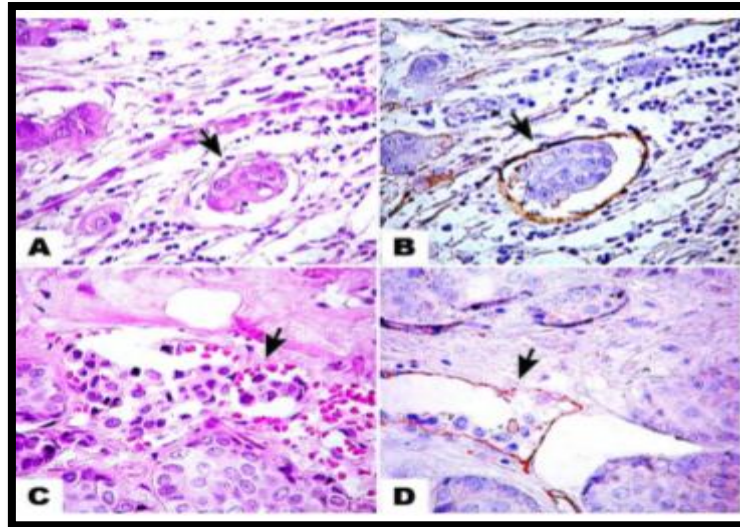


Figure 11 : Marquage d'embolies vasculaires lymphatiques et sanguins [116]

2.5. La composante canalaire La présence d'une composante intra-canalaire extensive associée au carcinome infiltrant expose à un risque de résection chirurgicale incomplète et donc à un risque accru de récurrence locale [177]. Son absence est corrélée à un taux de survie plus faible [160].

2.6. L'envahissement des marges d'exérèse Le respect d'une technique chirurgicale rigoureuse est essentiel pour obtenir des limites d'exérèse suffisamment larges tout autour de la tumeur lorsque celle-ci est retirée. La présence de marges d'exérèse envahies après traitement conservateur est en effet un facteur pronostique indépendant de récurrence locale [103], peut-être le plus important. Dans l'étude de Di Biase [51], le taux de rechute locale est de 13% lorsque les marges sont saines contre 31% lorsque celles-ci sont envahies. L'envahissement des marges d'exérèse a également été décrit par certains auteurs comme étant un facteur de risque métastatique [31].

2.7. Marqueurs de prolifération et d'invasivité Les différentes méthodes d'évaluation de la prolifération et de l'invasivité tumorale actuellement disponibles ne sont pas superposables. Il est néanmoins admis qu'une prolifération élevée est un facteur pronostique péjoratif en termes de survies globale et sans récurrence [3].

2.7.1. L'index mitotique L'index mitotique est le moyen le plus simple d'apprécier la prolifération cellulaire. Il est évalué par comptage du nombre exact de mitoses sur 10 champs consécutifs à l'objectif x40 (grandissement 400). Qu'il soit pris isolément ou intégré dans le grade SBR, l'index mitotique est un puissant facteur pronostique des cancers infiltrants du sein. La survie à 10 ans passe ainsi de 90% à 80% selon que l'index mitotique est inférieur ou supérieur à 10 [111]. Une étude récente [93] montre que le taux de survie sans métastases à 15 ans varie de 88,3% à 73,4% selon que

l'index mitotique est inférieur ou supérieur à 12. Un index mitotique élevé est également un facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie en situation adjuvante [8] ou néoadjuvante [39].

2.7.2. L'antigène Ki-67 L'antigène Ki-67 est un antigène nucléaire exprimé au cours des différentes phases du cycle cellulaire (G1, S, G2 et M). Il permet de repérer les cellules non quiescentes inscrites dans le cycle de prolifération. Il est recherché sur coupe tissulaire fixée par des techniques immunohistochimiques utilisant des anticorps monoclonaux (Figure 12). Le résultat (score) est exprimé en pourcentage de cellules infiltrantes marquées. Les seuils de 10 et 30% sont utilisés pour les indications de chimiothérapie. Celle-ci est indiquée en cas de score élevé (≥ 30), contreindiquée en cas de score faible (≤ 10) et discutée en cas de score intermédiaire (> 10 &

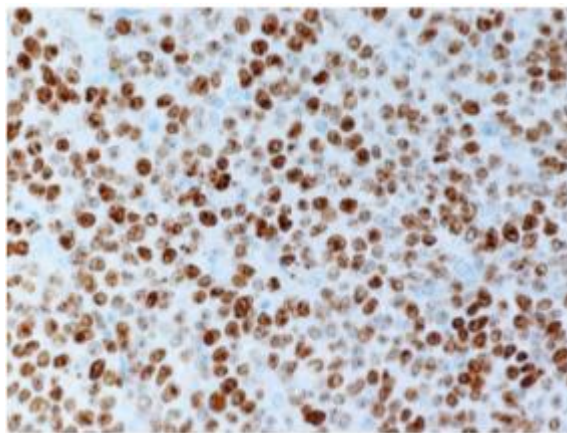


Figure 12 : Détection de l'antigène Ki-67 sur une coupe tumorale fixée [188]

Un score élevé est un facteur de mauvais pronostic en termes de récurrence locale et de progression métastatique [87] et un facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie [141] [139].

2.7.3. Le pourcentage de cellules en phase S (S%) La phase S est la phase de synthèse cellulaire de l'ADN. Le pourcentage de cellules en phase S (noté S%) peut donc être considéré comme un marqueur de la prolifération tumorale, et peut être évalué :

- Par cytométrie en flux : cette technique, pratiquée sur des cellules tumorales mises en suspension, permet d'établir l'histogramme de distribution de l'ADN et de calculer le pourcentage de cellules en phase S. Le S% déterminé par cytométrie en flux fournit une information pronostique dans le cancer du sein [123] [16]. Sa relation avec la chimiosensibilité tumorale a été démontrée in vitro [35]. Il n'est cependant pas utilisé en pratique courante du fait de problèmes méthodologiques non encore résolus.
- Par mesure de l'index de marquage à la thymidine tritiée (thymidine labelling index) : cet index est déterminé par marquage des cellules en phase S par autoradiographie après incubation de tissu frais en

présence de 3H-thymidine (Figure13). L'index de marquage à la thymidine tritiée est depuis longtemps reconnu comme étant un facteur prédictif de la rechute locale et de progression métastatique [165].

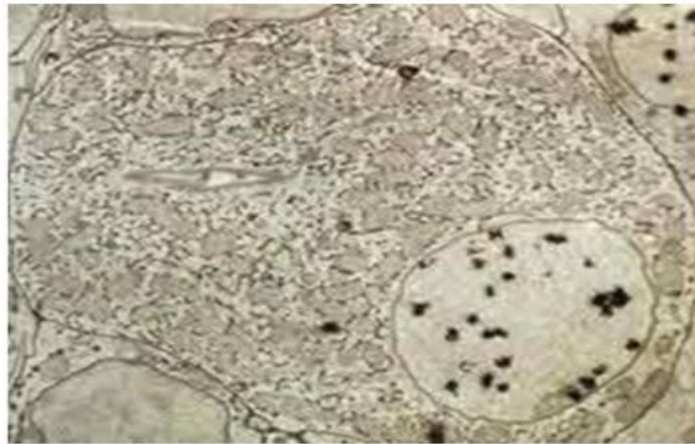


Figure 13 : Marquage des cellules en phase S à l'aide de 3H-thymidine [43]

2.8. Les autres facteurs histologiques D'autres facteurs histologiques ont une valeur pronostique controversée. Il s'agit de l'angiogenèse péri-tumorale, de la nécrose tumorale, de la fibrose et de l'élastose stromale [183] [180] [179].

III.3 Facteurs biologiques et moléculaires

L'American Society of Oncology (ASCO) a proposé en 2007 des recommandations pour l'usage marqueurs biologiques et moléculaires dans les cancers du sein [80]. Ces recommandations s'appuient sur le système TMUGS (Tumor Marker Utility Grading System) et sa classification par niveau de preuve ou level of evidence (LOE) [81] qui se décline en LOE I, II ou III selon que le niveau de preuve est respectivement élevé, intermédiaire ou bas. Trois bio-marqueurs ont à ce jour atteint le LOE I pour leur utilité clinique dans le cancer du sein : le statut des récepteurs hormonaux (RH) pour sa valeur prédictive de réponse à l'hormonothérapie, le statut HER-2 pour sa valeur prédictive de réponse à un traitement ciblé anti-HER-2 et enfin l'activateur du plasminogène (uPA) et son inhibiteur principal (PAI-1) pour leur valeur pronostique chez les patientes sans atteinte ganglionnaire. D'autres facteurs ont atteint un niveau de preuve inférieur, LOE II ou III, notamment la recherche des cellules tumorales circulantes (CTC) ainsi que les signatures expertisées par technique de biologie moléculaire : la signature moléculaire « 21 gènes » (Oncotype DXTM) et la signature moléculaire « 70 gènes » (Mammaprint®).

3.1. Expression des récepteurs hormonaux La connaissance du statut des RH est indispensable dès le diagnostic de toute tumeur invasive pour établir le plan thérapeutique de la patiente. Le statut des

RH est historiquement le premier paramètre prédictif recommandé dans le cancer du sein [137] : il permet de prédire la réponse à l'hormonothérapie, première thérapie ciblée indiquée dans la maladie. Dans la population générale environ 20% des tumeurs sont négatives pour les récepteurs aux œstrogènes (RE) et les récepteurs à la progestérone (RP) [12]. Les RE et les RP sont des facteurs de transcription nucléaire, régulant l'expression de différents gènes impliqués dans la prolifération, la survie cellulaire et la progression tumorale tels que la cycline D1, Bcl2 ou le VEGF. La synthèse du RP est sous contrôle des œstrogènes, et son expression est habituellement considérée comme un indicateur de la fonctionnalité du RE. La détermination des RH s'effectue par technique immuno-histo-chimique (IHC, standard), à partir de blocs de paraffine représentatifs de la tumeur (Figure 14). L'évaluation s'effectue au niveau des structures tumorales invasives. Les résultats sont exprimés en pourcentage et intensité moyenne de noyaux marqués. Le seuil de positivité des RE et des RP est fixé à 10 % de cellules marquées en France (quelle que soit l'intensité du signal) et à 1% en Europe et aux USA [76] [17] [104]. La pertinence du seuil de 10% a été récemment consolidée par la parution d'un article qui montre que les caractéristiques des tumeurs dont le taux d'expression des RH est compris entre 1 et 10% les rapprochent du groupe des tumeurs RH négatives [88].

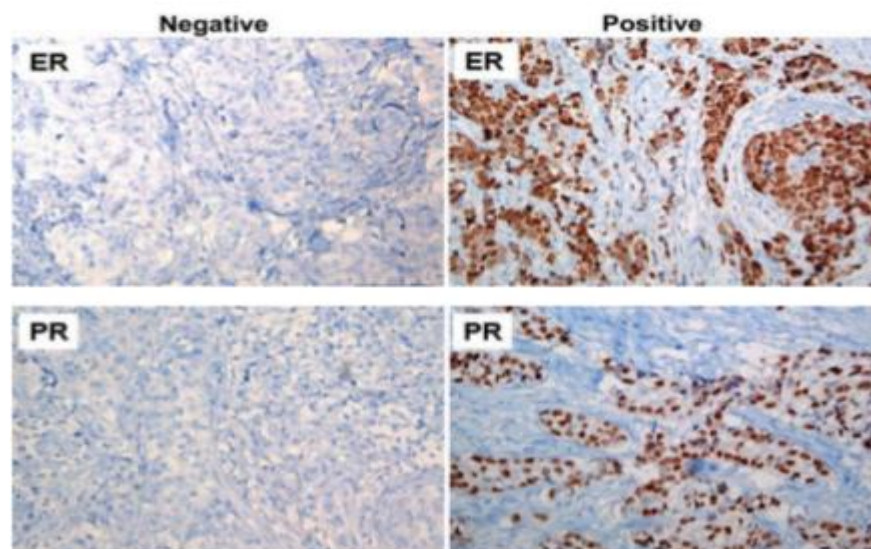


Figure 14 : Marquage des récepteurs aux œstrogènes & à la progestérone sur coupes histologiques [187]

L'expression des RE et/ou des RP est à ce jour le seul facteur prédictif de réponse à l'hormonothérapie ayant fait la preuve de niveau 1. Le niveau d'hormonosensibilité tumorale augmente avec le taux d'expression des RE [72]. A l'inverse, l'absence de RH constitue un facteur pronostic péjoratif de récurrence locale et de progression métastatique [182] [103]. La probabilité de réponse à l'hormonothérapie est d'environ 70 % pour les tumeurs RE+/RP+, contre moins de 10% pour les

tumeurs RE-/RP- [50]. Cette probabilité est plus élevée quand la tumeur RE+ exprime également les RP [149]. Une valeur prédictive des RE pour la réponse à la chimiothérapie, qu'elle soit adjuvante ou néo-adjuvante, a été décrite. Dans l'étude de Petit et al [142], les taux de réponse complète en phase néo-adjuvante étaient respectivement de 28%, 9% et 3% en cas d'expression forte, moyenne ou faible des RE. Une des pistes de recherche actuelle concerne la variation du niveau d'expression des RH au cours de l'évolution tumorale et en fonction de la pression thérapeutique. Ainsi, le statut RH peut différer entre tumeur primitive et métastase [170].

3.2. Evaluation: du statut HER-2 Le Cerb-B2 ou protéine p185 est un récepteur membranaire présent à la surface des cellules normales. Il est codé par le gène Cerb-B2 ou HER-2/neu et participe à la croissance et à la différenciation cellulaire. La surexpression et l'activation d'HER-2, retrouvée dans environ 20% des cancers du sein infiltrant [160] induit une augmentation de la croissance cellulaire et du potentiel métastatique. Les tumeurs sur-exprimant HER-2 sont initialement agressives, souvent volumineuses, et fréquemment associées à une atteinte ganglionnaire et à une survie sans récurrence plus courte [60] [121]. L'activation de l'oncogène HER-2 n'est pas due à une mutation ponctuelle mais à une amplification génique, c'est-à-dire à une multiplication du nombre de copies du gène HER-2 normal dont les conséquences sont la stimulation de sa transcription, une augmentation du nombre de récepteurs et une prolifération des cellules cancéreuses (Figure 15).

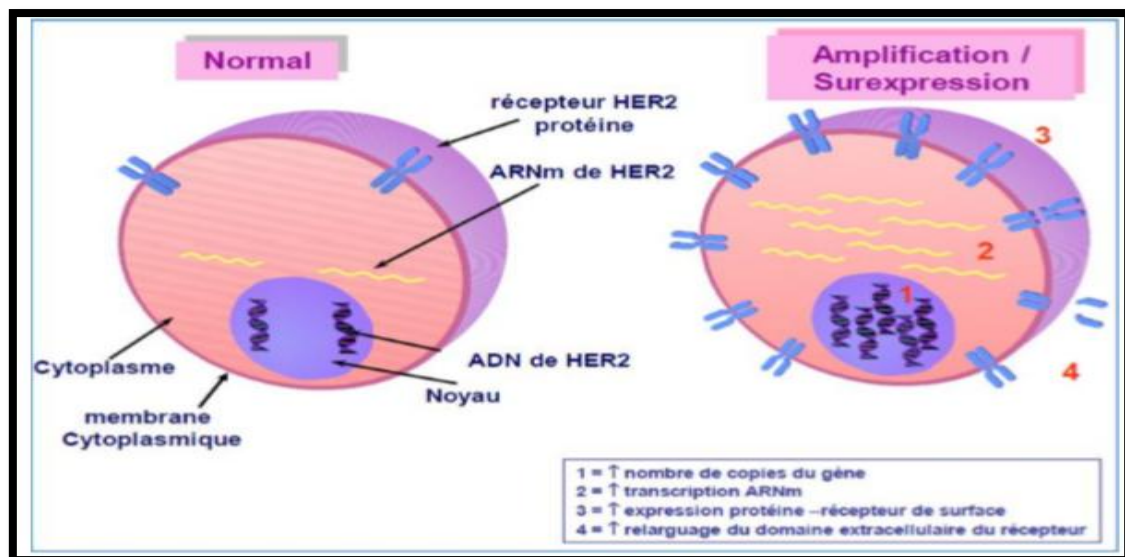


Figure 15 : Amplification de l'oncogène HER-2 [192]

L'apparition de traitements ciblés anti-HER-2 a radicalement transformé l'histoire naturelle des cancers du sein HER-2+, corrigeant presque complètement le mauvais pronostic initial des patientes

[94]. Le trastuzumab (Herceptin®), anticorps monoclonal recombinant spécifique du récepteur, est le chef de file de ces thérapeutiques (autorisation de mise sur le marché en 2000).

La détermination du statut HER-2 est aujourd'hui systématique pour tout nouveau cas de cancer du sein afin d'établir le plan thérapeutique de la patiente (valeur prédictive de réponse à une thérapie ciblée anti-HER-2). L'évaluation du statut HER-2 se fait d'abord par méthode IHC sur coupes en paraffine (Figure 16). Les résultats sont exprimés selon une graduation allant de 0 à 3+. Les scores négatifs sont 0 & 1+ (traitement anti-HER-2 non indiqué) et à l'opposé le score 3+ est considéré comme fortement positif (traitement anti-HER-2 indiqué). Pour tout score 2+, jugé faiblement positif, la surexpression de HER-2 doit être confirmée (ou infirmée) par une technique dite d'Hybridation In Situ (HIS) [186].

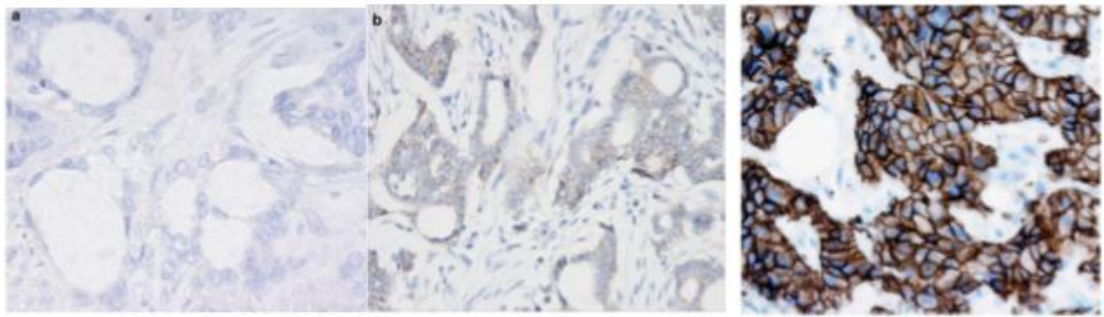


Figure 16 : Marquage d'HER-2 en IHC : (a) 0 négatif, (b) 2+ équivoque, (c) 3+ positifs [2]

L'HIS, technique réservée à des centres spécialisés, est une méthode indirecte de la détection de la cible thérapeutique HER-2. On détecte l'amplification du gène et non sa surexpression (Figure 17).

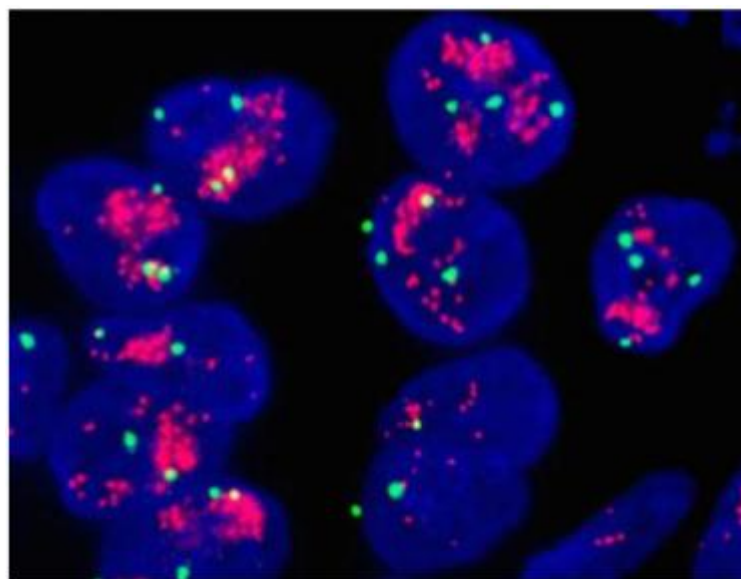


Figure 17 : Amplification du proto-oncogène HER-2 (en rouge) par HIS

Les modalités d'interprétation de l'HIS sont présentées dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Interprétation de l'HIS pour l'amplification d'HER-2

Résultat	Nombre de copies	Ratio HER-2/C17	Statut HER 2	Indication thérapeutique anti-HER-2
HER-2 négatif	<4	∇ le ratio	HER-2 non amplifié	Non
HER-2 équivoque	4 ≤ signaux HER-2 < 6	< 2,0	HER-2 équivoque Refaire le test : autre bloc tumoral, ganglion ou métastase	Discussion en RCP en fonction des données clinico-biologiques si statut équivoque confirmé
HER-2 amplifié ≤ 10 % de la population tumorale	4 ≤ signaux HER-2 < 6	≥ 2,0	HER-2 amplifié. Population amplifiée ≤ 10 % : préciser le % Tester le contingent métastatique éventuel	Discussion de l'éligibilité en RCP en fonction de l'ensemble des données clinico-biologiques
HER-2 positif	4 ≤ signaux HER-2 < 6	≥ 2,0	HER-2 amplifié. Population amplifiée > 10 % : préciser le %.	Oui
HER-2 positif	≥ 6	∇ ratio. Préciser le % de la population amplifiée	HER-2 amplifié	Oui

Au total, seules les tumeurs IHC 3+ ou IHC2+ positives (ou ambiguës) en HIS sont éligibles à une thérapie ciblée anti-HER-2. Le statut HER-2 est également décrit comme étant un facteur prédictif de l'hormonosensibilité tumorale, la surexpression de la protéine HER-2 s'accompagnant d'une diminution de cette hormonosensibilité notamment chez les patientes traitées par létrozole (antiaromatase) [84]. La présence d'une surexpression de HER-2 augmente par ailleurs le taux de réponse à une chimiothérapie néo-adjuvante à base d'anthracyclines [138].

3.3. Evaluation du statut uPA et PAI-1 L'uPA (urokinase Plasminogen Activator) et son inhibiteur PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1) sont des enzymes protéolytiques qui jouent un rôle important dans la dégradation de la matrice extracellulaire et la régulation des protéines d'adhésion impliquées dans la liaison tumorale à la matrice et la migration cellulaire (Figure 18).

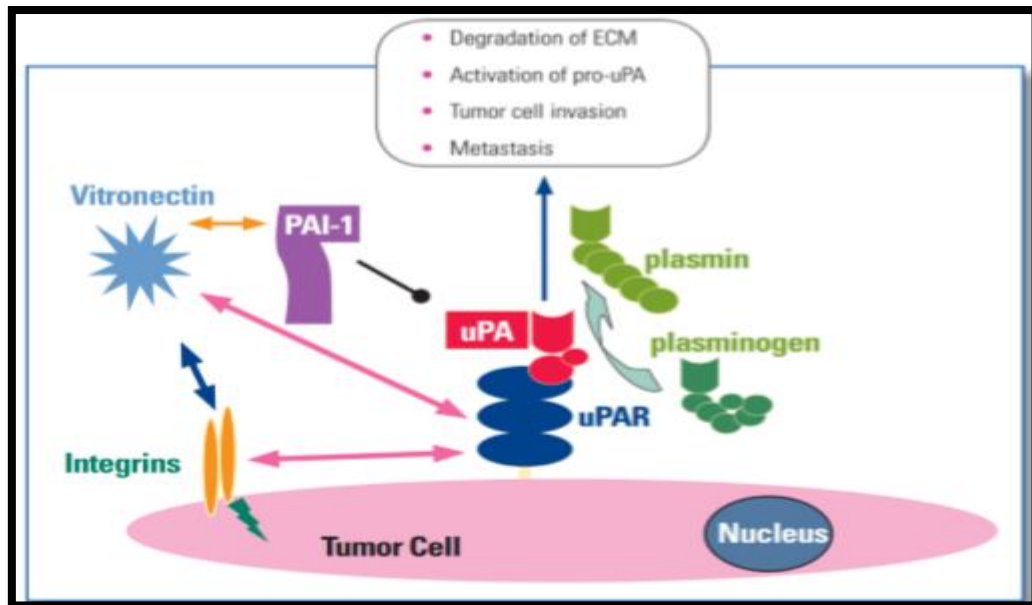


Figure 18 : Rôle d'uPA et de PAI-1 dans la prolifération tumorale [189]

Les mesures d'uPA/PAI- 1 se font par technique ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) sur une préparation cytosolique d'un échantillon protéique tissulaire fraîchement prélevé, rapidement congelé et contrôlé sur le plan anatomopathologique [112]. Chez les patientes pN0, les bio-marqueurs uPA/PAI- 1 ont une valeur pronostique forte sur la survie sans récurrence à 10 ans (niveau de preuve élevé) [90][79] [109]. Pour les patientes N+ ou pour celles dont les tumeurs expriment fortement les RE, seul PAI- 1 présenterait une valeur pronostique (niveau de preuve bas) [79] [120] [92]. uPA/PAI- 1 ont une valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie à base d'anthracyclines (niveau de preuve bas) [32] et surtout une valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie à base de CMF (Cyclophosphamide + Méthotrexate + Fluorouracile) chez les patientes pN0 (niveau de preuve élevé) [60]. À ce jour, aucune étude prospective n'a comparé la valeur pronostique ajoutée d'uPA/PAI- 1 par rapport à celles des statuts RH et HER-2.

3.4. Autres marqueurs biologiques: D'autres facteurs pronostiques et prédictifs biologiques ont été décrits dans le cancer du sein.

3.4.1. Le test IHC4 Le test IHC4 (ImmunoHistoChemistry 4) : est un score pronostique combinant les marqueurs classiques en immunohistochimie : RE, RP, HER-2 et Ki-67. Il fournirait dans le cancer du sein une information pronostique sur le risque de rechute locale et métastatique [15].

3.4.2. La cathepsine D : Plusieurs études ont démontré que, chez les patientes N0, les taux tumoraux de cette protéase étaient des facteurs pronostiques de rechute locale, de progression métastatique et de survie [67].

3.4.3. La protéine p53 : La protéine p53 est une phosphoprotéine nucléaire qui agit en intégrant des signaux de stress cellulaire et en initiant des réponses coordonnées comme l'arrêt du cycle cellulaire ou l'apoptose : elle joue un rôle de suppresseur de tumeur. La découverte d'une mutation de p53 au niveau de la tumeur (par technique immunohistochimique) serait associée à un pronostic défavorable. Cependant, faute de résultats concordants, p53 n'est pas utilisée en routine [36]

IV Prise en charge thérapeutique des cancers du sein localement avancés

IV.1 Définition du cancer du sein localement avancé

Depuis la généralisation du dépistage de masse par mammographie, la découverte des tumeurs mammaires se fait souvent à un stade précoce, avant même l'apparition des signes cliniques. Néanmoins, le cancer est parfois diagnostiqué à un stade avancé, soit parce que la patiente tarde à consulter, soit parce qu'il s'agit d'une forme histo-biologique agressive d'évolution rapide. On distingue ainsi :

- Les cancers du sein dits « négligés » : ce sont des carcinomes mammaires de présentation classique, mais dont le traitement est retardé par la patiente elle-même ; la tumeur déformant le galbe du sein, voire infiltrant la peau, est volontairement cachée par la patiente qui craint le diagnostic et la prise en charge médicale [124]. Ces cancers sont classés T4a, b, c et/ou N2/N3 dans la classification TNM.
- Les cancers du sein inflammatoires : classés T4d dans la classification TNM, ils représentent une entité clinico-pathologique rare (<3% des cancers du sein aux Etats-Unis [106]). Leur incidence est néanmoins en constante augmentation [78]. L'âge moyen de survenue n'est pas différent de celui du cancer sein « classique ». Lediagnostic de lésion inflammatoire repose avant tout sur la clinique et sa prise en charge doit être multidisciplinaire. Si les traitements du cancer du sein ont amélioré le pronostic de cette maladie, la forme inflammatoire reste un défi thérapeutique avec des taux de survie inférieurs à 50% à 5 ans [124]

Si le diagnostic des cancers du sein localement avancés repose essentiellement sur la clinique, seul l'examen anatomopathologique d'un prélèvement biopsique permet d'apporter un diagnostic formel et de recueillir les critères pronostiques de rechute et les critères prédictifs de réponse aux traitements : c'est la biopsie pré-thérapeutique.

1. **la biopsie pré-thérapeutique** : à l'ère des thérapies ciblées et de la biologie moléculaire la biopsie pré-thérapeutique occupe une place essentielle dans la stratégie thérapeutique car elle fournit le matériel à partir duquel le pathologiste va pouvoir caractériser la tumeur. L'examen anatomopathologique de

cette biopsie va fournir les caractéristiques bio-pathologiques de la tumeur essentielles à la prise de décision thérapeutique. Les éléments obligatoires (dans la mesure où ces critères sont évaluables sur le matériel adressé) et recommandés du compte rendu de la biopsie pré-thérapeutique figurent dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Eléments du compte rendu de la biopsie pré-thérapeutique [88]

Critères	Examen morphologique	Techniques complémentaires
Obligatoires	Type histologique Grade SBR Index mitotique	Statut RE (IHC) Statut RP (IHC) Statut HER-2
Recommandés	Présence d'un contingent in situ Infiltrat lymphocytaire Présence d'embolies vasculaires Présence de nécrose	Index Ki67

2. **la chimiothérapie adjuvante** : Pour les cancers du sein localement avancés, c'est à dire infiltrant, volumineux et/ou inflammatoires, la chimiothérapie néoadjuvante (CNA) est le traitement initial de référence. Actuellement son indication première est d'obtenir une réduction tumorale suffisante pour permettre un geste chirurgical conservateur non envisageable initialement. Le développement de cette stratégie est soutenu par les nouvelles générations de chimiothérapie et de thérapies ciblées qui offrent des taux importants de réponse histologique complète.

2.1. Objectifs de la CNA : Apparue dans les années 1980 pour les tumeurs inflammatoires et localement avancées, la CNA avait historiquement pour but d'améliorer le contrôle locorégional de la maladie. Rapidement, d'autres avantages ont été évoqués : possibilité d'offrir une chirurgie conservatrice ultérieure, de traiter précocement la maladie micro-métastatique et d'évaluer la chimiosensibilité tumorale in vivo pour ajuster au mieux le choix des traitements ultérieurs. La CNA est aujourd'hui un standard pour les patientes désireuses d'une conservation mammaire (lorsqu'un tel geste est impossible d'emblée) et pour les patientes porteuses d'une tumeur du sein inflammatoire (PEV 2 et 3, T4d) [101] [122] [131]. Cette CNA doit être instituée rapidement chaque fois que le risque métastatique est important (tumeur à développement rapide, adénopathies axillaires volumineuses & stade III clinique). Si elle ne permet pas d'améliorer la survie globale par rapport à chimiothérapie adjuvante, la CNA autorise un taux de conservation mammaire plus important. Celui-ci varie selon les études de 28 à 89 %, et ce sans impact négatif sur le taux de rechute locale [118].

2.2. Modalités & moyens de la CNA : L'administration de la CNA se fait sur la base des caractéristiques bio-pathologiques de la tumeur fournies par la biopsie pré-thérapeutique [97] (Figure

19). C'est généralement une chimiothérapie à base d'anthracyclines et/ou de taxanes comportant 6 à 8 cures, avec réévaluation tumorale clinique après chaque cycle et évaluation radiologique entre les 2 séquences et avant chirurgie. Les taux de réponse vont jusqu'à 30%. L'hormonothérapie est une option face à une tumeur fortement hormonosensible chez les patientes ménopausées. Elle est cependant rarement associée à une réponse histologique complète (1-8%) [124]. Le trastuzumab est associé aux cytotoxiques chez toute patiente porteuse d'une tumeur surexprimant HER-2. Chez ces patientes, le taux de réponse histologique complète est en effet de 25% lorsqu'elles sont traitées par chimiothérapie seule contre 67% lorsque le traitement comprend du trastuzumab [37].

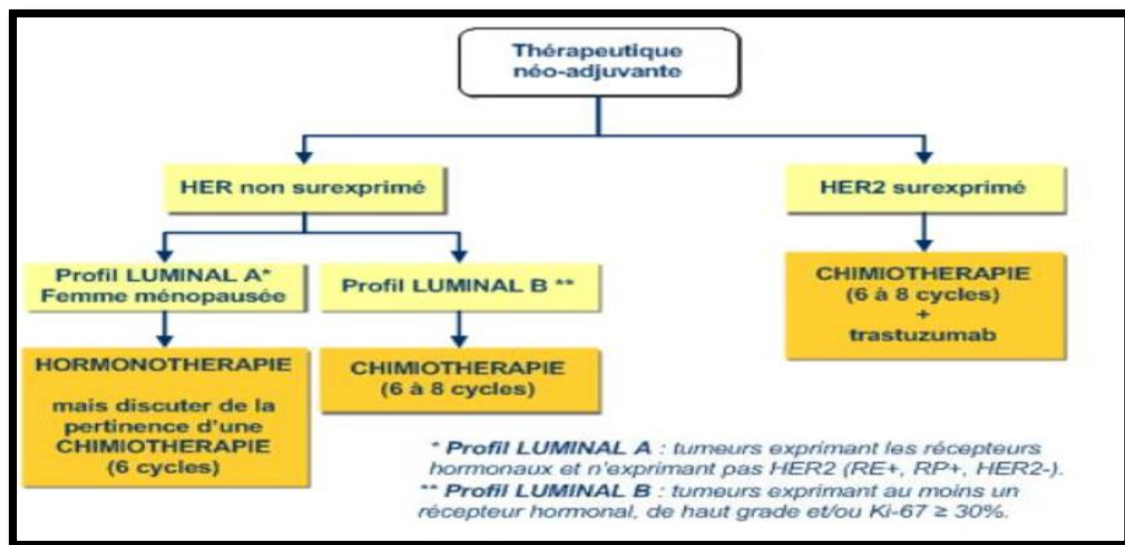


Figure 19 : Modalités de choix de la thérapeutique néo-adjuvante en fonction des caractéristiques tumorales [171]

3. la chirurgie

3.1. Objectifs Pratiquée après la CNA, la chirurgie est l'un des points essentiels du traitement. Elle a de multiples objectifs, tels que :

- pratiquer l'exérèse de la tumeur en berges saines.
- évaluer la réponse à la CNA sur les pièces opératoires recueillies.
- permettre un diagnostic histologique précis de la tumeur.
- confirmer l'analyse biologique de la tumeur réalisée au moment de la biopsie pré-thérapeutique.
- analyser les ganglions qui drainent la tumeur.
- minimiser les séquelles esthétiques.

3.2. Tumorectomie ou mammectomie : Deux techniques chirurgicales sont possibles après CNA, la tumorectomie et la mastectomie. La tumorectomie (chirurgie conservatrice) est réalisée quand le rapport entre le volume résiduel de la tumeur et le volume mammaire est suffisant. La mastectomie (traitement radical) est préférée pour les tumeurs de type inflammatoire et quand la réponse clinique et/ou radiologique tumorale est insuffisante pour permettre une conservation d'organe.

3.3. Curage axillaire : La chirurgie doit systématiquement être associée au curage axillaire homolatéral qui participe à la fois au contrôle locorégional et à l'évaluation de l'extension de la maladie. La qualité optimale de l'évidement ganglionnaire correspond au prélèvement d'au moins dix ganglions. Tous les ganglions d'un évidement axillaire doivent faire l'objet d'une étude histologique. Le compte rendu histologique standard d'un évidement axillaire doit préciser le nombre de ganglions examinés, le nombre de ganglions métastatiques (en précisant l'existence de micro métastases et l'utilisation éventuelle de la technique du ganglion sentinelle avant le curage) et le nombre de ganglions métastatiques avec emboles lymphatiques et rupture capsulaire.

3.5. Évaluation de la réponse au traitement neo-djuvant : L'évaluation de la réponse à la CNA est réalisée d'abord cliniquement, radiologiquement, puis par l'analyse macroscopique et microscopique de la pièce opératoire. La concordance entre ces méthodes étant imparfaite en raison des importants remaniements fibro-inflammatoires liés à la CNA, seule la réponse histologique prévaut [144] [28] [59]. L'évaluation de la réponse thérapeutique par le pathologiste est essentielle car elle détermine le choix des traitements mis en place après la chirurgie et intervient dans le pronostic de la maladie.

3.5.1. Prise en charge macroscopique La prise en charge macroscopique des pièces opératoires après CNA a pour objectif d'obtenir des informations concernant les aspects morphologiques, topographiques et histopronostiques de la tumeur et d'évaluer de la sensibilité des cellules tumorales aux drogues administrées.

3.5.2. Prise en charge microscopique L'évaluation microscopique d'une pièce de résection mammaire post-traitement néoadjuvant prend en compte des critères histologiques qualitatifs et quantitatifs, intégrés dans un système de grading. Comme pour toute pièce opératoire, le pathologiste précise la taille de la tumeur résiduelle et la distance aux berges. Un récapitulatif des éléments microscopiques à rapporter dans le compte rendu est présenté dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Eléments microscopiques du compte rendu d'examen microscopique [104]

Critères	Examen morphologique	Techniques complémentaires
Obligatoires	Présence du clip de repérage Reliquat carcinomateux infiltrant (oui/non) Taille du reliquat Compte mitotique si reliquat Qualité des berges d'exérèse avec marges (mm) Présence d'un contingent in situ Présence d'embolies vasculaires Envahissement ganglionnaire Présence de remaniements (tumeurs et ganglions) Grade de Sataloff Grade de Chevallier Stade ypTN	
Recommandés	Réponse concentrique ou fragmentée Infiltrat lymphocytaire Présence de nécrose	Index Ki67 (IHC)

La taille du reliquat tumoral post-chimiothérapie doit obligatoirement figurer sur le compte-rendu. Il entre dans la classification ypTNM, qui correspond à la classification TNM appliquée après traitement néo-adjuvant (préfixes-y, par exemple ypT1c ypN0 en cas de reliquat tumoral de 2 cm sans envahissement ganglionnaire). Plusieurs classifications ont été proposées pour fournir une appréciation standardisée de la réponse au traitement qui soit à la fois quantitative et qualitative. En France, les classifications les plus couramment utilisées sont celles de Chevallier [41] et de Sataloff [163]. Aucune de ces deux classifications n'étant parfaite, le stade est souvent fourni selon les deux classifications dans le compte rendu d'examen anatomopathologique. Le Tableau 10 détaille ces classifications.

Tableau 10 : Classifications de Chevallier et Sataloff [41] [163]

Réponse histologique	Grade de Chevallier	Grade de Sataloff	
		Tumeur	Ganglions
Complète	G1 Absence de toute cellule tumorale (sein et ganglions axillaires)	Ta Effet thérapeutique total ou presque total	Na Evidence d'un effet thérapeutique, pas de maladie métastatique résiduelle. Nb Pas de métastase ou d'effet thérapeutique
Incomplète ou partielle	G2 Présence de carcinome in situ dans le sein sans tumeur invasive et pas de métastase axillaire	Tb Effet thérapeutique de plus de 50% mais pas total	
	G3 Présence de cellules carcinomateuses résiduelles avec altérations stromales	Tc Moins de 50% d'effet thérapeutique	Nc Evidence d'un effet thérapeutique mais métastase axillaire toujours présente
Pas de réponse	G4 Peu ou pas de modifications de l'apparence de la tumeur	Td Pas d'effet thérapeutique	Nd Maladie métastatique toujours présente et viable, sans effet thérapeutique

Le principal critère de réponse à la CNA est la réponse histologique complète (pCR : pathological Complete Réponse), définie par l'absence de cancer invasif résiduel tant au niveau du sein qu'au

niveau ganglionnaire. C'est un facteur pronostique essentiel : les patientes chez qui l'on observe une pCR au niveau tumoral et ganglionnaire présentent des taux de survie globale et de survie sans progression significativement supérieurs aux patients sans pCR (survie à 75% vs 58% en cas de résidus tumoraux dans l'étude du NSABP-B18) [151].

3.6. Traitements médicamenteux adjuvants : Un traitement médicamenteux postopératoire, dit « adjuvant », est nécessaire dans la prise en charge thérapeutique de la majorité des cancers du sein. En effet, dans la plupart des cas, un cancer du sein considéré comme cliniquement et radiologiquement localisé est en réalité une maladie micro métastatique [124]. Il est admis que ces métastases sont potentiellement présentes au moment du diagnostic initial, mais à un stade infra clinique. Un des objectifs du traitement systémique est d'éradiquer ces micro-métastases potentielles. Il est généralement débuté 3 à 6 semaines après la chirurgie. Systématique en cas de cancer localement avancé, le traitement médical adjuvant repose sur la chimiothérapie et les thérapies ciblées (hormonothérapie et trastuzumab). L'indication dépend de la surexpression ou non de HER-2 et de la présence ou non des RH. Les modalités de choix du thérapeutique néo-adjuvant sont présentées sur les Figures 20, 21 et 22.

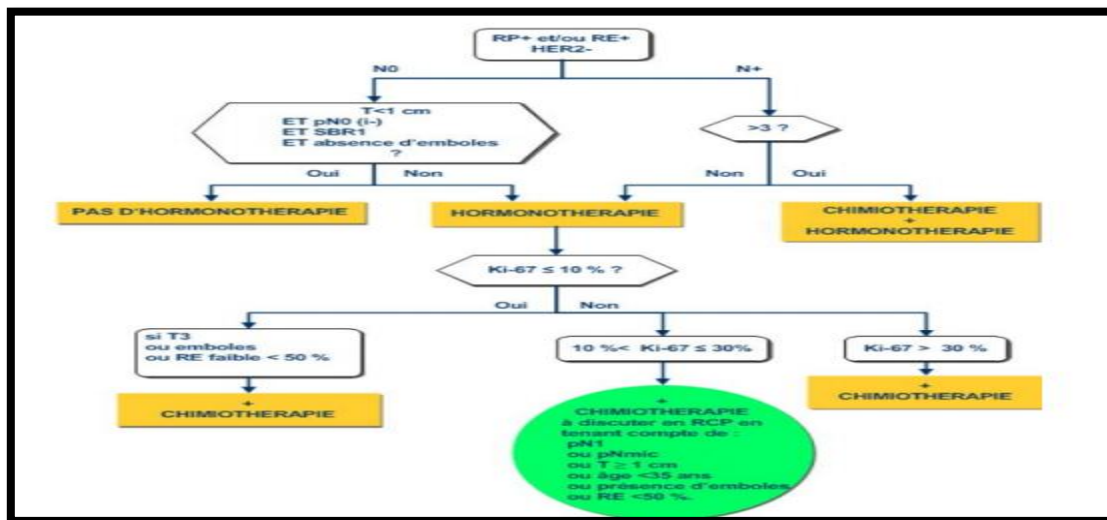


Figure 20 : Modalités de la thérapie adjuvante pour les tumeurs RH+ HER 2- [191]

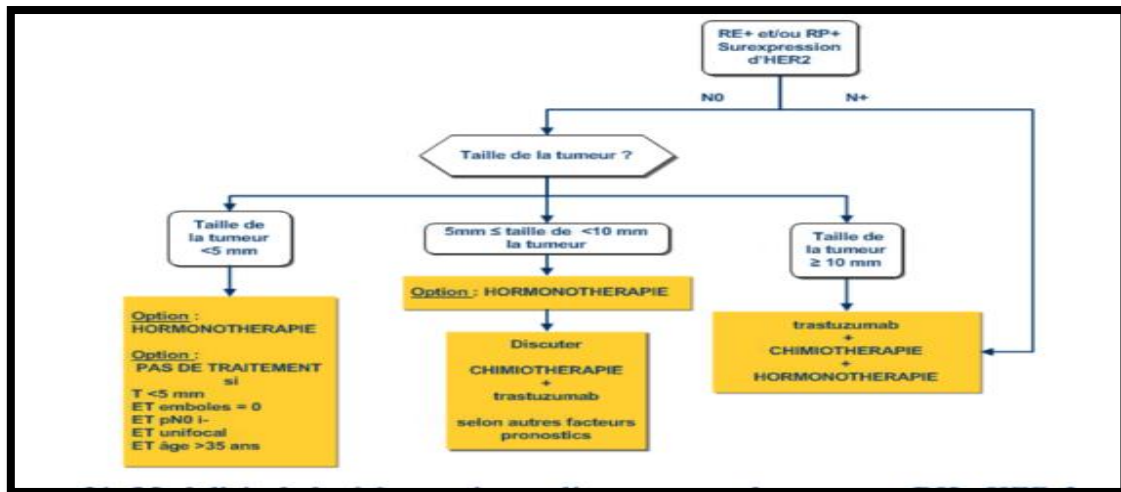


Figure 21 : Modalités de la thérapeutique adjuvante pour les tumeurs RH+ HER-2+ [191]

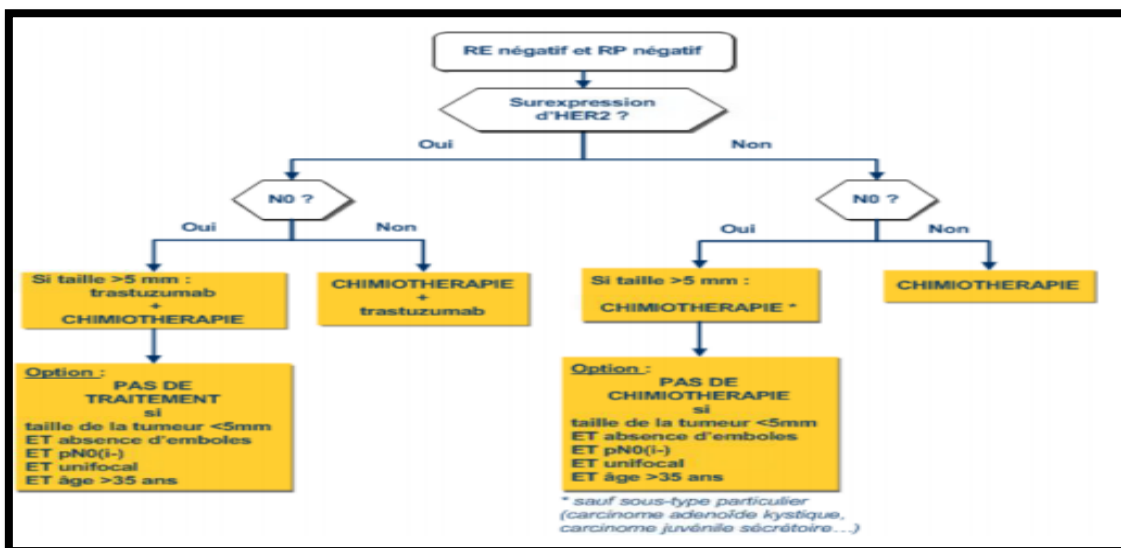


Figure 22 : Modalités de la thérapeutique adjuvante pour les tumeurs RH- [191]

V Circonstances de découverte du cancer du sein

V.1 Le dépistage

Le dépistage, aussi appelé prévention secondaire, est défini comme une mesure visant à réduire la gravité d'une pathologie ou à en améliorer l'évolution. Plus d'un tiers des cancers invasifs dépistés le sont au stade T1a ou T1b N0 de la classification TNM.

- **Le dépistage organisé** : Concerne les femmes âgées de 50 à 70 ans, asymptomatiques, sans facteur de risque particulier. Il consiste en la réalisation d'une mammographie bilatérale effectuée

tous les deux ans. L'échographie mammaire constitue l'examen de référence pour l'exploration des seins denses [33].

- **Le dépistage individuel** : Une mammographie peut être prescrite en situation de dépistage en dehors de la tranche d'âge 50-74 ans ainsi que chez les femmes pour lesquelles il est souhaitable que le délai entre deux mammographies soit plus rapproché, en raison de facteurs de risques particuliers.

- Sont considérées comme à haut risque de cancer du sein et nécessitant une surveillance particulière et personnalisée, les femmes :

- porteuses d'une mutation constitutionnelle délétère prédisposant au cancer du sein , ou à forte probabilité d'en être porteuse ;
- porteuses d'une lésion histologique à haut risque mise en évidence par une biopsie ;
- ayant un antécédent personnel ou familial de cancer du sein ou de l'ovaire ;
- aux antécédents d'irradiation thoracique thérapeutique avant l'âge de 30 ans, le plus souvent pour une maladie de Hodgkin. Le cancer du sein peut dans ce cas survenir plus de quinze ans après l'irradiation.

Avant l'âge de 30 ans, une échographie systématique est recommandée au besoin d'une mammographie essentiellement à la recherche de micro-calcifications.

Après 30 ans, une mammographie standard est recommandée , pouvant être complété par une échographie si nécessaire.

L'IRM annuelle de dépistage, associée à la mammographie, ne concerne que les femmes porteuses d'une mutation BRCA 1 ou 2, femmes apparentées au premier degré avec une personne porteuse d'une mutation BRCA, antécédents thoraciques d'irradiation thoracique entre l'âge de dix et trente ans.

V.2 Symptomatology mammaire

Tous ces signes peuvent révéler un cancer du sein et nécessitent, un examen clinique des deux seins des aires ganglionnaires satellites et une la demande d'une mammographie :

- **Mastodynies** : Un examen clinique et un interrogatoire soigneux précisent le type de douleur , sa rythmicité, sa localisation ainsi que d'éventuels signes associés ou facteurs de risque du cancer du sein. Rythmée par les cycles, unilatérale, localisée et persistante.

- Nodule palpable
- Anomalie cutanée du mamelon ou de l'aréole avec une rétraction du mamelon d'apparition récente (figure 23)



Figure 23 : Anomalie cutanée du mamelon ou de l'aréole

- **Ecoulement mamelonnaire** : Un écoulement mamelonnaire suspect (unipore, spontané, unilatéral, récidivant ou persistant, séreux ou sanglant) (figure 24)



Figure 24 : Ecoulement mamelonnaire

- anomalies cutanées en dehors du mamelon et de l'aréole : La présence de signes inflammatoires cutanés, d'une fossette, d'un signe du capiton spontané
- Adénopathies : Toute adénopathie axillaire suspecte d'être métastatique (centimétrique, de consistance ferme, fixée, indolore)
- Métastase(s) révélatrice(s) : Quelquefois, le développement de la tumeur cancéreuse peut passer totalement inaperçu, la maladie pouvant alors être révélées par la présence de lésions secondaires métastatique.

Chapitre2 : cancer du sein métastatique

Cancer du sein métastatique

VI Définition

L'évolution métastatique est caractérisée par la capacité des cellules cancéreuses à migrer, à s'implanter dans un site distant de la tumeur primaire, puis à proliférer. Dans le cancer du sein, deux formes sont décrites classiquement :

- Le cancer du sein métastatique d'emblée est défini par la présence de métastases au moment du diagnostic de la tumeur primaire. Il représente 6 à 10% des cancers du sein [126]. - le cancer du sein traité au stade primaire qui rechute sous forme métastatique, après un intervalle séparant la date de diagnostic initial et l'évolution métastatique (intervalle libre).

Malgré les progrès du dépistage, du traitement locorégional (chirurgie, radiothérapie) et du traitement neoadjuvant/adjuvant systémique (chimiothérapie, hormonothérapie et thérapies ciblées), les rechutes métastatiques sont encore fréquentées. Le risque métastatique, faible pour les tumeurs de moins de 5 mm, croît proportionnellement avec la taille de la tumeur primaire et le nombre de ganglions locorégionaux envahis [44].

VI.1 Les principaux sites métastatiques

- le squelette, avec des métastases essentiellement ostéolytiques,
- l'appareil respiratoire sous la forme de nodules parenchymateux, d'une lymphangite carcinomateuse ou d'un épanchement pleural,
- la peau,
- le foie,
- le cerveau et les méninges.

VI.2 Détection des récidives métastatiques

Dans près de 80% des cas, le diagnostic de métastase est réalisé devant l'apparition d'un symptôme ou grâce à l'examen clinique [24]. La détection précoce des récidives métastatiques ne fait actuellement pas partie des objectifs du suivi post-thérapeutique des patientes. Il est en effet considéré que cette détection n'a pas d'incidence sur la survie des patientes, en raison de l'impossibilité à ce jour de proposer un traitement curatif à ce stade [119]. Cependant les recommandations actuelles n'intègrent pas le dosage du CA 15-3 dans le suivi, alors qu'il pourrait permettre de détecter les métastases

plusieurs mois avant l'apparition des signes clinico-radiologiques et d'initier une thérapeutique très précocement. D'autre part, de nouveaux traitements ciblés récemment venus élargir le panel des options thérapeutiques effectivement ou potentiellement disponibles dans le cancer du sein métastatique laissent entrevoir des perspectives d'allongement de la survie des patientes[119].

VII Traitement

Le traitement du cancer du sein dépend du stade de la maladie, il repose sur la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et la thérapie ciblée.

Le cancer du sein est une maladie générale qui doit bénéficier d'un traitement locorégional, et d'un traitement systémique (général)[187].

VII.1 Traitement locorégional: repose sur :

- **la chirurgie** : l'exérèse chirurgicale dépend du stade et du potentiel évolutif de la tumeur. Le traitement conservateur est indiqué dans les stades précoces de la maladie, cependant le traitement radical (ablation de la totalité de la glande mammaire) est l'apanage des formes localement avancées. Elle peut être indiquée dans les stades métastatiques (exérèse des nodules hépatiques, pulmonaires, cérébraux chez les patients en état général conservé)
- **la radiothérapie** : est un traitement locorégional utilisant des rayons ciblés pour détruire les cellules tumorales et ce en lésant leurs chromosomes ce qui bloque leur division et induit la mort cellulaire. Elle peut être :

*Curative après la chirurgie et la chimiothérapie pour les stades précoces

*Palliative, à visée antalgique, ou décompressive en cas des métastases osseuses ou cérébrales[187].

VII.2 Traitement systémique

-**la chimiothérapie** : le cancer du sein est l'un des cancers les plus chimio-sensibles

La chimiothérapie peut être utilisée avant la chirurgie (néo-adjuvante) pour réduire la taille de la tumeur et permettre ainsi un traitement chirurgical conservateur, après la chirurgie (adjuvante) c'est la principale arme thérapeutique des stades métastatiques[187].

- **Hormonothérapie** : est indiquée pour les tumeurs à récepteurs hormonaux positifs. Le but de l'hormonothérapie est de priver les cellules tumorales de cette influence hormonale inhibant ainsi la prolifération tumorale et/ou entraînant la mort des cellules cancéreuses
- **La thérapie ciblée** : l'amplification du gène et donc surexpression du récepteur de facteur de croissance HER2 dans certains cancers du sein a conduit au développement d'un traitement ciblé[187].

VIII Des marqueurs tumoraux sériques

Définition : Les marqueurs tumoraux sériques sont des molécules chimiquement définies ou non, synthétisées par le tissu tumoral, produites dans la tumeur et secrétées dans le sang et qui sont dosables dans les liquides biologiques. Pour le cancer du sein, l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) a été pendant longtemps le seul marqueur circulant utilisé. Actuellement, les marqueurs les plus utilisés sont ceux qui mesurent le niveau circulant de fragments de MUC1-polymorphic epithelial mucin (MUC1-PEM) : cancer antigène (CA) 15-3, mucin-like carcinoma-associated antigen (MCA), CA 27-29, CA 549 etc. Le CA 15-3 est le marqueur sérique le plus spécifique utilisé dans le cancer du sein[187].

IX Marqueur biologique CA15-3

Définition : Le CA15-3 est une glycoprotéine circulante dans le sang, appartenant à la famille des mucines. Elle est surexprimée par les cellules tumorales. Ce marqueur apporte une aide dans le suivi thérapeutique des patientes atteintes d'un cancer du sein et dans la détection d'une récurrence après la rémission. La valeur moyenne du dosage supérieure à 30U/ml est liée au stade d'extension de la lésion.

Structure et fonction : Le CA15-3 est une glycoprotéine circulante de type mucine définie par son immunoréactivité avec deux anticorps monoclonaux[187].

- **l'AcM 115 D8** dirigé contre la membrane du globule graisseux du lait humain. [Hilkens et al. (1984)]. Il est obtenu par immunisation de souris avec des membranes des globules lipidiques de lait humain. Il reconnaît l'antigène de différenciation situé à la surface des cellules épithéliales de la glande mammaire. Il se lie à une glycoprotéine appelée MAM-6 présente sur la plupart des cellules épithéliales normales et cancéreuses de plusieurs organes (sein, utérus, ovaire, prostate, vessie, estomac, colon et poumon)[187].

- **l'AcM DF3** qui est dirigé contre la membrane de cellules humaines du cancer du sein (MCF7) issues d'une tumeur mammaire humaine. [102]. Il est obtenu à partir de souris immunisées avec une lignée

cellulaire (MCF-7) d'un carcinome du sein métastatique humain. Il reconnaît un autre épitope du complexe MAM-6. Cet épitope est présent au pôle apical des cellules épithéliales mammaires les plus différenciées et dans le cytoplasme des cellules moins différenciées. L'antigène DF3 est mis en évidence également dans le cytoplasme des tumeurs malignes de l'ovaire et au pôle apical des tumeurs bénignes de l'ovaire[187].

Il est le produit de gène MUC-1, localisé sur le chromosome 1 (1q21-24), qui code une glycoprotéine de poids moléculaire d'environ 400 kDa, la polymorphic epithelial mucin (PEM). Les produits d'expression du gène MUC-1 sont impliqués dans :

- l'activation du système d'oncogènes RAS. [20].
- l'adhésion des cellules tumorales à l'endothélium vasculaire. [154].
- l'immunosuppression. [143].

La chimiorésistance à certains médicaments cytotoxiques. [155].

Méthode de dosage : La plupart des méthodes actuelles de dosage sont des techniques immunométriques de type « sandwich » utilisant l'AcM 115D8 (comme anticorps de capture, fixé sur un support) et l'AcM DF3 (comme anticorps de révélation, lié à un traceur). Historiquement, la technique de référence était de type IRMA (ImmunoRadioMetric Assay) utilisant un anticorps de révélation marqué à l'iode 125 (¹²⁵I). La technique IRMA tend à présent à être remplacée par des techniques « froides » (sans isotope radioactif) basée sur l'immunofluorescence. Les AcM 115D8 et DF3 étant protégés par un brevet (Centocor® devenu Fujirebio®), des AcM dirigés contre des épitopes différents ont été développés par des firmes concurrentes. Ainsi, le test BR27-29 (ou CA27-29), de type compétitif en chimiluminescence, utilise l'AcM B27-29 qui reconnaît une partie voisine de celle reconnue par DF3. Ce marqueur est parfois utilisé dans certains pays anglo-saxons à la place du CA 15-3, dans des indications identiques. Les différents épitopes utilisés pour le dosage des produits de MUC-1 sont présentés sur (Figure 25)[187].

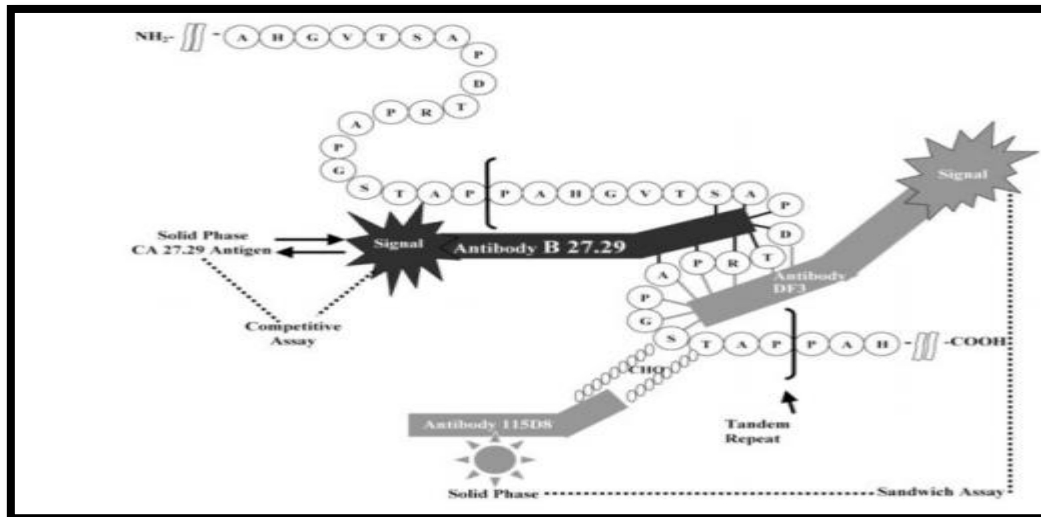


Figure 25 : Techniques de dosage des glycoprotéines dérivées du gène MUC-1 [99]

Il existe actuellement une vingtaine de trousse de dosage du CA 15-3 disponibles en Europe, dont seule la moitié utilise les anticorps originaux DF3 et 115D8. Ceci justifie que le suivi d'un patient donné soit toujours effectué dans le même laboratoire et avec la même technique.

Valeur Seuil et demi-vie biologique : La valeur limite du CA15-3 sérique chez le sujet sain est de 25 à 30U/ml et sa demi-vie plasmatique est comprise entre 8 et 10 jours. [156].

Spécificité : Des taux élevés de CA15-3 peuvent être observés dans diverses pathologies bénignes et malignes. [156].

Sensibilité : Au moment du diagnostic initial, la sensibilité du CA15-3 est faible et ne dépasse pas 25% des cancers du sein non métastatiques. L'incidence de taux élevés de CA15-3 est corrélée au stade d'extension de la lésion : elle passe de 7 % pour les stades I à 17 % pour les stades II, 64 % pour les stades III et près de 67 % pour les stades IV. [95].

Causes d'élévation Le CA 15-3 existe à l'état circulant chez les individus normaux. Il n'est donc pas spécifique de cancer et peut être élevé dans diverses situations physiologiques ou pathologiques. Une concentration de CA 15-3 supérieure aux valeurs usuelles peut être ainsi observée chez 2 à 7% des sujets sains [7].

- **Elévations physiologiques :** les causes de variation du CA 15-3 sont rares : l'âge, le sexe, le tabagisme, la lactation, la période du cycle menstruel sont sans incidence sur les taux de CA 15-3 [7]. En revanche, la grossesse s'accompagne parfois d'élévations significatives des taux circulants (taux >

25 kU.L-1 dans plus de 9% des cas, et pouvant atteindre 80 kU.L-1). Cette augmentation serait due à des modifications de la glande mammaire entraînant une sécrétion augmentée de mucines [105].

- Elévations pathologiques d'origine bénigne : diverses affections bénignes (tumeurs bénignes mammaires, cirrhoses, hépatites, sarcoïdose, tuberculose, maladies auto-immunes, gastro-entérites, ulcère duodénaux, polypes du côlon) peuvent s'accompagner d'une élévation du taux de CA 15-3 dépassant rarement 50 kU.L-1.
- Elévations pathologiques d'origine maligne : les adénocarcinomes développés à partir d'organes autres que le sein, en particulier ceux de l'ovaire, du pancréas, du poumon, et de l'appareil digestif peuvent provoquer une élévation du CA 15-3. Ce marqueur n'est donc pas spécifique d'organe.

X Utilisation clinique du ca 15-3

X.1 Place du CA15-3 dans le dépistage des cancers du sein

L'analyse de la littérature montre que le CA 15-3 n'est élevé au stade du diagnostic de cancer du sein que dans moins de 30 % des cas (9 % des stades I et 19 % des stades II). [5]. Le taux de CA 15-3 est en fait corrélé positivement à la taille de la tumeur, ainsi qu'à l'envahissement et au nombre de ganglions axillaires envahis. Il est donc rarement élevé lorsque la tumeur est à un stade infra-clinique. Par conséquent, le CA 15-3 ne peut absolument pas être utilisé comme élément de dépistage des cancers du sein. Il existe sur ce point d'un véritable consensus international. [5][171]

X.2 Place du CA15-3 dans le diagnostic des cancers du sein

Une méta-analyse, regroupant 23 études dont les valeurs seuils varient de 24 à 40 kU/l et publiées entre 1988 et 1998 accorde au CA 15-3 une sensibilité tous stades confondus de 13 à 65 % pour une spécificité comprise entre 87 et 100 %. [5]. En dépit d'une excellente spécificité, la faible sensibilité de ce marqueur l'empêche d'être utilisé comme moyen diagnostique des cancers du sein. Toutes les conférences de consensus sont unanimes à ce sujet. [5].

X.3 Intérêt de la concentration initiale du CA15-3

L'intérêt de mesurer le taux de CA 15-3 avant tout traitement est de disposer d'une valeur de référence individuelle indispensable pour évaluer l'efficacité d'un traitement et/ou pour réaliser un suivi ultérieur. La détection d'une récurrence biologique est en effet plus précoce si l'on se réfère à la valeur basale de chaque patiente plutôt qu'à un seuil statistique unique. [5]. Un taux initialement élevé

de CA 15-3 est plus fréquemment rencontré dans les formes évoluées que dans les formes localisées de la maladie. [13]. La sensibilité moyenne du CA 15-3 est de 9,8 % pour les stades I, 21,5 % pour les stades II, 43,1 % pour les stades III et 76 % pour les stades IV. [5]. Une concentration élevée de CA 15-3 est associée préférentiellement à des tumeurs de grande taille (46,2 % des T3-T4 contre 20,2 % des T2 et 13 % des T1), à des envahissements ganglionnaires (29,3 % des N+ contre 11,5 % des N___) ou à des métastases à distance (88 % des M+ contre 16,9 % des M___). Si la valeur pronostique de la concentration initiale du CA 15-3 est aujourd'hui admise, son indépendance vis-à-vis des autres facteurs pronostiques (TNM, âge, récepteurs hormonaux, HER- 2...) reste controversée. Pourtant dix études, [29][42] dont trois récentes [42] [115] démontrent clairement que la concentration initiale de CA 15-3 est un facteur pronostique indépendant. Une valeur initiale élevée doit donc faire rechercher activement, et avant toute décision thérapeutique, une éventuelle dissémination métastatique dont l'existence est de nature à modifier radicalement la stratégie thérapeutique. [42] Le seuil discriminatif à prendre en considération, initialement décrit à 50 kU/l [5][22] doit être défini pour chaque technique par courbe ROC [143]. Les recommandations internationales ne sont pas unanimes pour reconnaître le CA 15-3 comme indicateur du risque métastatique. L'Anaes, par exemple, recommande de ne pas doser le CA 15-3 au stade initial de la maladie en dehors d'un protocole de recherche. [5]. L'ASCO estime que les données actuelles sont insuffisantes pour recommander l'usage du CA 15-3 dans le staging [14] mais, contrairement à l'Anaes, ne déconseille pas le dosage du CA 15-3 dans le bilan pré thérapeutique. En revanche, les SOR préconisent d'inclure les marqueurs dans le bilan initial et de les utiliser comme dosage de référence en présence de facteurs pronostiques péjoratifs [64]. Dans leur nouvelle version, les SOR précisent même qu'au moment du bilan initial, « une élévation du marqueur peut orienter vers une thérapeutique générale plutôt que vers un simple traitement local ». [21].

X.4 Place du CA 15-3 dans le suivi biologique du traitement initial d'une maladie localisée

Deux études ont tenté de démontrer l'intérêt du CA 15-3 dans cette indication. Une étude rétrospective a identifié la normalisation du CA 15-3, dans le cas où il est initialement élevé chez des patientes apparemment non métastatiques, comme un index d'efficacité thérapeutique et un facteur de pronostic indépendant. [29]. Ce résultat est confirmé par une seconde équipe qui montre que la non normalisation du CA 15-3 est un facteur pronostique défavorable. [143]. Par miles différentes conférences de consensus, seules les recommandations des SOR et de l'EGTM reconnaissent l'utilité du CA 15-3 dans cette indication. [64][55]. Les SOR précisent que la non normalisation d'un marqueur initialement élevé est une preuve d'inefficacité thérapeutique et un facteur de mauvais pronostic.

X.5 Place du CA 15-3 dans le diagnostic des récurrences locorégionales ou métastatiques

Les recommandations de l'Anaes, des SOR et de l'ASCO se rejoignent pour préconiser de ne pas pratiquer de dosage de CA 15-3 après traitement initial d'un cancer du sein et en l'absence de signe d'appel clinique. Il n'est pas, en effet, formellement démontré à ce jour que le traitement précoce des récurrences des cancers du sein, notamment sous forme de métastases, améliore la survie des patients. [65][21][14][13].

X.5.1 Récurrences locorégionales

S'agissant du diagnostic des récurrences locorégionales, la plupart des études s'accordent sur le fait que le pourcentage de patientes présentant un taux de CA 15-3 élevé à ce stade de la maladie est faible. [29][135][47]. Une analyse, portant sur un total de 242 patientes ayant présenté une récurrence locorégionale, accorde au CA 15-3 une sensibilité proche de 20 %. [5]. Cette sensibilité médiocre du CA 15-3 pour la détection des récurrences locales n'est pas alarmante dans la mesure où ces sites de première rechute demeurent accessibles à la détection clinique. Le taux de CA 15-3 associé à une récurrence locorégionale est significativement plus élevé si celle-ci est suivie d'une métastase. [29].

Il existe une relation entre le taux de CA 15-3 lors de la récurrence locorégionale et le délai d'apparition des métastases. [47]. Au stade de la récurrence locale, un taux élevé de CA 15-3 doit donc inciter à rechercher des métastases à distance synchrones dont l'existence est de nature à modifier la prise en charge de la patiente. [135][23].

X.5.2 Récurrences métastatiques

De nombreuses études ont montré qu'environ 75 % des premières évolutions métastatiques étaient associées à une élévation significative de CA 15-3. Une méta-analyse, réalisée à partir de 18 études et portant sur un total de 4697 patientes dont 1940 sont porteuses de métastase, accorde à une élévation confirmée de CA 15-3 des valeurs prédictives positive et négative, respectivement, de 92,5 et 85,6%. [6]. Il est important de noter que la plupart de ces études utilisent toujours la notion de seuil et non pas celle de cinétique pourtant plus intéressante dans la mesure où celle-ci améliore de façon notable la sensibilité et la spécificité. En effet, le pourcentage moyen de faux-négatifs proche de 30 % (de 7 à 50 % selon les études) [5] peut chuter à moins de 10 % si l'on substitue à la notion de taux celle de cinétique. [6]. De même, le pourcentage de faux-positifs compris selon les auteurs entre 1 et 11 % [5] est probablement à pondérer si on élimine de façon systématique les diagnostics différentiels

classiques par des explorations répétées et élargies. La sensibilité du CA 15-3 varie selon la nature du site d'évolution métastatique. [10]. Elle est élevée dans les localisations osseuses (68 à 81 % de CA 15-3 supérieurs aux valeurs usuelles), hépatiques (75 %), pulmonaires (50 à 70 %). La sensibilité du CA 15-3 est faible en cas de localisations cutanées, ganglionnaires (15 à 20 %) ou cérébrales. Dans les cas de localisations multiples, la sensibilité du CA 15-3 peut atteindre 91 %. L'élévation du CA 15-3 anticipe le diagnostic clinique et/ou radiologique de la première rechute de délais variables pouvant aller jusqu'à 29 mois (médianes comprises selon les études et les méthodes de dosages de trois à 14 mois). Ces valeurs qui dépendent de la vitesse de croissance de la récurrence (donc du temps de doublement du CA 15-3) sont également à nuancer en fonction du rythme et de la nature des investigations effectuées durant l'élévation du marqueur. Les valeurs prédictives positives varient selon les séries de 60 % pour un suivi inférieur à 14 mois à 75, voire 100 %, quand le suivi médian est de plus de 24 mois. Toutes ces données suggèrent une réelle possibilité de détection précoce des métastases.

XI Intérêt du diagnostic et du traitement précoce des métastases

La question essentielle est celle de l'intérêt éventuel d'un traitement précoce d'un cancer du sein en première évolution métastatique sur la base d'une élévation isolée de marqueurs tumoraux par rapport à l'initiation de ce traitement en phase de syndrome métastatique déclaré. La politique de surveillance des cancers du sein initialement traités dans une optique curative devrait s'inscrire dans une finalité d'amélioration de la survie globale, sinon de l'intervalle libre sans récurrence et de la qualité de vie. En l'absence de traitement potentiellement curateur d'un cancer du sein métastatique, de nombreux auteurs préconisent l'initiation du traitement uniquement en phase métastatique cliniquement symptomatique. Ils argumentent leur position en mettant l'accent sur la toxicité des thérapeutiques instituées et son retentissement sur la qualité de vie qui, en l'absence de gain démontrée sur la survie, ne paraît pas justifier chez une patiente dont la seule note péjorative au moment du traitement reste une suspicion de rechute biologique. Il existe plusieurs études, parfois polémiques, comparant l'intérêt du suivi plus ou moins intensif des patientes après traitement initial d'un cancer du sein, mais celles-ci intègrent rarement l'utilisation des marqueurs. Pourtant, trois études laissent entrevoir un bénéfice possible en termes d'intervalle libre sans récurrence, voire même de survie globale, lié au traitement précoce des métastases sur la base de l'élévation d'un ou de plusieurs marqueurs tumoraux. Dans une première étude portant sur 46 patientes présentant au cours du suivi une élévation isolée et confirmée de CA 15-3 et/ou d'ACE, les résultats à trois ans montrent que le délai entre l'élévation du marqueur et l'apparition des signes cliniques est significativement plus long chez les

patientes traitées que chez celles qui ne le sont pas (22 mois contre six mois) [89]. Dans une autre étude randomisée portant sur 52 patientes présentant une élévation isolée de MCA en suivi d'un cancer du sein traité, il apparaît après 11 mois de suivi moins de récurrence clinique chez les patientes recevant du tamoxifène à la dose de 20 mg/j (0/23) que chez celles qui n'en reçoivent pas (7/29). [101]. Cette différence disparaît à cinq ans. [122]. Enfin, dans une étude rétrospective italienne du même type, 28 patientes ont reçu un traitement précoce dès l'élévation isolée d'un marqueur (ACE, TPA, CA 15-3) alors que 22 n'ont rien reçu. [131]. La survie globale mesurée à partir de la chirurgie initiale ou du traitement de rattrapage est significativement plus longue chez les patientes traitées précocement. Bien que ces études montrent toutes les trois un bénéfice lié au traitement, aucune n'emporte complètement l'adhésion du fait de leurs biais méthodologiques (faible effectif et caractère rétrospectif de la troisième étude). La mise en place d'essais indispensables pour répondre à ces questions n'est pas aisée. D'un point de vue éthique, il est en effet bien difficile d'expliquer à une patiente qu'en cas d'élévation du marqueur, elle sera tirée au sort pour savoir si elle sera traitée ou non. Par ailleurs, il serait souhaitable d'affiner ce type d'essai pour qu'il tienne compte de la relation reliant la cinétique de croissance tumorale à la qualité de la réponse thérapeutique. La plupart des drogues anticancéreuses sont en effet plus actives sur les cellules en prolifération que sur les cellules quiescentes[187].

L'analyse de cinétique d'obtention de la réponse thérapeutique a d'ailleurs démontré que le taux de réponses objectives à la chimiothérapie est d'autant plus élevé et le moment d'obtention d'autant plus précoce que la cinétique de croissance tumorale est plus rapide ; et cela même si la signification pronostique péjorative d'une cinétique de croissance rapide n'est pas totalement effacée par la qualité de la réponse à la chimiothérapie. La valeur du temps de doublement du CA 15-3 (mesuré au moment de la croissance exponentielle du marqueur), indicatrice de la vitesse de croissance de la récurrence, pourrait être un argument pour discuter de l'institution d'un traitement précoce et de ses modalités : chimiothérapie classique, chimiothérapie intensive ou encore hormonothérapie, cette dernière pouvant être réservée aux récurrences à croissance plus lente que l'on sait généralement plus hormonodépendantes[187].

XII Place du CA 15-3 dans le suivi thérapeutique d'une rechute ou d'une métastase

L'intérêt potentiel du taux de CA 15-3 lors de la découverte de la métastase a été peu étudié. Il semble que la concentration du marqueur à ce stade de la maladie ne soit pas un élément pronostique de réponse au traitement. [6]. En revanche, beaucoup d'études ont tenté de corréler l'évolution des

taux de CA 15-3 durant le traitement des métastases à l'efficacité de ce dernier. Elles ont été confrontées à différents problèmes : difficulté de mesurer certaines cibles (surtout lorsque celles-ci sont osseuses), existence de réponses cliniques dissociées (réduction de la cible initiale et apparition simultanée d'une nouvelle cible) ou survenue d'effets pointes observés en phase initiale d'un traitement systémique (augmentation transitoire du marqueur liée à une lyse massive des cellules tumorales, variable en intensité et en durée qui peut être difficile à différencier d'une réelle progression tumorale)[187]

Par ailleurs, chaque étude parue sur le sujet utilise ses propres définitions de progression, rémission et stabilité biologique. La plupart des investigateurs proposent le seuil de 25 % de variation du taux de CA 15-3 pour prédire la progression de la maladie[187].

[164][27]. Ces données ont d'ailleurs été reprises dans les propositions du Working Group in TumourMarkers Criteria ISOBM, seules règles officielles parues à ce sujet, qui définit les critères d'évolution biologique ainsi : hors traitement : augmentation régulière sur trois dosages consécutifs ; sous traitement : progression en cas d'augmentation de plus de 25 %, rémission partielle en cas de diminution de plus de 50 %. [30]. En dépit de ces difficultés, les données de la littérature suggèrent une forte corrélation entre la réponse au traitement de la métastase et les variations du taux de CA 15-3. [5][13][10][30][27][185]. Ces études montrent en effet un pourcentage de corrélations clinicobiologiques de 66 % en cas de réponse, de 73 % en cas de stabilité de la maladie et de 80 % en cas de progression de la maladie. Ces résultats plébiscitent l'utilisation du CA 15-3 comme indicateur d'efficacité thérapeutique, notamment pour les localisations difficilement évaluables par la clinique telles que les métastases osseuses[187].

Le CA 15-3 est reconnu par l'Anaes comme étant un élément d'évaluation de l'efficacité thérapeutique lors du suivi d'une rechute d'une métastase [5]. L'ASCO et différents groupes européens (ESMO, EGTM) précisent qu'en l'absence de maladie mesurable l'augmentation du CA 15-3 peut être utilisée pour signifier un échec thérapeutique. [55][127][96][140]. Enfin, les SOR confirment l'intérêt du CA 15-3 comme reflet de l'efficacité thérapeutique en phase métastatique [6]. Bien que le consensus actuel en termes d'évaluation précoce de l'efficacité thérapeutique s'appuie sur la notion de variation relative des taux de CA 15-3, l'interprétation du signal peut être encore beaucoup plus précise si elle s'appuie sur la notion de cinétique de marqueur en intégrant l'analyse des courbes d'évolution individuelle du CA 15-3 et le calcul du ou des temps de demi-vie. La généralisation de cette méthode interprétative est subordonnée à la découverte d'un traitement curateur de la maladie métastatique ou à l'existence d'alternatives thérapeutiques enthousiasmantes[187].

Il apparaît donc :

- Le dosage du CA 15-3 n'a aucune utilité dans le dépistage précoce du cancer du sein
- Le dosage du CA 15-3 n'a aucune utilité dans le diagnostic du cancer du sein
- Le dosage initial avant traitement est indispensable : pronostic et suivi du traitement.
- Son intérêt est réel dans le suivi des patientes traitées : l'évolution du CA 15-3 est bien corrélée à la réponse clinique (80 % avec possibilité d'une augmentation transitoire par lyse cellulaire / effet pointe qui signe l'efficacité du traitement). La fiabilité dépend du taux initial et de la vitesse de décroissance.
- L'élévation du CA 15-3 précède de plusieurs mois l'apparition de signes cliniques de métastases. On peut donc estimer qu'un dosage réalisé régulièrement permettrait de détecter précocement près de la moitié des récidives. [117].

XIII Les autres marqueurs

1. Les analogues du CA 15-3 La complexité de la PEM a fait que différents épitopes plus ou moins structurellement proches du CA 15.3 ont été décrits sous diverses appellations (PUM, MAM-6, EMA, DF3...) à partir des différents anticorps obtenus contre cette mucine. Il existe actuellement un certain nombre d'analogues du CA 15-3 dont les trousse de dosage sont commercialisées par différents fabricants :

- **CA 27-29** : ce marqueur est un marqueur similaire au CA 15-3 [49] [40]. Le taux de CA 27-29 augmente avec le stade de la maladie. Ce marqueur semble plus sensible que le CA 15-3 pour différencier les stades I, II et III. On observe 29, 36 et 59% d'augmentation du CA 27-29 pour les stades I, II et III respectivement, contre seulement 15, 23 et 54,5% pour le CA 15-3 aux mêmes stades [128].
- **CA 549** : connue depuis le début des années 1990, Cette mucine a de grandes similitudes antigéniques avec le CA 15-3. Elle est corrélée avec celui-ci avec une moins bonne sensibilité et de nombreuses discordances [128]. Sa sensibilité, au seuil de 12 kU.L1 varie de 30 à 50% selon les stades [82].
- **MCA** : le Mucin-like Carcinoma associated Antigen est une glycoprotéine associée aux cancers du sein. Le MCA possède une bonne sensibilité (89%) uniquement chez les patientes porteuses d'un cancer du sein métastasé [128]. Cette mucine est produite également par des tissus normaux

(épithélium des canaux mammaires et des tubules rénaux) et est retrouvée en grande partie dans les urines et le lait [57]. L'intérêt de son dosage sérique semble donc limité.

•**BCM, CAM 26, CAM 29** : le BCM (Breast Carcinoma associated Mucin) [70], le CAM 26 et le CAM 29 (Carcinoma Associated Mucin) [52] [130] sont des analogues du CA 15-3 reconnus par des AcM différents. Ils sont utilisés dans certains pays. Aucun de ces marqueurs analogues du CA 15-3 n'a fait la preuve d'une plus grande efficacité que le CA 15-3 en pathologie mammaire.

2. L'ACE : L'antigène carcino-embryonnaire (ACE), décrit pour la première fois en 1965 par Gold et Freeman [71], a été obtenu par immunisation d'un lapin contre une lignée cellulaire d'un carcinome colique humain. L'ACE est une glycoprotéine de haut poids moléculaire, faisant partie de la famille des immunoglobulines. C'est un antigène oncofœtal présent à la surface cellulaire des tissus du tractus gastro-intestinal, du foie, du pancréas et dans le sang fœtal. Chez l'adulte sain, la synthèse de l'ACE n'est pas complètement réprimée. La clairance de l'ACE est essentiellement hépatique. Les différentes techniques de dosage présentes sur le marché utilisent des traceurs radioactifs, chimioluminescents, fluorescents et enzymatiques, avec une corrélation des valeurs obtenues sur un même échantillon imparfaite du fait des variantes de glycosylation des formes circulantes du marqueur et des différences de spécificité des préparations d'anticorps utilisées pour les dosages. Cette variabilité inter-technique justifie que l'ACE soit toujours dosé dans le même laboratoire lors du suivi d'un patient. La fréquence et l'amplitude d'élévation de l'ACE sont également liées au stade du cancer du sein. Cependant l'ACE est avant tout considéré comme étant le marqueur tumoral de référence des cancers colorectaux. Son usage dans le cancer du sein est ainsi réservé aux 15 à 87 20% de maladies métastatiques pour lesquelles le CA 15-3 n'est pas augmenté. L'ACE, s'il s'élève, peut alors remplacer le CA 15-3 pour le suivi[187].

3. TPA et TPS : Le TPA (Tissue Polypeptide Antigen) et son dérivé le TPS (Tissue Polypeptide Specificantigen) sont des marqueurs tumoraux utilisés dans différents cancers humains. Le TPA est constitué d'un ensemble hétérogène de molécules (de 25 à 45 kDa) reconnues par des AcM ciblant les cytokératines CK 8, 18 et 19. Le TPS est l'épitope M3 du TPA. Le TPA est surtout produit au cours des phases S et G2 du cycle cellulaire. En oncologie, il est utilisé comme marqueur ubiquitaire (non spécifique de tissu) des tumeurs. Dans le cancer du sein, il est parfois utilisé en association avec le CA 15-3 dans le diagnostic et la surveillance des métastases. Néanmoins, le CA 15-3 reste supérieur au TPA dans cette indication [194].

4. HER-2 sérique Comme évoqué précédemment, le proto-oncogène HER-2/neu code une glycoprotéine transmembranaire de 185 kDa, HER-2, human epidermal growth factor receptor 2,

(HER-2/neu ou c-erbB-2) appartenant à la famille des récepteurs de facteurs de croissance à activité tyrosine kinase, responsable du développement mammaire normal. Dans les cancers du sein, la surexpression de HER-2 est liée à un caractère agressif [158]. Le marqueur tumoral circulant est le domaine extracellulaire du récepteur (HER-2 ECD ou sHER-2), de poids moléculaire 97- 115 kDa, libéré dans la circulation par des métalloprotéinases. Il peut être dosé par une technique ELISA. Sa recherche est validée par la FDA (Food and Drug Administration américaine) pour les cancers du sein métastatiques HER 2+. La concentration d'HER-2 sérique varie en fonction du site métastatique, les valeurs les plus élevées étant retrouvées pour les métastases hépatiques et pulmonaires. Chez les femmes métastatiques, les taux d'HER-2/neu sérique sont augmentés lors de la progression de la maladie et abaissés après traitement. Un taux de base a une valeur pronostique : une valeur supérieure à 30 ng.L-1 est prédictive d'un échec du traitement. En revanche, il n'existe pas de corrélation entre le taux sérique et l'expression au niveau de la tumeur. Une étude prospective récente suggère que pour les cancers du sein HER 2+, le dosage du HER-2 sérique peut être utile en association au CA 15-3 et à l'ACE pour la détection précoce des récurrences locales et métastatiques [74].

Partie 2 : expérimentale

Chapitre 3 : INTÉRÊT CLINIQUE DU CA 15-3 DANS LA DÉTECTION PRÉCOCE DES RÉCIDIVES DE CANCER DU SEIN LOCALEMENT AVANCÉ

Chapitre 3 : intérêt clinique du ca 15-3 dans la détection précoce des récidives de cancer du sein localement avancé

I. Description de l'étude

Le travail actuel peut considérer comme étude descriptive, observationnelle et analytique a été réalisée respectivement au service d'oncologie médicale à l'hôpital **Rizki Bashir** dans la wilaya **d'El-Oued**, également connu sous le nom de '**Centre de Lutte Contre Cancer**' ou **CAC El-Oued**, et au laboratoire d'analyse biologique. Notre étude s'est déroulée en deux étapes :

Première étape

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, concernant les dossiers de 373 patientes atteintes d'un carcinome du sein prouvé histologiquement qui ont été admises au service d'oncologie médicale. Les caractéristiques épidémiologiques cliniques et histologiques recueillies ont été rapportées et analysées.

Les caractéristiques épidémiologiques ont concerné, l'état civil des patientes, les adresses, l'âge, les antécédents personnels et familiaux, l'évolution et les signes d'apparition de la maladie. Nous avons également rapporté les caractéristiques de la tumeur (localisation par rapport au sein, siège au niveau des quadrants, taille, type histologique, et classification TNM, site de métastases, nombre de métastases, récepteurs hormonaux, marqueurs biologiques particulièrement le CA 15-3, le Her2).

Deuxième étape

Une seconde étude prospective observationnelle et analytique a été réalisée chez trois patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Chez lesquelles un interrogatoire médical et un prélèvement sanguin ont été effectués.

II. Objectif de l'étude

L'objectif de notre travail est de mener une étude sur l'intérêt clinique du CA 15-3 dans la détection précoce des récidives de cancer du sein localement avancé.

III Patientes et méthodes

III.1 Patientes

➤ Critères d'inclusion des patientes

Les patientes incluses dans notre étude ont répondu aux critères suivants :

- Patientes atteintes d'un carcinome du sein métastatique, soit d'emblées à la découverte de la maladie ou présentant des rechutes à distance après traitement
- Age > 18 ans
- Etat général conservé ($PS \leq 2$)
- Avant tout traitement des métastases
- Consentement éclairé signé par les patientes

III.2 Méthodes

➤ Le prélèvement sanguin

Le prélèvement sanguin destiné au dosage du CA 15-3 a été recueilli à partir du sang total périphérique (5 à 10 ml), dans des tubes héparinés (on peut utiliser aussi des tubes EDTA). Les prélèvements ont été réalisés, après avoir eu le consentement du patient, par des infirmiers du service d'oncologie médicale du CAC d'EL-Oued en respectant les conditions de prélèvement (choix du site et de l'aiguille de prélèvement, mise en place d'un garrot au moment de la ponction veineuse, et la désinfection soigneuse du site de ponction). L'identification des tubes a été réalisée en mentionnant le nom, le prénom du sujet prélevé et le service d'oncologie médicale sur les étiquettes des tubes.

- ##### ➤ Techniques de dosage du CA15-3 :
- Après avoir effectué les prélèvements en respectant les critères cités précédemment, on obtient le sang capillaire ou veineux. Le sang prélevé est acheminé au laboratoire Central de Biochimie pour réaliser le dosage plasmatique du marqueur tumoral CA15-3.

➤ Séparation du sérum

- Le sang total est centrifugé pendant 5 minutes à 400rpm pour obtenir le sérum.
- Le volume nécessaire est 20 µl de sérum ou de plasma

La figure suivante (figure 26) montre deux échantillons de sang, après centrifugation, prélevés sur des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique pour un dosage plasmatique du marqueur tumoral CA15-3.



Figure 26 : Deux échantillons de sang après centrifugation (tube EDTA)[187]

Conservation : Les échantillons conservés à 2-8°C sont stables pendant 24h, alors qu'à -25°C ils peuvent être conservés pendant 12 mois.

□ **Dosage du CA153 :**Plusieurs méthodes sont actuellement disponibles pour déterminer le taux du marqueur tumoral CA15-3, dans notre étude le taux du CA15-3 a été déterminé suivant un dosage immuno-chimiluminescent enzymatique en phase solide dans, L'IMMULITE 2000 XPI(voir fig. 27).



Figure 27 : Système d'immuno-analyse IMMULITE 2000 XPi[187]



La figure 28 : montre comment effectuer les distributions de réactif pour le test du marqueur CA15-3 et la réparation d'échantillons de sérum avec un dispositif automatisé[187].

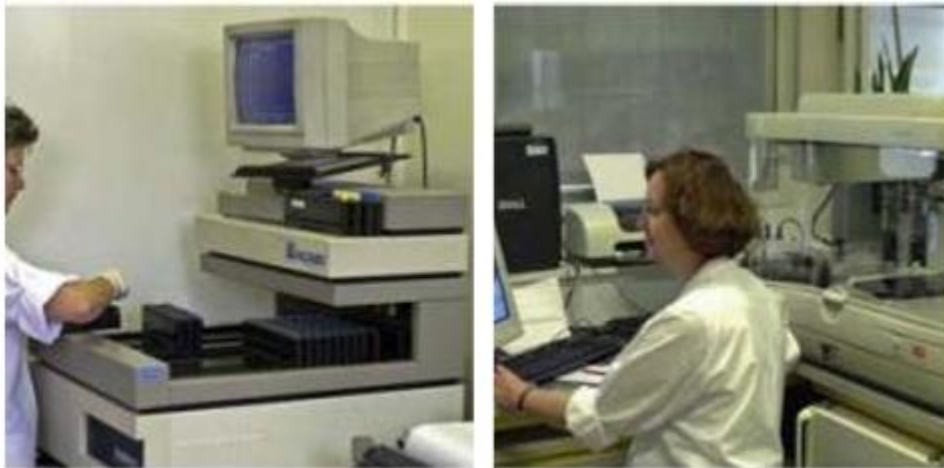


Figure 29 : Réalisation des dosages par un automate capable de doser un marqueur en comptant la radioactivité d'un réactif de mesure[187]

Le dosage des marqueurs tumoraux doit se faire dans le même laboratoire. En effet, les laboratoires d'analyses biologiques n'utilisent pas tous les mêmes réactifs de capture et de mesure. De ce fait le résultat du dosage de marqueur effectué sur le même échantillon de sang peut être légèrement différent d'un laboratoire à l'autre d'où la nécessité de réaliser, tous les dosages pour la même patiente dans le même laboratoire.

Chapitre 4 : Discussion et Résultats

- **Analyse statistique :** Les résultats statistiques de tous les échantillons obtenus ainsi tous les paramètres considérés ont été traités par le logiciel Excel.

Chapitre 4 : Discussion et Résultats

IV Discussion et Résultats

Nous avons recensé **373 dossiers de patientes** atteintes d'un cancer du sein diagnostiqué au service d'oncologie du **CAC El-Oued**, correspondant respectivement à 115 cas entre 2013 et 2015 ,154 cas entre 2015 et 2019 et 104 cas en 2020, originaires de différentes wilayas. Ce travail a été réalisé pendant une période de trois mois.

1. Les caractéristiques épidémiologiques

L'âge : Dans l'étude actuelle, l'âge des patients les plus touchés varie entre 41 et 50 ans, avec environ de 31,8% de tous les patients, suivi par le tranche d'âge (31-40 ans) avec une estimation de 19,9% (voir le tableau 11 et figure 30). Ces résultats sont en accord avec l'étude de (Tahari Z et al 2009) [172] réalisée à Oran, a trouvé que le cancer du sein est plus fréquent entre 45 ans et 55 ans) dans 31% des cas cette fréquence est de 21% entre 55-65 ans. Ces études confirment donc que le risque de cancer du sein augmente avec l'âge et que les femmes âgées sont plus susceptibles de le développer.

Tableau 11 : Répartition des patientes selon l'âge

L'âge	Effectifs	Pourcentages %
[21-30]	21	5,8
[31-40]	72	19,9
[41-50]	115	31,8
[51-60]	52	14,4
[61-70]	44	12,2
[71-80]	21	5,8
[81-90]	5	1,4
[91-100]	2	0,6

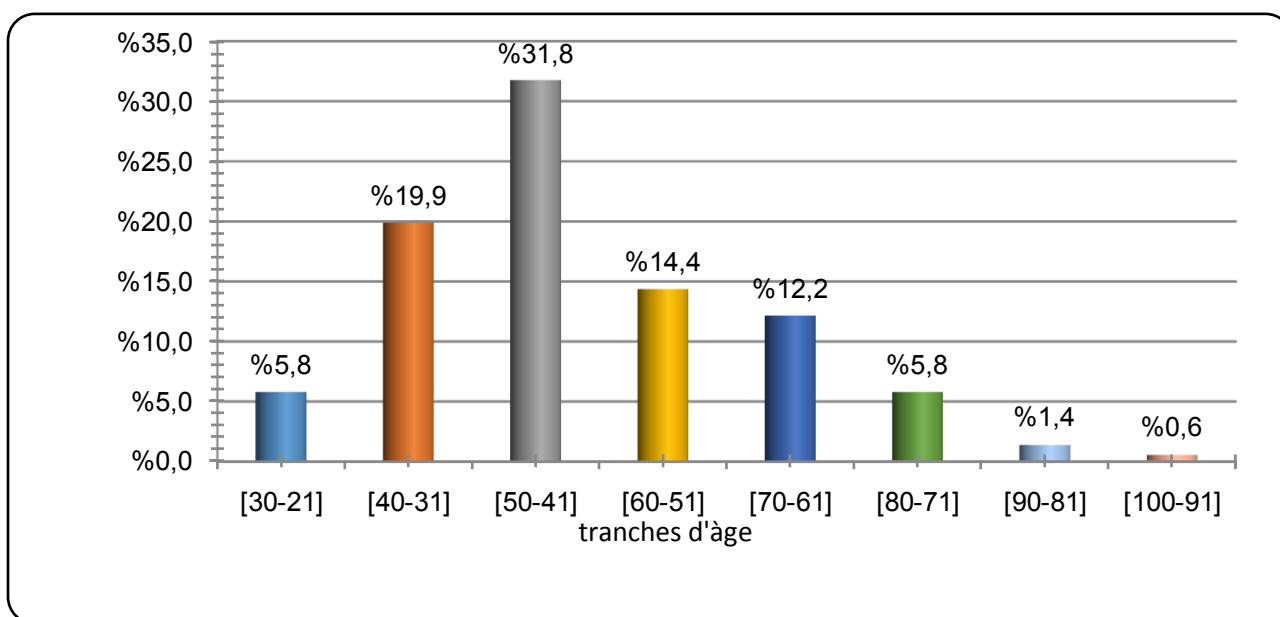


Figure 30 :répartition des patientes selon l'âge.

Activité génitale

La répartition des patientes selon la ménopause a montré que 179 patientes, soit environ 48%, étaient en période pré-ménopausique, tandis que 182 patientes, environ 48,8%, après la ménopause (voir tableau 12). Par conséquent, les résultats ont montré qu'il n'y avait pas de différence dans le pourcentage de patientes atteintes d'un cancer du sein selon la ménopause (figure 31).

Tableau 12 : Répartition des patientes selon l'activité génitale

Activité génitale	Effectifs	Pourcentage %
Ménopausées	179	48
Non ménopausées	182	48.8
Non identifier	9	2.4
Total	373	100

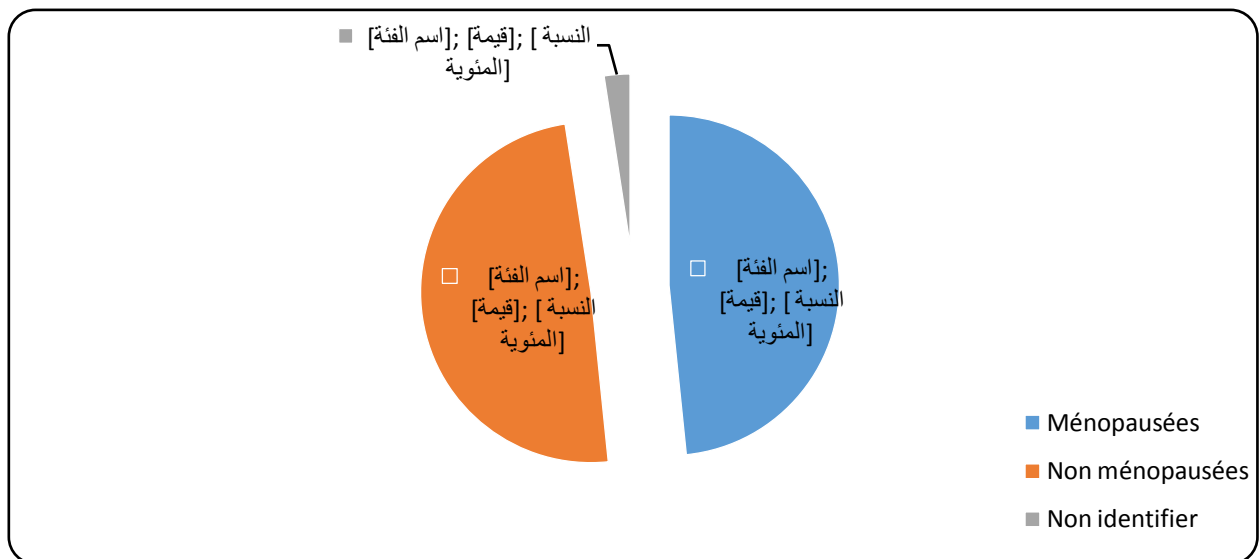


Figure 31 : répartition des patientes selon l'activité génitale.

Antécédents familiaux

Des antécédents familiaux de cancer au premier degré ont été retrouvés dans (31,4%) des cas. Les antécédents du cancer du sein ont été retrouvés chez 5 patients.

Tableau 13 : répartition des patientes selon l'existence d'antécédentes familiaux

AF	Effectifs	Pourcentage %
RAS (rien à signifier)	10	2,7
Cancer	6	1,6
Cancer du sein	5	1,3
Autres maladies (diabète, leucémie...)	111	29,8
Non identifier	252	67,6
Total	373	100

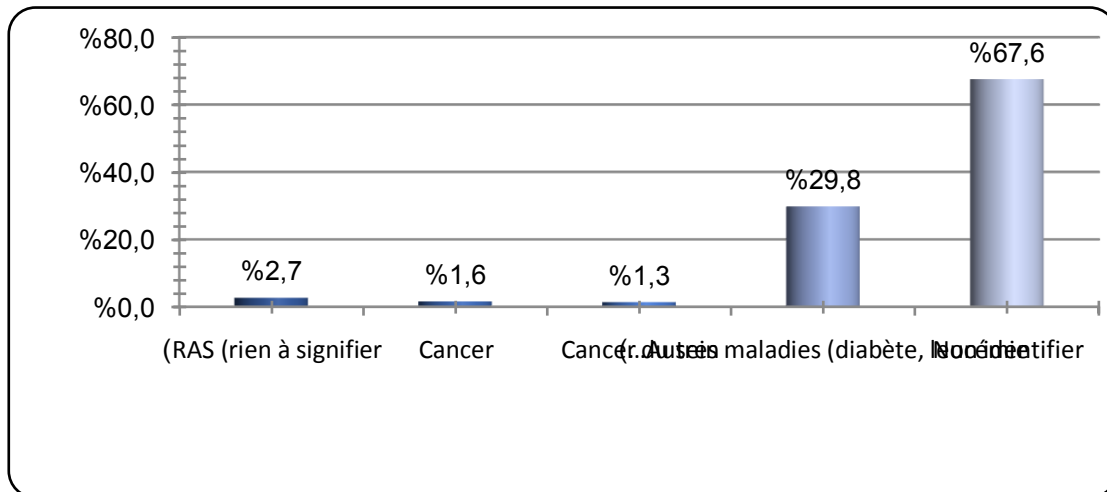


Figure 32 : Répartition des patientes selon les antécédentes familiaux

Antécédents personnels

La majorité des patients ont des antécédents inconnus d'environ 66,2%, des antécédents personnels (tels que l'hypertension artérielle, le diabète, etc.) ont été identifiés dans environ 30,8% des cas de patients, d'autre part, 2,9% des cas ne présentaient aucune indication pathologique (voir tableau 14 et figure 33). Nos données se rapprochent les études de (Roumaïssa B et al 2015) [158] qui trouvent des antécédents personnels comme 27,59% des cas alors que 50% des cas ne présentaient aucune maladie, cette étude a montré que le risque augmente avec la présence des autres maladies.

Tableau 14 : répartition des patientes selon antécédents personnels

AP	Effectifs	Pourcentage %
RAS	11	2,9
Autres maladies (HTA, Allergie.....)	115	30,8
Non identifier	247	66,2
Total	373	100

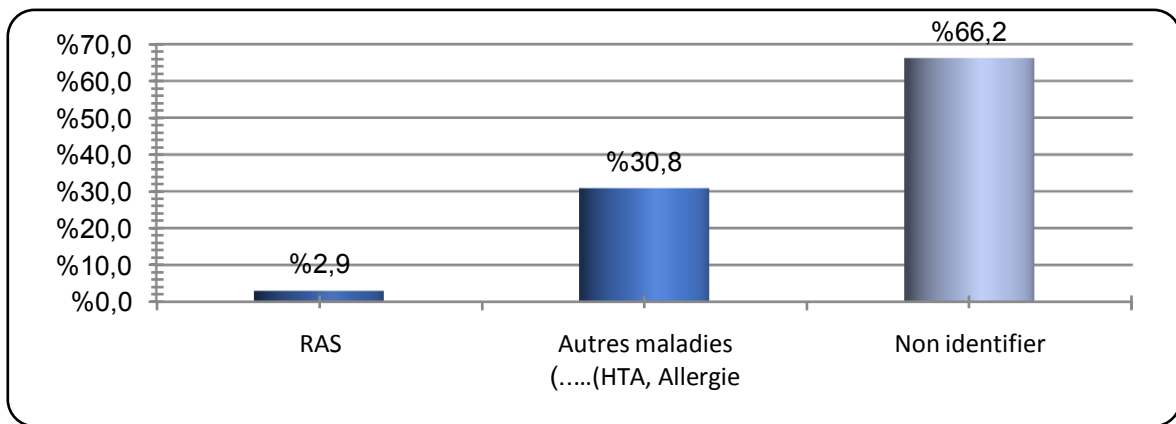


Figure 33 : répartition des patientes selon les antécédents personnels

I. 2. Caractéristiques cliniques

Localisation de la tumeur

Concernant la localisation de la tumeur, les données de cette étude (comme indiqué dans le tableau 15 et la figure 34) montrent une légère différence par rapport au site tumoral du sein gauche ou droit avec une légère augmentation par rapport au sein gauche et dans 51,71% des cas de patientes versus 46,29% du côté droit. Alors que la bilatéralité n'est présente que dans 2% des cas. Ces résultats sont en accord avec l'étude de (Roumaissa B et al 2015) [158] qui trouve la localisation de la tumeur au niveau du sein gauche était des cas versus 43,10% à droite. Alors que la bilatéralité n'a été trouvée que chez 6,90% des cas. En effet le sein gauche est plus fréquemment atteint que le droit.

Tableau 15 : répartition des patientes selon le siège de la tumeur

Siège de la tumeur	Effectifs	Pourcentage %
Sein gauche	181	51,71
Sein droit	162	46,29
Bilatéral	7	2
Total	350	100

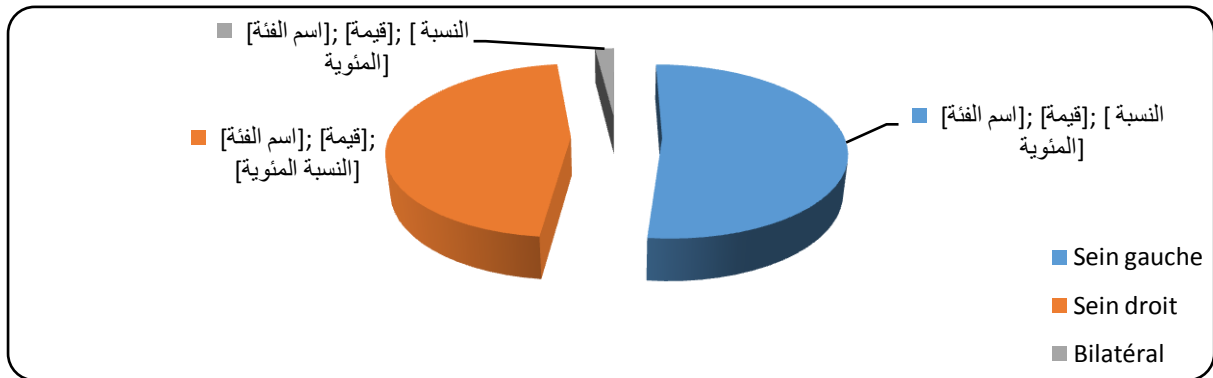


Figure 34 : répartition des patientes selon la localisation de la tumeur

Type histologique

Dans notre série, le carcinome canalaire infiltrant était le type histologique prédominant dans (55.5 %) des cas, les autres séries montrent une légère différence : Carcinome Médullaire (0.8%), Carcinome Lobulaire Infiltrant (5.1%), Adénocarcinome et phyllode (0.5%) et (35.7%) sans identification (voir tableau 16 et figure 35)

Tableau 16 : répartition des patientes selon le type histologique

Type histologique	CCI	CM	CLI	ADK infiltrant	phyllode	Non identifiés	Total
Effectifs	207	3	19	9	2	133	373
Pourcentage %	55,5	0,8	5,1	2,4	0,5	35,7	100

CCI : Carcinome Canalaire Infiltrant, CLI : Carcinome Lobulaire Infiltrant : ADK : Adénocarcinome, CM : Carcinome Médullaire, NI : Non Identifié

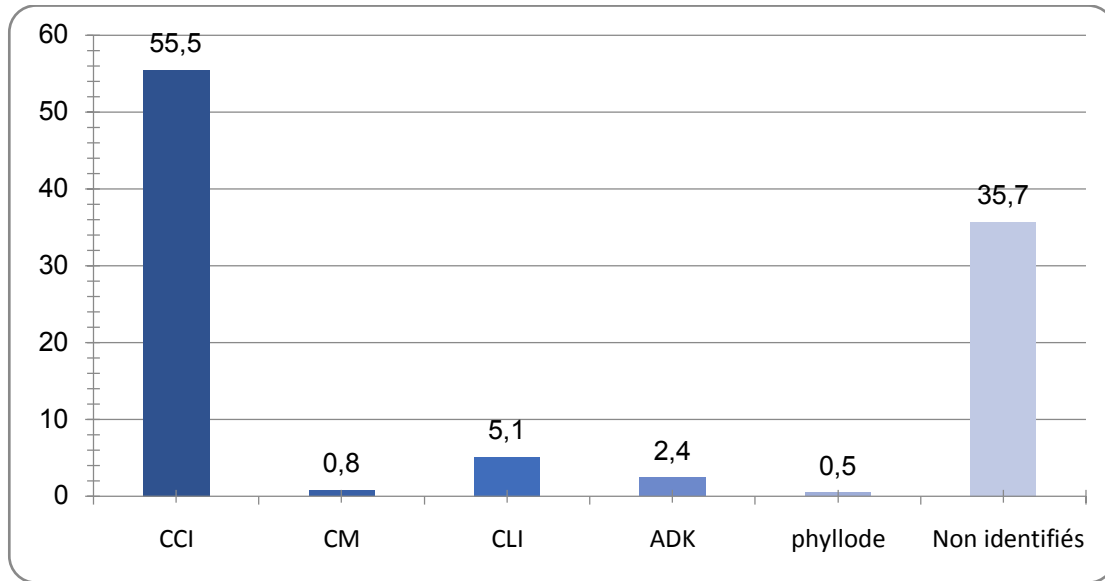


Figure 35 : Répartition des patientes selon le type de l'histologique.

Grade histologique

Nous observons une prédominance du grade II dans notre échantillon avec (28.42%) suivant le grade III (17.16%) puis la Grade I (7.51%) (Voir tableau 17 et figure 36). Nos résultats sont similaires à l'étude de (Bellel M et al 2018) [24] les tumeurs de grade II étaient majoritaires représentant (81.19%) des cas. Les grades III et I représentaient respectivement (14.85%) et (3.96%). Ceci pourrait s'expliquer par une présence de distinction des différents critères microscopiques qui les définissent.

Tableau 17 : répartition des patientes selon le grade histologique

Grade histologique	Effectifs	Pourcentage %
Grade I SBR	28	7.51
Grade II SBR	106	28.42
Grade III SBR	64	17.16
non identifier	175	46.92
Total	373	100

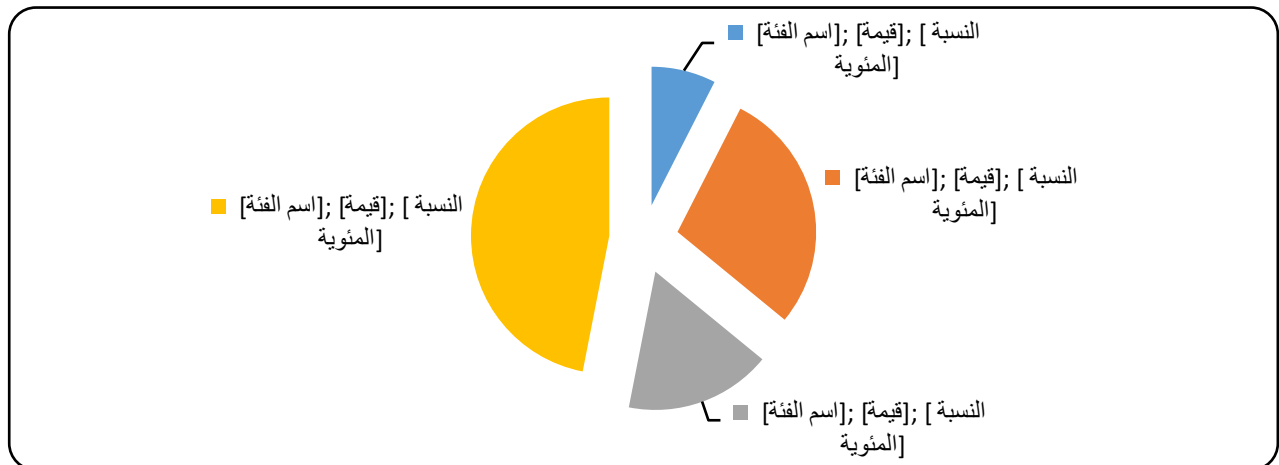


Figure 36 : répartition des patientes selon le grade histologique

Récepteurs hormonaux

Parmi les 373 cas, (66%) été non identifier et (23.3%) avaient une surexpression des RH, 41 tumeurs ne les sur-exprimaient pas (voir tableau 18 et figure37). Ces résultats sont en contradiction avec l'étude de (Roumaissa B et al 2015) [158] ou le statut HER2⁽⁻⁾ représentait dans (53,45%) et le statut HER2⁽⁺⁾ représente dans (17,24%). Les tumeurs RH+ sont moins agressives et moins susceptibles de se propager que les tumeurs dont les récepteurs hormonaux sont négatifs (RH-). Ce statut des récepteurs hormonaux (RH+ ou RH-) est d'autant plus important qu'il conditionne à lui seul la possibilité de proposer ou non une hormonothérapie à la patiente. C'est uniquement lorsque les récepteurs sont présents (RH+) qu'une hormonothérapie est proposée.

Tableau 18 : répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux

RH	Effectifs	Pourcentage %
RH (+)	87	23,3
RH (-)	41	11,0
Non identifier	245	65,7
Total	373	100

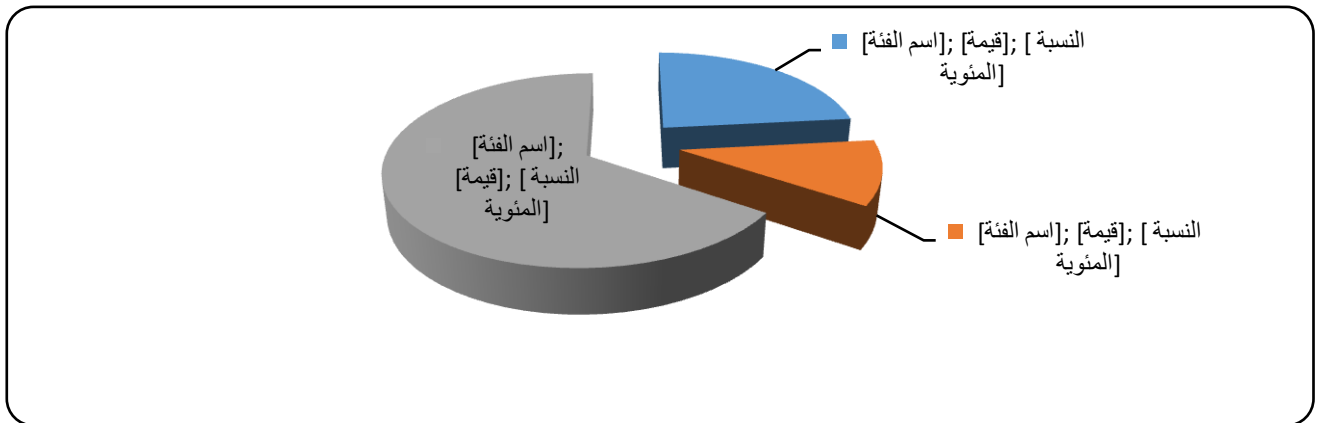


Figure 37 : répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux

Le statut HER2

La prédominance du statut HER2 négatif dans (22.3%). En revanche le score 3 qui représente le statut HER2 positif n'a été retrouvé que dans (9.4%) des cas, Le reste était non identifié dans (68.4%) des cas (voir tableau 19 et figure 38). Nos résultats sont similaires à ceux de l'étude de (Roumaissa et al 2015) [158] qui trouve le statut HER2 est négative dans 53,45% des cas, et positive dans 17,24% des cas. Les HER2 négatif étaient majoritaires représentant.

Tableau 19 : répartition des patientes selon le statut HER2

HER2	Effectifs	Pourcentage %
Positif	35	9,4
Négatif	83	22,3
Non identifier	255	68,4%
Total	373	100%

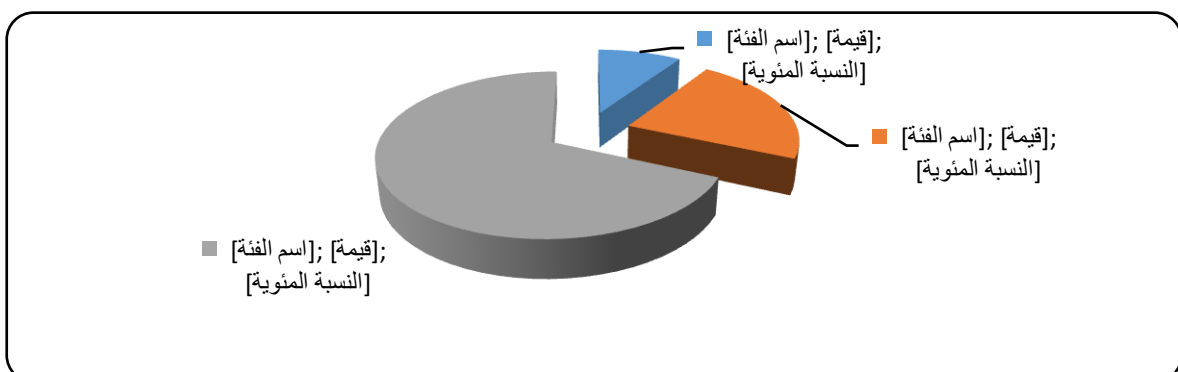
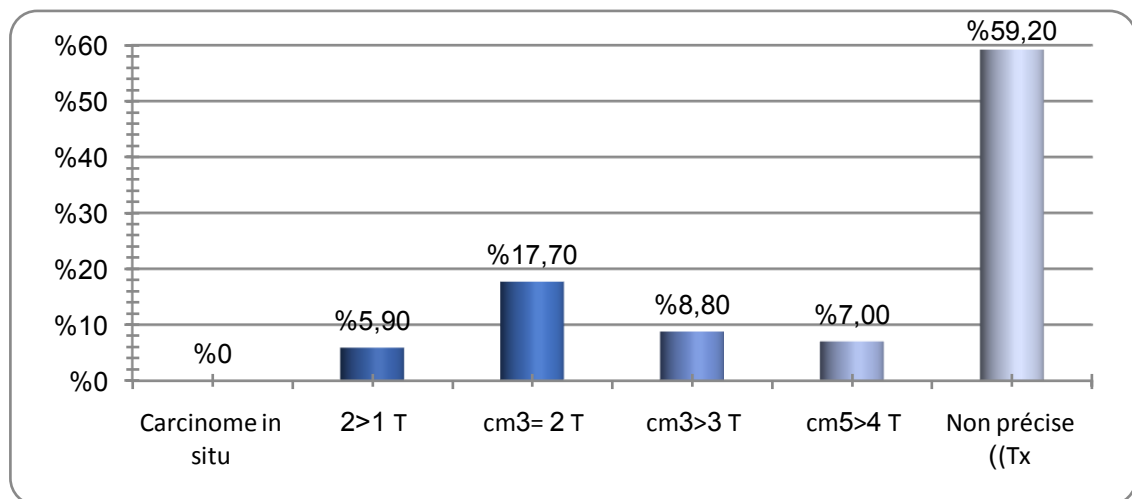


Figure 38 : répartition des patientes selon le statut HER2**Classification TNM**

Toutes nos patientes étaient métastatiques (stade IV). Dans la majorité des cas, la taille de la tumeur était égale et supérieure à 3cm (voir tableau 20 et figure 39). Le principal caractère pris en compte pour prédire l'agressivité et l'évolution d'un cancer est l'atteinte ganglionnaire locorégionale qui constitue le mode métastatique le plus fréquent, le stade N a été évalué chez seulement 147 patientes, il a été (N0) chez 58 patientes, (N1) chez 38 patientes, (N2) chez 28 patientes et (N3) chez 6 patientes. L'atteinte ganglionnaire n'a pas été précisée chez 246 patientes (voir tableau 13 et fig. 40).

Tableau 20 : répartition des patientes selon la taille de la tumeur

Taille de la tumeur	Carcinome in situ	T1 <2cm	2cm ≤ T2 ≤ 3cm	3cm ≤ T3 ≤ 5cm	T4 >5cm	Non précise (Tx)
Effectifs	0	22	66	33	26	221
Pourcentage %	0	5,9	17,7	8,8	7,0	59,2

**Figure39 : répartition des patientes selon la taille de la tumeur****Tableau 21 : répartition des patientes selon l'atteinte ganglionnaire**

Atteinte ganglionnaire	N0	N1	N2	N3	Non précise (Nx)

Effectifs	58	38	28	6	243
Pourcentage %	15,5	10,2	7,5	1,6	65,1

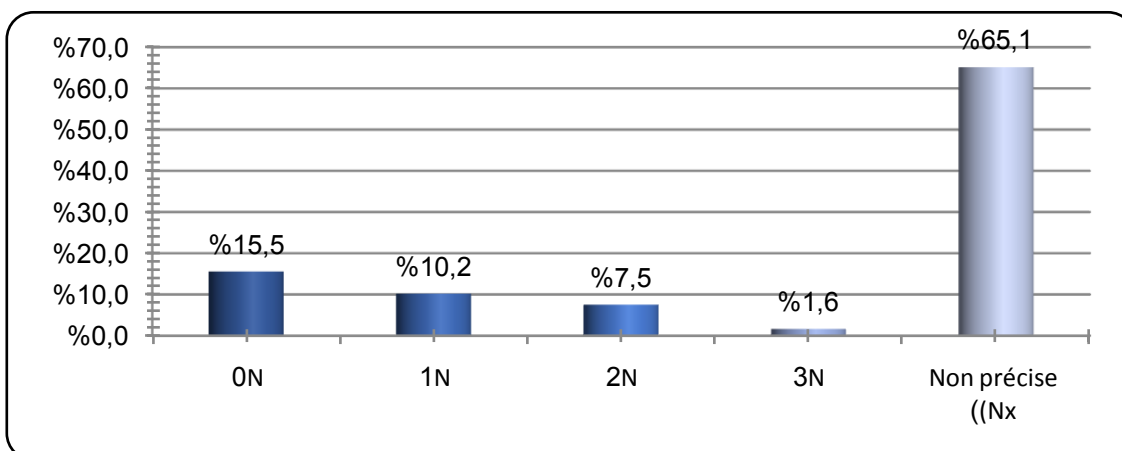


Figure 40 : répartition des patientes selon l'atteinte ganglionnaire

Tableau 22 : répartition des patientes selon les métastases

Métastase	M0	M1	Total
Effectifs	110	9	119
Pourcentage %	29,5	2,4	31,9

Site métastatique

Dans notre étude toutes les patientes avaient des métastases à distance, 13 patientes (30.2%) présentaient une localisation osseuse secondaire, 4 patientes (9.3%) avaient une métastase hépatique, 6 patientes (14%) avaient une métastase pulmonaire et 1 patiente (2.3%) avaient une métastase cérébrale (voir tableau 23 et fig. 41).

Chez 19 patientes (44.2%) les métastases siégeaient sur deux ou même trois sites métastatiques dans 11.6% des cas les patientes présentaient des métastases osseuses et hépatiques, dans 14% des cas, elles avaient des métastases osseuses et pulmonaires, dans 7% des cas des métastases hépatiques et pulmonaires, et dans 11.6% des cas les patientes présentaient les trois métastases en même temps (osseuse, hépatique et pulmonaire)

Tableau 23 : répartition des patientes selon le site métastatique

Site	Os	Foie	Poumon	cerveau	Os + Foie	Os + Poumon	Os + Foie + Poumon	Foie + Poumon
Effectifs	13	4	6	1	5	6	5	3
Pourcentage %	30,2	9,3	14	2,3	11,6	14	11,6	7

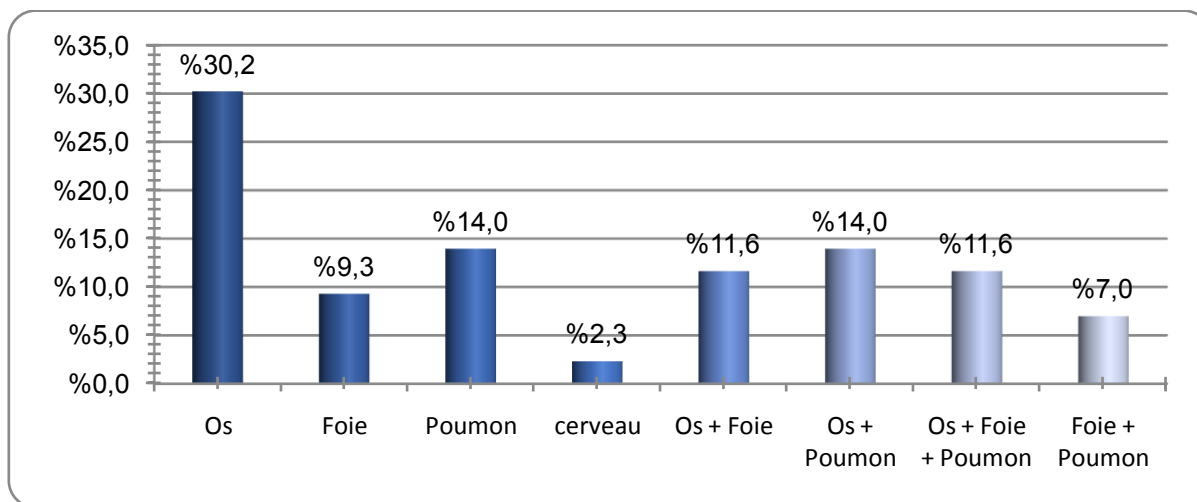


Figure 41 : Répartition des patientes selon le site métastatique

I.3. Paramètres biologiques

Marqueur tumoral CA15-3

A) Taux plasmatique du marqueur biologique CA15-3 : Le taux du marqueur tumoral CA15-3 :

Malheureusement, la plupart des cas inclus dans l'étude actuelle qui ont été rapportés comme étant des patients atteints d'un cancer du sein, soit environ 61,7% (230 patients), n'ont pas d'identification (dosage) pour le marqueur tumoral CA 15-3, comme indiqué dans le tableau 24 et la figure 42. Les données montrent que 26,3% des cas ont un taux normal (moins de 30 UI / ml de CA 15-3), en revanche, environ 11% des patients ont un taux élevé de CA 15-3 (supérieur à 30 UI / ml).

Tableau 24 : répartition des patientes selon le taux du marqueur tumoral CA15-3

CA15-3	Effectifs	Pourcentage %
Elevé 30Ui/ml	41	11,0
Normale <30Ui/ml	98	26,3

Non identifier	230	61,7
Total	373	100

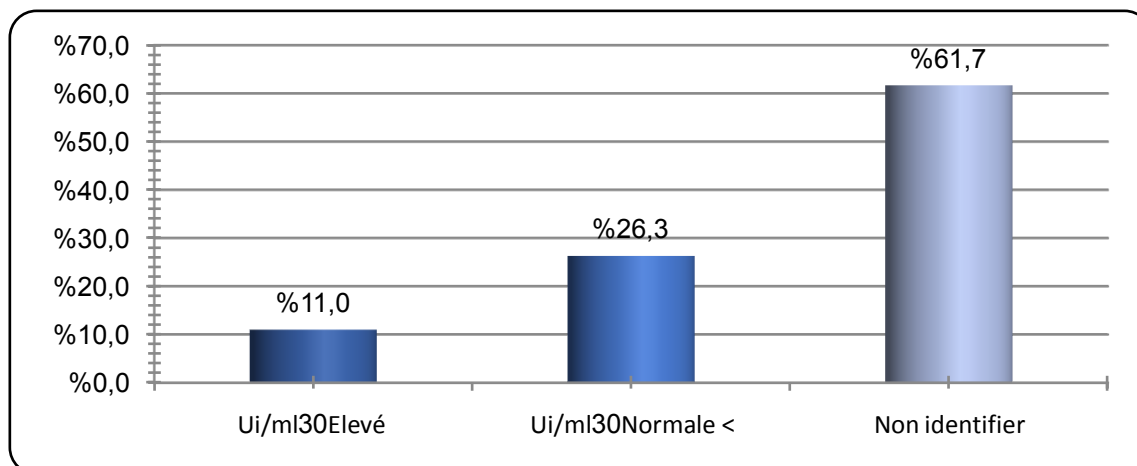


Figure 42 : répartition des patientes selon le taux du marqueur tumoral CA15

B) **Valeur moyenne du CA 15-3 métastases** : La valeur moyenne la plus élevée du CA15-3 retrouvée dans les métastases osseuses/hépatiques et pulmonaires (878 UI/ml). Nous moyenne était très élevée quand les métastases osseuses étaient associées à celles du foie (631 UI/ml).

(Voir le tableau 25 et figure43)

Tableau 25 : Valeur moyenne du CA15selon le site métastatique, le nombre et l'association des métastases

Site métastatique	M + Multiple	M + Os	M + poumon	M+ foie	M+Os + poumon	M+ Os + foie	M+poumon + foie
moyenne du CA15-3	33,65	46,33	32,7	19,82	48,73	54,66	/

Valeur de référence du CA 15-3 : 6,00 – 38,00 UI/ml

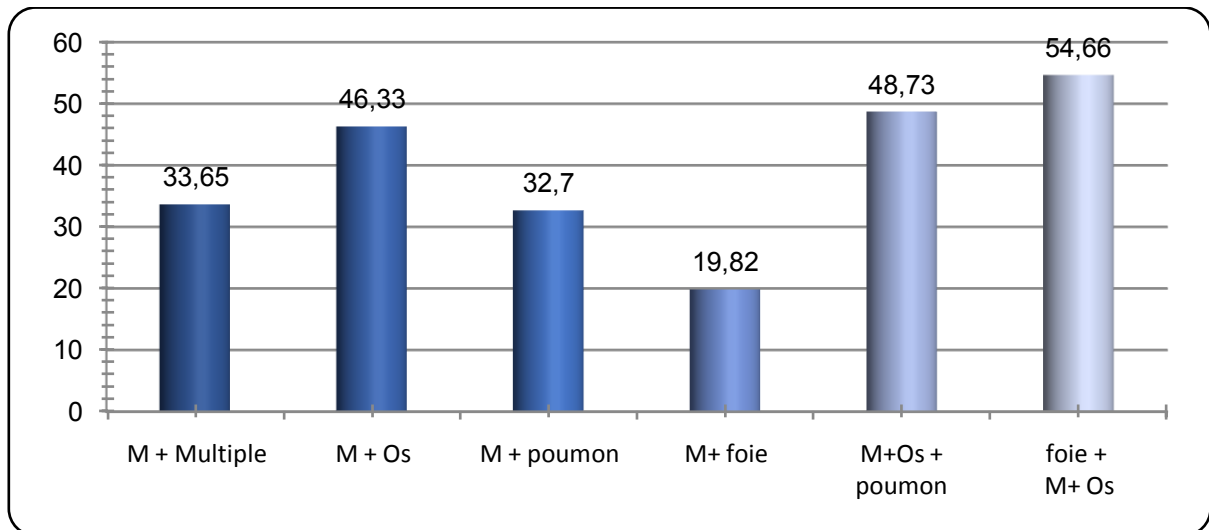


Figure 43 : valeur moyenne du CA153 selon le site métastatique.

Conclusion

En pratique, le dosage plasmatique du marqueur tumoral CA15-3, qui est le principal marqueur circulant n'est pas recommandé pour le dépistage des cancers mammaires dans la population générale ni pour une utilisation diagnostique en cas d'anomalie mammaire. Son intérêt est actuellement limité au diagnostic de métastases et à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique en cas de maladie générale en association avec les éléments cliniques et para-cliniques. Cependant vu que l'augmentation du taux plasmatique du CA15-3 peut précéder de 3 mois à 24 mois l'apparition clinique et radiologique des métastases, son dosage permet de détecter précocement une rechute à distance qui conduit à une prise en charge thérapeutique précoce et une amélioration de la survie des patientes.

La surveillance biologique individuelle doit être assurée par un seul laboratoire et une seule technique. L'interprétation du taux du marqueur doit tenir compte de son profil évolutif et du contexte clinique ou radiologique. La création de programme de dépistage du cancer du sein en Algérie reste insuffisante et doit être mieux prise en charge afin d'augmenter la survie des patientes.

Cependant, il est souhaitable d'encourager et de soutenir les femmes à faire un dépistage précoce, à avoir une alimentation équilibrée, une activité physique et les aider à perdre du poids en cas d'excès et ceci dans le cadre d'une promotion globale de la santé.

Résumé

Le cancer du sein est causé par une anomalie de certaines cellules qui se multiplient et forment souvent une masse appelée tumeur. Le CA 15-3 est le marqueur néoplasique le plus couramment utilisé chez les patientes atteintes d'un cancer du sein.

Cette étude rétrospective évalue la valeur du test CA 15-3 pour la détection précoce de la récurrence du cancer du sein. Il a une population de 373 patientes atteintes d'un cancer du sein. La sensibilité au CA 15-3 dépend des caractéristiques épidémiologiques, des caractéristiques cliniques et des facteurs biologiques.

Concernant l'âge, ces études confirment que le risque de cancer du sein augmente avec l'âge et que les femmes plus âgées sont plus susceptibles de le développer. Concernant l'activité reproductrice, les résultats n'ont montré aucune différence dans la proportion de patientes atteintes d'un cancer du sein selon la ménopause. Pour les antécédents familiaux, des antécédents de cancer du sein ont été retrouvés chez 5 patientes. Concernant les antécédents personnels, cette étude a montré que le risque augmente avec la présence d'autres maladies, et la localisation de la tumeur montre une légère différence par rapport à l'emplacement de la tumeur dans le sein gauche ou droit avec une légère augmentation par rapport au sein gauche. Le type histologique, le carcinome canalaire invasif était le type histologique prédominant. Une autre série qui montre une légère différence ; Les tumeurs de grade II étaient majoritaires ; en ce qui concerne les récepteurs hormonaux, les tumeurs RH + étaient moins agressives et moins susceptibles de se propager que les tumeurs à récepteurs hormonaux négatifs (RH-). Statut HER2, HER2 négatif était la majorité ; Selon la classification TNM, dans la plupart des cas, la taille de la tumeur était égale et supérieure à 3 cm ; Site métastatique, tous les patients avaient des métastases ; Marqueur tumoral CA15-3, environ 11% des patients ont un CA 15-3 élevé (supérieur à 30 UI / ml) et métastases CA 15-3 moyennes, les métastases CA15-3 médianes les plus élevées sont retrouvées dans les métastases osseuses / hépatiques et pulmonaires.

L'augmentation du taux plasmatique du CA15-3 peut précéder de 3 mois à 24 mois l'apparition clinique et radiologique des métastases, son dosage permet de détecter précocement une rechute à distance qui conduit à une prise en charge thérapeutique précoce et une amélioration de la survie des patientes.

ملخص

ينتج سرطان الثدي عن خلل في خلايا معينة تتكاثر وتشكل في الغالب كتلة تسمى الورم CA 15-3. هو أكثر علامات الأورام شيوعاً المستخدمة في مرضى سرطان الثدي.

تقيم هذه الدراسة بأثر رجعي قيمة اختبار CA 15-3 للكشف المبكر عن تكرار الإصابة بسرطان الثدي. ويبلغ عدد سكانها 373 مريض بسرطان الثدي. تعتمد القابلية للإصابة بـ CA 15-3 على الخصائص الوراثية والخصائص السريرية والعوامل البيولوجية.

فيما يتعلق بالعمر، تؤكد هذه الدراسات أن خطر الإصابة بسرطان الثدي يزداد مع تقدم العمر وأن النساء الأكبر سناً أكثر عرضة للإصابة به؛ بالنسبة للنشاط التناسلي، أظهرت النتائج عدم وجود فروق في نسبة مرضى سرطان الثدي حسب سن اليأس. لتاريخ العائلة، تم العثور على تاريخ سرطان الثدي في 5 مرضى. بالنسبة للتاريخ الشخصي، أظهرت هذه الدراسة أن الخطورة تزداد مع وجود أمراض أخرى، وتوطين الورم يظهر اختلاف طفيف عن مكان الورم في الثدي الأيمن أو الأيسر مع زيادة طفيفة مقارنة بالثدي الأيسر. النوع النسيجي، سرطان الأوعية الغازية كان النوع السائد النسيجي. سلسلة أخرى تظهر اختلاف طفيف؛ كانت أورام الدرجة النسيجية، الدرجة الثانية تمثل الأغلبية؛ فيما يخص المستقبلات الهرمونية، أورام + RH أقل عدوانية وأقل عرضة للانتشار من الأورام ذات مستقبلات الهرمونات السلبية (RH-)؛ حالة HER2، كانت HER2 سلبية تمثل الأغلبية؛ حسب تصنيف TNM، في معظم الحالات، كان حجم الورم يساوي وأكبر من 3 سم؛ موقع النقيلي، كان لدى جميع المرضى نقائل؛ علامة الورم CA15-3، ما يقرب من 11% من المرضى لديهم مستوى مرتفع من CA 15-3 (أكبر من 30 وحدة دولية / مل)؛ و متوسط قيمة النقائل CA 15-3، أعلى متوسط لقيمة CA15-3 موجود في النقائل العظمية / الكبدية والرئوية

يمكن أن تسبق الزيادة في مستوى CA15-3 في البلازما من 3 أشهر إلى 24 شهراً المظهر السريري والإشعاعي للانبثاث، وتتيح جرعه الكشف المبكر عن الانتكاس البعيد مما يؤدي إلى إدارة علاجية مبكرة وتحسين بقاء المريض.

Références bibliographique

- [1] *Ahren, K., Derbux, J., (1979).* Histologie et cytophysiologie de la glande mammaire ; In :
- [2] Allen M Gown. Current issues in ER and HER2 testing by IHC in breast cancer. *ModernPathology*. 2008;21,S8–S15.
- [3] Amat S, Penault-Llorca F, Cure H, Le Bouedec G, Achard JL, Van Praagh I, et al. ScarffBloom-Richardson (SBR) grading: a pleiotropic marker of chemosensitivity in invasiveductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy. *Int J Oncol*. 2002Apr;20(4):791-6.
- [4] *Amat, S., Penault-Llorca, F., Cure, H., Le Bouedec, G., Achard, J.L., Van, P., (2002).* ScarffBloom-Richardson (SBR) grading : a pleiotropic marker of chemosensitivity in invasiveductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy. *Int J Oncol* :791-796
- [5] *Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé), (1997).* Marqueurs sériques dans les cancers du sein et les cancers colorectaux. Recommandations et références médicales.
- [6] *Anaes. (1998).* Le cancer du sein : recommandations pour la pratique clinique.
- [7] ANAES. Marqueurs sériques dans les cancers du sein et les cancers colorectaux. Recommandations et références médicales. ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé), 1997.
- [8] Andre F, Khalil A, Slimane K, Massard C, Mathieu MC, Vignot S, et al. Mitotic index and benefit of adjuvant anthracycline-based chemotherapy in patients with early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005 May 1;23(13):2996-3000.
- [9] ANONYME. Facteurs pronostiques de l'évolution de la maladie loco-régionale ou métastatique et facteurs prédictifs de la réponse au traitement. Cancers du sein non métastatiques. FNCLCC. Ed. Standards, Options et Recommandations, Paris : Arnette Blackwell : 1996 : 51-71.
- [10] *Antoine, E., Kayitalire, L., Spielmann, M. (1994).* CA 15-3 and breast cancer. *Rev Med Interne*;15:650–62.
- [11] *Arao, A., Derbux, J., (1979).* Anatomie de la glande mammaire ; In : *Histopathologie du sein*. Masson; 13-19.
- [12] Arnould L, Fiche M, Blanc-Vincent MP, Le Doussal V, Zafrani B, Gory-Delabaere G et al. Standards, options et recommandations pour la rédaction d'un compte rendu d'anatomie et cytologie pathologiques en cancérologie. *Bull Cancer*. 2000; 87(2):159-71.
- [13] *ASCO (American society of clinical oncology). (1996).* Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol*;14:2843–77.
- [14] *ASCO (American society of clinical oncology). (1997).* Update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* (1998);16:793–5.

- [15] B Yeo, L Zabaglo, M Hills, A Dodson, I Smith and M Dowsett. Clinical utility of the IHC4+C score in oestrogen receptor-positive early breast cancer: a prospective decision impact study. *British Journal of Cancer*. 113, 390-395.
- [16] Bagwell CB, Clark GM, Spyrtos F, Chassevent A, Bendahl PO, Stal O, et al. Optimizing flow cytometric DNA ploidy and S-phase fraction as independent prognostic markers for node-negative breast cancer specimens. *Cytometry* 2001; 46: 121–135.
- [17] Balaton AL, Coindre LJM, Collin F, Ettore F, Fiche M, Jacquemier J, et al. Recommendations for the immunohistochemical evaluation of hormone receptors on paraffin sections of breast cancer. *Ann Pathol*. 1996;16(2):144-8.
- [18] *Balynsky, B.I., (1979)*. Embryologie du sein ; In : *Histopathologie du sein*. Masson; 10.12
- [19] *Barchielli, A., Paci, E., Giorgi, D., (1999)*. Recent trends of in situ carcinoma of the breast
- [20] *Baruch,A., Hartmann,M., Zrihan-Licht,S., et al. (1997)*.preferential expression of novelMUC1 tumor antigen isoforms in human epithelial tumors and their tumor-potentiatingfunction. *Int J Cancer* 71 :741-9
- [21] *Basuyau, JP., Blanc-Vincent, MP., Bidart, JM., Daver ,A., Deneux, L., Eche, N., et al.(2000)*. Standards, Options et recommandations (SOR) : marqueurs tumo- raux sériques ducancer du sein. *Bull Cancer*;87:723–37.
- [22] *Basuyau, JP., Blanc-Vincent, MP., Bidart, JM., Daver, A., Deneux ,L., Eche, N., et al.(2000)*. Summary report of the Standards, Options and Recommendations for the use of serumtumour markers in breast cancer.
- [23] *Basuyau, JP., Brunelle, P., Charrot ,P., Chevalier, B., delapierre, F., Graic ,Y et al.(1993)*. CA 15-3 and early diagnosis of recurrence in breast cancer. *Bull cancer*;80:213–8.
- [24] Belen-Ojeda M, Carden Alonso R, Batu S. Follow-up of breast cancer stage I and II. An
analysis of same common methods. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1987;23:419-29.
- [25] *Berrino., (2004)*. Risk factor for breast cancer. *EJC*, 2(3) :155 *Biologie Humaine, Cytogénétique, Régulation, Reproduction. CEC Collégial*
- [26] *Bishop, HM., Blamer, RW., (1997)*. A suggested classification of breast pain. *Poste PradMed J*, 55(5) 59-60
- [27] *Blijlevens, NM., Oosterhuis, WP., Oosten, HR., Mulder, NH., (1995)*. Clinical value ofTPS, CEA and CA 15.3 in breast cancer patients. *Anticancer Res*;15(6B):2711–6.
- [28] Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer*. 1957 Sep;11(3):359-77.
- [29] *Boccaro, C., basuyau, JP., Brunelle, P., Bastit, P., Berry, M., Chevrier, A., et al. (1998)*.Apport du CA 15-3 en cancérologie mammaire. *Immunoanal Biol Spec*;13:19–25.
- [30] *Bonfrer, JM. (1990)*. Working group on tumormarker criteria (WGTMTC). *Tumour Biol*;11:287–8.

- [31] Borger J, Kemperman H, Hart A, Peterse H, van Dongen J, Bartelink H. Risk factors in breast-conservation therapy. *J Clin Oncol*. 1994 Apr;12(4):653-60.
- [32] Borstnar S, Sadikov A, Mozina B, Cufer T. High levels of uPA and PAI-1 predict a good response to anthracyclines. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;121(3):615-24.
- [33] *Boutet, G., (2008)*. La densité mammaire : un facteur établi de risque de cancer du sein ?*Journal de radiologie*; 89 : 1140-1150.
- [34] Brandt J, Garne JP, Tengrup I, Manjer J. Age at diagnosis in relation to survival following breast cancer: a cohort study. *World J Surg Oncol*. 2015 Feb 7;13:33.
- [35] Briffod M, Spyrtos F, Tubiana-Hulin M, Pallud C, Mayras C, Filleul A, et al. Sequential cytopunctures during preoperative chemotherapy for primary breast carcinoma. Cytomorphologic changes, initial tumor ploidy, and tumor regression. *Cancer*. 1989 Feb 15;63(4):631-7.
- [36] Bull SB, Ozcelik H, Pinnaduwege D, Blackstein ME, Sutherland DA, Pritchard KI, et al. The combination of p53 mutation and neu/erbB-2 amplification is associated with poor survival in node-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Jan 1;22(1):86-96.
- [37] Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 1;23(16):3676-85. Epub 2005 Feb 28.
- [38] Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989 Jan 1;63(1):181-7.
- [39] Chakravarthy AB, Kelley MC, McLaren B, Truica CI, Billheimer D, Mayer IA, et al. Neoadjuvant concurrent paclitaxel and radiation in stage II/III breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2006 Mar 1;12(5):1570-6.
- [40] Chan DW, Beveridge RA, Muss H, Fritsche HA, Hortobagyi, Theriault R, et al. Use of Truquant BR radioimmunoassay for early detection of breast cancer recurrence in patients with stage II and stage III disease. *J Clin Oncol*. 1997;15(6):2322-8.
- [41] Chevallier B, Chollet P, Merrouche Y, Roche H, Fumoleau P, Kerbrat P, et al. Lenograstim prevents morbidity from intensive induction chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol*. 1995 Jul;13(7):1564-71.
- [42] *Chourin, S., Georgescu, D., Gray, C., Guillemet, C., Loeb, A., Veyret, C et al.(2009)*. Value of CA 15-3 determination in the initial management of breast cancer patients. *AnnOncol*;20:962-4.
- [43] Chrétien M, Pisam M. *Biol. of the Cell*. 56, 137-150, 1986.
- [44] *Cianfrocca, M., Goldstein, LJ., (2004)*. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist*; 9(6): 606-16.
- [45] Clark GM. Should selection of adjuvant chemotherapy for patients with breast cancer be based on erbB-2 status ?, *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(18):1320-1 .

- [46] Cocquyt VF, Blondeel PN, Depypere HT, Praet MM, Schelfhout VR, Silva OE, et al. Different responses to preoperative chemotherapy for invasive lobular and invasive ductal breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2003 May;29(4):361-7.
- [47] Coveney EC, Geraghty JG, Sherry F, McDermotte EW, Fennelly JJ, O'Higgins NJ et al. (1995). The clinical value of CEA and CA 15-3 in breast cancer management. *Int J Biol Markers*;10:35–41.
- [48] D'Allessandro R, Roselli M, Ferroni P, Mariotti S, Spila A, Aloe S, et al. Serum tissue polypeptide specific antigen (TPS) : a complementary tumor marker to CA 15-3 in the management of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2001;68(1):9-19.
- [49] Dabukayo TS, Bonnetain F, Roignot P, Poillot ML, Chaplain G, Altwegg T, et al. Population-based study of breast cancer survival in Cote d'Or (France) : prognostic factors and relative survival. *Ann Oncol*. 2008 Feb;19(2):276-83.
- [50] De Cremoux P, Debled M, Bonnefoi H, Cottu P. Marqueurs biologiques de résistance à l'hormonothérapie dans les cancers du sein. *Bulletin du cancer* 2010 Volume 97, Issue8, Page(s) 951–963.
- [51] DiBiase SJ, Komarnicky LT, Schwartz GF, Xie Y, Mansfield CM. The number of positive margins influences the outcome of women treated with breast preservation for early stage breast carcinoma. *Cancer*. 1998 Jun 1;82(11):2212-20.
- [52] Dnistrian AM, Schwartz MK, Greenberg EJ, Smith CA, Schwartz DC. Evaluation of CA M26, CA M29, CA 15-3 and CEA as circulating tumor markers in breast cancer patients. *Tumour Biol*. 1991;12(2):82-90.
- [53] Edge S, Compton C. The American Joint Committee on Cancer : the 7th Edition of the AJCC Cancer staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol* (2010) 17:1471- 1474.
- [54] EGTM (European group on tumor markers). (1999). Tumor markers in breast cancer –EGTM recommendations. *Anticancer Res*;19:2803–5.
- [55] Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW, (1992). Pathological prognostic factors in breast cancer. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 20(6) :479-489
- [56] Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow up. *Histopathology* 1991; 19; 403-410.
- [57] Eskelinen M, Hippelainen M, Carlsson L, Jonsson P, Alhava E. A decision support system for predicting a recurrence of breast cancer ; a prospective study of serum tumour markers TAG 12, CA 15-3 and MCA. *Anticancer Res*. 1992;12(5):1439-42.
- [58] Espié M, Gorins A., (2007). *Le sein, du normal au pathologique : état de l'art*. 3 éd. Paris :Eska
- [59] Faneyte IF, Schrama JG, Peterse JL, Remijnse PL, Rodenhuis S, van de Vijver MJ, et al. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome. *Br J Cancer*. 2003 Feb 10;88(3):406-12.

- [60] Ferrero-Poüs M, Hacène K, Bouchet C, Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Spyrtos F. Relationship between c-erbB-2 and other tumor characteristics in breast cancer prognosis. *Clin Cancer Res.* 2000 Dec;6(12):4745-54.
- [61] Fisher B, Anderson S, Fisher ER, Redmond C, Wickerham DL, Wolmark N, et al. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. *Lancet.* 1991 Aug 10;338(8763):327-31.
- [62] Fisher ER, Anderson S, Tan-Chiu E, Fisher B, Eaton L, Wolmark N. Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol-06. *Cancer.* 2001 Apr 15;91(8 Suppl):1679-87
- [63] Fitzgibbons PL, Connolly JL, Page DL. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the breast. Cancer Committee. *Arch Pathol Lab Med.* 2000 Jul;124(7):1026-33.
- [64] *FNCLCC (Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer). (2001). Standards, Options et recommandations. Cancers du sein infiltrants non métastatiques (2ème édition mise à jour). Editions John Libbey Eurotext.*
- [65] *FNCLCC (Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer). (1996). Standards, Options et recommandations. Volume 3. Cancers du sein non métastatiques. Arnette Blackwell.*
- [66] Fodor J, Toth J, Major T, Polgar C, Nemeth G. Incidence and time of occurrence of regional recurrence in stage I-II breast cancer: value of adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 May 1;44(2):281-7.
- [67] Foekens JA, Look MP, Bolt-de Vries J, Meijer-van Gelder ME, van Putten WL, Klijn JG. Cathepsin-D in primary breast cancer: prognostic evaluation involving 2810 patients. *Br J Cancer.* 1999 Jan;79(2):300-7.
- [68] Frenette PS, Thirlwell MP, Trudeau M, Thomson DM, Joseph L, Shuster JS. The diagnostic value of CA 27-29, CA 15-3, mucin-like carcinoma antigen, carcinoembryonic antigen and CA 19-9 in breast and gastrointestinal malignancies. *Tumour Biol.* 1994;15(5):247-54.
- [69] Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1992;22(3):207-19.
- [70] Garcia MB, Blankenstein MA, van der Wall E, Nortier JW, Schornagel JH, Thijssen JH. Comparison of breast cancer mucin (BCM) and CA 15-3 in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1990 Dec;17(2):69-76.
- [71] Gold P, Freeman S. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med.* 1965;122(3):467-81.
- [72] Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol.* 2009 Aug;20(8):1319-29.
- [73] *Goumont, P., Bremond, A., Dilhuydy, M.H. (1993). Le sein « Son Image ». Vigot; 103-150.*

- [74] Ha JH, Seong MK, Kim EK, Lee JK, Seol H, Lee JY, et al. Serial Serum HER2 Measurements for the Detection of Breast Cancer Recurrence in HER2-Positive Patients. *J Breast Cancer*. 2014 Mar;17(1):33-9. doi: 10.4048/jbc.2014.17.1.33. Epub 2014 Mar 28.
- [75] *Haller, M., (1973). Variation morphologique et volumétrique du sein. Thèse (Pr. C. Gros),Strasbourg*
- [76] Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Khagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 1;28(16):2784-95.
- [77] *Hammouda,D., Ait Hamadouche,N., Afiane,M., Bouhadef,A.(2002). Enquête nationale sur l'incidence et la prévalence des cancers INSP.héréditaires du cancer du sein liées a BRCA1etBRCA2, sont elles sensibles?*
- [78] Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, Young HA, Levine PH. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Jul 6;97(13):966-75.
- [79] Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, Friedel C, Untch M, Schmidt M, et al. Chemo-N0 Study Group. Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-N0 trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO)-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 2013, May;49(8):1825-35.
- [80] Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Oncol Pract*. 2007 Nov;3(6):336-339.
- [81] Hayes DF, Bast RC, Desch CE, Fritsche H Jr, Kemeny NE, Jessup JM, et al. Tumor marker utility grading system : a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Natl Cancer Inst*. 1996 Oct 16;88(20):1456-66.
- [82] Heinze T, Schürenkämper P, Minguillon C, Lichtenegger W. Mammary serum antigen (MSA), Ca 549, CA 15-3 and CEA in breast cancer preoperative sensitivity and correlation to prognostic factors. *Anticancer Res*. 1997 Jul-Aug;17(4B):2953-4.
- [83] *Higginson,J., Muir,CS., Munoz,N., (1992). Human cancer : epidemiology and environmental causes. Cambridge University Press, Cambridge Monographs on Cancer Research*
- [84] Huober J, Fasching P, Paepke S, et al. Letrozole in combination with trastuzumab is superior to letrozole monotherapy as first line treatment in patients with hormone receptor-positive, HER-2 positive metastatic breast cancer (MBC). Results of the eLEcTRA Trial. *SABCS 2009 (abstract 4094).*
- [85] Institut National du Cancer (INCa)France . Rapport scientifique 2012/2013.

- [86] International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet*. 1990 Jun 30;335(8705):1565-8.
- [87] Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, Zeman F, Koller M, Gerstenhauer M, et al. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Jun;139(2):539-52.
- [88] Iwamoto T, Booser D, Valero V, Murray JL, Koenig K, Esteva FJ, et al. Estrogen receptor (ER) mRNA and ER-related gene expression in breast cancers that are 1% to 10% ER-positive by immunohistochemistry. *J Clin Oncol*. 2012;30:729-34.
- [89] Jäger, W., Lang, W. (1993). Erlangen tumor marker study on breast cancer. *Eur J ObstetGynecol Reprod Biol*;85 [49/1-2]
- [90] Jänicke F, Prechtel A, Thomssen C, Harbeck N, Meisner C, Untch M, et al. German NO Study Group. Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Jun 20;93(12):913-20.
- [91] Jänicke F, Schmitt M, Pache L, Ulm K, Harbeck N, Höfler H, et al. Urokinase (uPA) and its inhibitor PAI-1 are strong and independent prognostic factors in node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1993;24(3):195-208.
- [92] Jelisivac-Cosic S, Sirotkovic-Skerlev M, Kulic A, Jakic-Razumovic J, Kovac Z, Vrbanec D. Prognostic significance of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in patients with primary invasive ductal breast carcinoma - a 7.5-year follow-up study. *Tumori*. 2011; 97(4):532-9.
- [93] Jobsen J, van der Palen J, Brinkhuis M, Nortier J, Struikmans H. The prognostic relevance of the mitotic activity index in axillary lymph node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Jan;149(2):343-51.
- [94] Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006 Feb 23;354(8):809-20.
- [95] Kallioniemi, OP., Oskala, H., Aaran, RK., (1988). CA15-3 assay in the diagnostic and followup of breast cancer. *Br J Cancer* 58 :213-5
- [96] Kataja, VV., Colleoni, M., Bergh, J. (2005). ESMO guidelines task force. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *Ann Onco*;16:i10-2.
- [97] Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol*. 2006 Apr 20;24(12):1940-9.

- [98] Kitchen PR, Smith TH, Henderson MA, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Coates AS, et al. Tubular carcinoma of the breast: prognosis and response to adjuvant systemic therapy. *ANZ J Surg.* 2001 Jan;71(1):27-31.
- [99] Klee GG, Schreiber WE. MUC1 gene-derived glycoprotein assays for monitoring breast cancer (CA 15-3, CA 27.29, BR) : are they measuring the same antigen ?, *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(10):1131-5.
- [100]Kollias J, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW. Early-onset breast cancer histopathological and prognostic considerations. *Br J Cancer.* 1997;75(9):1318-23.
- [101]Kovner ,F., Merimsky, O., Hareuveni, M.,Wigler, N., Chaitchik, S.(1994). Treatment of disease-negative but mucin-like carcinoma associated antigen positive breast cancer patients with tamoxifen: preliminary results of a prospective controlled randomized trial. *Cancer Chemother Pharmacol*;35:80–3.
- [102]Kufe., et al. (1984). Breast cancer in Lebanon: Incidence and comparison to regional and Western countries, *Cancer Epidemiology*, 34:221-225
- [103]Kunos C, Latson L, Overmoyer B, Silverman P, Shenk R, Kinsella T, et al. Breast conservation surgery achieving ≥ 2 mm tumor-free margins results in decreased local regional recurrence rates. *Breast J.* 2006 Jan-Feb;12(1):28-36
- [104]Le Guellec S, Perallon R, Alunni JP, Charitansky H, Leaha C, Gonzalez AM, et al. Neoadjuvant treatment of breast cancer: implications for the pathologist. *Ann Pathol.* 2011 Dec;31(6):442-54.
- [105]Lelle RJ, Henkel et Leinemenn D. Measurement of CEA, TPA, CA 125, CA 15.3 and CA 19.9 in sera of pregnant women, umbilical cord blood and amniotic fluid. *Gynecol Obstet Invest.* 1989;(4):207-14.
- [106]Levine PH, Veneroso C. The epidemiology of inflammatory breast cancer. *Semin Oncol.* 2008 Feb;35(1):11-6.
- [107]Lippmon, ME., (1998). Breast cancer. *Harrison 's Principle of Internal Medicine*, 180-185
- [108]Locker AP, Ellis IO, Morgan DA, Elston CW, Mitchell A, Blamey RW. Factors influencing local recurrence after excision and radiotherapy for primary breast cancer. *Br J Surg.* 1989 Sep;76(9):890-4.
- [109]Longnecker MP, Paganini-Hill A, Ross RK. Lifetime alcohol consumption and breast cancer risk among postmenopausal women in Los Angeles. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1995 Oct-Nov;4(7):721-5.
- [110]Look MP, van Putten WL, Duffy MJ, Harbeck N, Christensen IJ, Thomssen C, et al. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Jan 16;94(2):116-28.
- [111]Louwman WJ, van Beek MW, Schapers RF. Long-term survival of T1 and T2 lymph node-negative breast cancer patients according to mitotic activity index: a population based study. *Int J Cancer* 118(9):2310-2314.

- [112]Luporsi E, Bellocq JP, Barrière J, Bonastre J, Chetritt J, Le Corroller AG, et al. Institut National du Cancer. uPA/PAI-1, Oncotype DX™, MammaPrint (®). Prognosis and predictive values for clinical utility in breast cancer management. *Bull Cancer*. 2015 Sep; 102(9):719-29.
- [113]Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 20; 23(30):7703-20.
- [114]Marinho V, Metze K, Sanches F, Rocha G, Gobbi H. Lymph vascular invasion in invasive mammary carcinomas identified by the endothelial lymphatic marker D2-40 is associated with other indicators of poor prognosis. *BMC Cancer*. 2008; 8:64.
- [115]Martín, A., Corte, MD., Alvarez, AM., Rodriguez, JC., Andicoechea, A., Bongera, M *etal.* (2006). Prognostic value of preoperative serum CA 15.3 levels in breast cancer. *AnticancerRes*; 26:3965–71.
- [116]Martoni, A., Zamagni, C., Bellanova, B., Zanichelli, L., Vecchi F., Cacciari, N *et al.*(1995). CEA, MCA, CA 15. 3 and CA 549 and their combinations in expressing and monitoring metastatic breast cancer: a prospective comparative study. *Eur J Cancer*; 31:1615–21.
- [117]Mathelin, C., Gairard, B., Hoehl, C., Riedinger, JM. (1999). Source: XXV ème Colloque National des biologistes des hôpitaux Colmar 4 au 8 octobre. (Strasbourg) et 9ème Congrès international sur les traitements anticancéreux, (Dijon).
- [118]Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Feb 2;97(3):188-94.
- [119]Maurina T, Chaigneau L, Bazan F, Villanueva C, Thierry-Vuillemin A, Kalbacher E, et al. La surveillance du cancer du sein non métastasé. *Bull Cancer*. 2011;98:1091-1106.
- [120]Mazouni C, Romain S, Bonnier P, Ouafik L, Martin PM. Prognostic significance of tumor-related proteases as a function of the estrogen receptor status. *Cancer Biol Ther*. 2011 Jan 15;11(2):277-83.
- [121]Menard S, Balsari A, Casalini P et al. HER-2-positive breast carcinomas as a particular subset with peculiar clinical behaviors. *Clin Cancer Res*. 2002 Feb;8(2):520–5.
- [122]Merimsky, O., Kovner, F., Inbar, M., Hareuveni, M., Rosenboim, Y., Chaitchik, S. (1997). Tamoxifen for disease-negative but mucin-like carcinoma associated antigen positive breast cancer patients. *Oncol Rep*;4:843–7.
- [123]Michels JJ, Duigou F, Marnay J. Flow cytometry in primary breast carcinomas. Prognostic impact of proliferative activity. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 62: 117–126.
- [124]Mignotte H, Fumat C. *Maladies du sein*. Paris: Elsevier-Masson; 2011.
- [125]Milerom, M., Martin, P.M. (1980). Récepteurs Hormonaux en Pathologie Mammaire. *Meds*;3- 10.

- [126]Miller, KD., Sledge, GW, Jr., (1999). The role of chemotherapy for metastatic breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*; 13 (2): 415-34.
- [127]Molina, R., Barak, V., van Dalen, A., Duffy, MJ., Einarsson, R., Gion ,M., et al.(2005). Tumor markers in breast cancer. *Tumour Biol*; 26:281–93.
- [128]Monge M. *Cancérologie et biologie. Marqueurs tumoraux organe par organe*. Paris : Elsevier-Masson; 2006.
- [129]Nasser IA, Lee AK, Bosari S, Saganich R, Heatley G, Silverman ML. Occult axillary lymph node metastases in "node-negative" breast carcinoma. *Hum Pathol*. 1993 Sep; 24(9):950-7.
- [130]Nicolini A, Ferdeghini M, Colombini C, Carpi A. Evaluation of serum CA 549, CA M26 and CA M29 levels in the post-operative follow-up of breast cancer patients. *J Nucl Med Allied Sci*. 1990; 34(4):309-13.
- [131]Nicolini, A., Anselmi, L., michelassi, C., Carpi ,A. (1997). Prolonged survival by “early” salvage treatment of breast cancer patients: a retrospective 6-year study. *Br J cancer*; 76:1106–11.
- [132]Nixon AJ, Schnitt SJ, Gelman R, Gage I, Bornstein B, Hetelekidis S, et al. Relationship of tumor grade to other pathologic features and to treatment outcome of patients with early stage breast carcinoma treated with breast-conserving therapy. *Cancer*. 1996 Oct 1;78(7):1426-31.
- [133]Nkondjock,A., Ghadirian,P. (2005). Facteurs de risque du cancer du sein. *Médecine science*;21 :175-80
- [134]Northridge ME, Rhoads GG, Wartenberg D, Koffman D. The importance of histologic type on breast cancer survival. *J Clin Epidemiol*. 1997 Mar;50(3):283-90.
- [135]O'Dwyler, PJ., DuffyMJ., O'Sullivan, F.,McDermotte, E., Losty, P., O'Higgins, NJ.(1990). CEA and CA 15-3 in primary and recurrent breast cancer. *World J surg*;14:562–5. oestrogènes ?. *Bull Cancer* ; 91 : 583-91.
- [136]Olivotto IA, Chua B, Allan SJ, Speers CH, Chia S, Ragaz J, et al. Long-term survival of patients with supraclavicular metastases at diagnosis of breast cancer. *J Clin Oncol*. 21:851–854
- [137]Panel ATME. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1996 ; 14:2843-77.
- [138]Penault-Llorca F, Abrial C, Mouret-Reynier MA, et al. Achieving higher pathological complete response rates in HER-2-positive patients with induction chemotherapy without trastuzumab in operable breast cancer. *Oncologist*. 12:390-6.
- [139]Penault-Llorca F, Andre F, Sagan C. Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 27:2809-15.
- [140]Pestalozzi, B., Castiglione, M.(2008). ESMO Guidelines Working Group. Primary breastcancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *AnnOncol*;19:ii7–10.

- [141]Petit T, Wilt M, Velten M, Millon R, Rodier JF, Borel C, et al. Comparative value of tumour grade, hormonal receptors, Ki-67, HER-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline based chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2004 Jan;40(2):205-11.
- [142]Petit T, Wilt M, Velten M, Rodier JF, Fricker JP, Dufour P, et al. Semi-quantitative evaluation of estrogen receptor expression is a strong predictive factor of pathological complete response after anthracycline-based neo-adjuvant chemotherapy in hormonal sensitive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Nov;124(2):387-91.
- [143]Pichon, MF., Pecking, A., Floiras, JL., Fulla, Y., Riedinger, JM., Basuyau, JP et al. (2007). Afssaps Saint-Denis, rapport de contrôle du marché des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro de MUC-1/CA 15-3.
sante.gouv.fr/htm/10/dm/sdm/rapport_controle_dmdiv_muc.pdf.
- [144]Pierga JY, Mouret E, Laurence V, Diéras V, Savigioni A, Beuzeboc P, et al. Prognostic factors for survival after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer. The role of clinical response. *Eur J Cancer*. 2003 May;39(8):1089-96.
- [145]Pietiläinen T, Lipponen P, Aaltomaa S, Eskelinen M, Kosma VM, Syrjänen K. Expression of p53 protein has no independent prognostic value in breast cancer. *J Pathol*. 1995 Nov;177(3):225-32.
- [146]Pinder SE, Murray S, Ellis IO, Trihia H, Elston CW, Gelber RD, et al. The importance of the histologic grade of invasive breast carcinoma and response to chemotherapy. *Cancer*, 83, 1529-39.
- [147]Puddu, M., Tafforeau, J., (2005). Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans, Etat des connaissances et données disponibles pour le développement d'une politique de santé en Belgique. Centre de recherche opérationnelle en santé publique, ministère de la communauté française, IPH /EPI Reports Nr. 001
- [148]Pujol, P., Tis, P., Noruzinia M., Stoppa Lyonnet, D., Maudelond, T., (2004). Les formes Rack, B., Janni, W., Gerber, B., Strobl, B., Schindlbeck, C., Klanner, E., et al. (2003). Patients with recurrent breast cancer: does the primary axillary lymph node status predict more aggressive tumor progression? *Breast Cancer Res Treat*; 82 (2): 83-92.
- [149]Rakha EA, El-sayed ME, Green AR, Paish EC, Powe DG, Gee J, et al. Biologic and clinical characteristics of breast cancer with single hormone receptor positive phenotype. *J Clin Oncol*. 2007;25:4772-8.
- [150]Rakha EA, Martin S, Lee AH, Morgan D, Pharoah PD, Hodi Z, et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer*. 2012 Aug 1;118(15):3670-80.
- [151]Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 10;26(5):778-85.
- [152]Recommandations européennes pour l'assurance de qualité dans le cadre du dépistage mammographique du cancer du sein : rapport des anatomopathologistes du

groupe de travail "dépistage du cancer du sein" de l'Union Européenne. Anon 1996 Ann pathol 16 : 315-33.

[153]Reed W, Hannisdal E, Boehler PJ, Gundersen S, Host H, Marthin J. The prognostic value of p53 and c-erb B-2 immunostaining is overrated for patients with lymph node negative breast carcinoma: a multi-variate analysis of prognostic factors in 613 patients with a follow-up of 14–30 years. *Cancer*. 2000 Feb 15;88(4):804-13

[154]Regimbald,LH., Pilarski,LM., Longenecker,BM.,et al. (1996). The breast mucin MUC1 as a novel adhesion ligand for endothelial intercellular adhesion molecule1 breast cancer. *CancerRes* 56 :4244-9

[155]Ren., Agata,N., Chen,D., et al. (2004).Human MUC1 carcinoma-associated protein confers resistance to genotoxic anticancer agents. *Cancer Cell* 5 : 163-75

[156]Riedinger, JM., Gauchez, AS., (2002). Les marqueurs tumoraux circulants dans le cancer du sein, observations, recommandations, perspectives. *Médecine Nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique* ;26(1) :22-30

[157]Roche fort, H., Rouessé, J., (2008). Cancers du sein : incidence et prévention. *Bull Acad Natl Méd* ;192(1) :161-80

[158]Roumaissa B et Bourenni R (2015) ; corrélation entre le taux plasmatique du marqueur tumoral CA15-3 et le site métastatique dans le cancer du sein métastatique ;

[159]Rôle des marqueurs tumoraux dans le comportement des tumeurs solides. *Immunoanal Biol Spéc*. 2004;19:241-249.

[160]Rosen PP, Kinne DW, Lesser M, Hellman S. Are prognostic factors for local control of breast cancer treated by primary radiotherapy significant for patients treated by mastectomy ?, *Cancer*. 1986 Apr 1;57(7):1415-20.

[161]Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist*. 2009 Apr;14(4):320-68.

[162]Saglier J, Gligorov J. *Cancers du sein. Nouveaux traitements, nouveaux médicaments*. Paris: Odile Jacob; 2014.

[163]Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg*. 1995 Mar;180(3):297-306.

[164]Schuurman, JJ., Bong ,SB., Einarsson, R.(1996). Determination of serum tumor markers TPS and CA 15-3 during monitoring of treatment in metastatic breast cancer patients. *Anticancer Res*;16:2169–72.

[165]Silverstein MJ. The Van Nuys/USC Experience by treatment. In: Silverstein MJ, Recht A, Lagios M, eds. *Ductal Carcinoma in situ of the breast*. 2d ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 337-342.

[166]Silvestrini R, Daidone MG, Luisi A, Mastore M, Leutner M, Salvadori B. Cell proliferation in 3,800 node-negative breast cancers: consistency over time of biological and clinical information provided by 3H-thymidine labelling index. *Int J Cancer*. 1997 Feb 20;74(1):122-7.

- [167]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 Sep 1;20(17):3628-36.
- [168]Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. Unbiased estimates of long-term net survival of solid cancers in France. *Int J Cancer.* 2013 May 15;132(10):2370-7.
- [169]Sounlé ., (2008). Cancer du sein au Mali : Anatomie clinique et suivi. Thèse de doctorat en médecine. Bamako : Université de Bamako, 126p
- [170]Steeg PS, Theodorescu D. Metastasis: a therapeutic target for cancer. *Nat Clin Pract Oncol.* 2008 ;5:206-19.
- [171]Sturgeon, CM., Duffy ,MJ., Stenman, UH., Lilja, H., Brünnner, N., Chan, DW et al.(2008). National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem*;54:e11–79.
- [172]Tahari,Z.,Medjdoub,A., et al. (2009).Etude histopathologique des cancers mammaires dans l’ouest algérien : à propos de 81cas. *Afr. Cancer* ;1:196-9
- [173]Tai P, Yu E, Shiels R, Pacella J, Jones K, Sadikov E, et al. Short- and long-term cause specific survival of patients with inflammatory breast cancer. *BMC Cancer.* 2005 Oct 22;5:137.
- [174]Tavassoli,FA., Devilee,P.,(2002). Pathology and Genetics of Tumors of the Breast andFemale Genital Organs, WHO Classification of Tumors, IARC Press
- [175]Taylor R, Davis P, Boyages J. Long-term survival of women with breast cancer in New South Wales. *Eur J Cancer* 39:215–222.
- [176]Tortora,G.J., Grabowski, S., Beauthier, J.P.,(1995). Le Cycle Reproducteur de La Femme.Universitaire; 310-361
- [177]Touboul E, Buffat L, Belkacemi Y, Lefranc JP, Uzan S, Lhuillier P et al. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:25-38.
- [178]Van tienhoven G, Voogd AC, Peterse JL, Nielsen M, Andersen KW, Mignolet F, et al. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials. (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Eu J Cancer* 1999;35:32-8.
- [179]Viens P, Palangié T, Janvier M, Fabbro M, Roché H, Delozier T,et al. First-line highdose sequential chemotherapy with rG-CSF and repeated blood stem cell transplantation in untreated inflammatory breast cancer: toxicity and response (PEGASE 02 trial). *Br J Cancer.* 1999 Oct; 81(3):449–456.
- [180]Vincent-Salomon A, Carton M, Zafrani B, Fréneaux P, Nicolas A, Massemin B, et al. Long term outcome of small size invasive breast carcinomas independent from angiogenesis in a series of 685 cases. *Cancer.* 2001 Jul 15;92(2):249-56.

- [181]Vu-Nishino H, Tavassoli FA, Ahrens WA, Haffty BG. Clinico-pathologic features and long-term outcome of patients with medullary breast carcinoma managed with breast conserving therapy (BCT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Jul 15;62(4):1040-7.
- [182]Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP, Geyer CE Jr, Jeong JH, Tan-Chiu E, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol*. 2006 May 1;24(13):2028-37.
- [183]Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis. Correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med*. 1991 Jan 3;324(1):1-8.
- [184]Weiss RB, Woolf SH, Demakos E, Holland JF, Berry DA, Falkson G, et al. Natural history of more than 20 years of node-positive primary breast carcinoma treated with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil-based adjuvant chemotherapy: a study by the Cancer and Leukemia Group. *B. J Clin Oncol* 21:1825–1835.
- [185]Willsher, PC. Beaver, J., Blamey, RW., Robertson, JF.(1995-1996). Serum tissue polypeptide specific antigen (TPS) in breast cancer patients: comparison with CA 15.3 and CEA. *Anticancer Res*; 15:1609–11. 37:209–16. In breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*;36:41–8.
- [186]Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KI, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(1):18-43.
- [187] Mr KONAN Stéphane;INTÉRÊT CLINIQUE DU CA 15-3 DANS LA DÉTECTION PRÉCOCE DES RÉCIDIVES DE CANCER DU SEIN LOCALEMENT AVANCÉ ;Thèse pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie soutenu publiquement le 26/04/2016
- [188]<http://jcytol.org>.
- [189]<http://www.biocare.net>.
- [190]<http://www.bio-connectdiagnostics.nl/femtelle/cnt/page/3710>
- [191]<http://www.e-semio.org>
- [192]<http://www.oncologik.fr>.
- [193]<http://www.planeteroche.fr>
- [194]https://www.thermofisher.com/dz/en/home/life-science/protein-biology/protein-assays-analysis/western-blotting/detect-proteins-western-blot/western-blot-detection-reagents/chemiluminescent-western-blot-detection.html?gclid=Cj0KCQjw78yFBhCZARIsAOxgSx01PuPOgnjKLI15ibFdqdNLYAZ05n4kiUSD9ZOBRIJoXgyE-U0nyt0IaAnXvEALw_wcB&ef_id=Cj0KCQjw78yFBhCZARIsAOxgSx01PuPOgnjKLI15ibFdqdNLYAZ05n4kiUSD9ZOBRIJoXgyE-U0nyt0IaAnXvEALw_wcB:G:s&s_kwid=AL!3652!3!432343489574!b!!g!!%2Bchemluminescence&cid=bid_pca_wvr_r01_co_cp1359_pjt0000_bid00000_0se_gaw_nt_pur_con

[195]<https://www.socimed.com/systeme-d-immunoanalyse-par-chimiluminescence-clia-maglumi-1000.html>

Annexe

1. Le dosage immuno-chimiluminescent enzymatique

1.1. Le Système d'immuno-analyse par chimiluminescence (CLIA), Modèle MAGLUMI 1000 : utilise une technique d'analyse à l'aide d'antigènes artificiels pour déterminer la concentration d'hormones, d'antigènes, de médicaments, etc., dans le sang, l'urine ou les liquides biologiques[195].

1.2. Le principe de Lumin-escence:



- Chimiluminescence Flash Non-enzyme, réactifs de longue stabilité.
- Marquage ABEI, stable en solution acide et alcaline[195].

1.3. Les caractéristiques du réactif:

- Kit intégré, prêt à l'emploi, aucun prétraitement requis.
- Kit intégré inclus calibreurs.
- Nano particules super paramagnétiques.
- Etiquette RFID pour enregistrer tous les infos des réactifs.
- Etiquette RFID avec la courbe principale intégrée
- Un étalonnage de 2 points pour régler la courbe principale.
- Stabilité d'étalonnage : maximum 4 semaines[195].

1.4. Détection chimiluminescente

La détection chimiluminescente se produit lorsque l'énergie d'une réaction chimique est libérée sous forme de lumière. Les deux rapporteurs enzymatiques les plus courants qui catalysent les réactions chimiluminescentes nécessaires pour générer un signal enregistrable sont la peroxydase de raifort (HRP) et la phosphatase alcaline (AP)[194].

	Substrats HRP (peroxydase de raifort)	Substrats AP (phosphatase alcaline)
Sensibilité	 Sensibilité du fémo-gramme	 Sensibilité du pico-gramme
Génération de signaux	Immédiat	Augmente progressivement avec le maximum du signal à ~ 30-60

		minutes
Durée du signal	Jusqu'à 24 h	24-96 heures
Considérations	Compatible avec les tampons courants tels que TBS et PBS	Non compatible avec les tampons phosphate
Quand utiliser	Anticorps ou sondes conjugués à HRP	Anticorps ou sondes conjugués à AP