

## REPONSES CLINIQUES ET HISTOLOGIQUES DES FEMMES ATTEINTES DE CANCER DU SEIN APRES UNE CHIMIOTHERAPIE NEOADJUVANTE DANS LES UNITES D'ONCOLOGIE ET DE GYNECOLOGIE D'ABIDJAN

A. HORO, E. AKA, A.KOFFI, K. ZOUA, M. TOURE, M. FANNY

### RESUME

**Objectif :** Evaluer la chimiothérapie néoadjuvante (CNA) dans le contrôle clinique et histologique du cancer du sein chez la femme ivoirienne.

**Patientes et méthodes :** Etude rétrospective multicentrique incluant 194 patientes atteintes d'un cancer du sein traitées par (CNA) à base d'Anthracyclines et de Taxane ± Trastuzumab dans les services de gynécologie-oncologie des hôpitaux d'Abidjan entre janvier 2016 et décembre 2018. Les réponses cliniques et histologiques ont été évaluées. La réponse histologique complète a été définie selon la classification de Sataloff. La régression logistique en analyse multivariée a permis de déterminer les facteurs associés à une bonne réponse clinique et histologique.

**Résultats :** L'âge moyen de nos patients était de 49,62 ± 11,10 ans pour une taille tumorale moyenne de 6 cm avant induction de la CNA. Les réponses clinique et histologique complètes étaient respectivement de 15,56% et 23,71%. L'âge > 50 ans (IC 95 % ; OR = 0,16 [0,03-0,81] ; p < 0,05) et la présence de récepteurs aux œstrogènes (IC 95 % ; OR = 0,10 [0,01 -0,95] ; p < 0,05) étaient des facteurs indépendants associés avec une diminution des chances de réponse histologique complète. Une taille tumorale <5 cm avant induction de la CNA était le seul paramètre prédictif indépendant d'une réponse histologique complète (IC 95 % ; OR = 7,40 [1,28-42,55] ; p < 0,05).

**Conclusion :** La chimiothérapie néoadjuvante est une ligne thérapeutique aux résultats acceptables malgré le jeune âge et le mauvais pronostic des femmes ivoiriennes atteintes d'un cancer du sein.

**Mots-clés :** Cancer du sein ; Chimiothérapie néoadjuvante ; Réponse histologique ; Facteurs pronostiques et prédictifs ; Côte d'Ivoire.

### INTRODUCTION

L'incidence du cancer du sein est en augmentation partout dans le monde. Ce cancer représente environ 23 % de toutes les tumeurs malignes chez la femme et son incidence est en constante augmentation [1]. En Côte d'Ivoire, le cancer du sein est devenu le premier cancer chez la femme. Selon les données du Registre du Cancer d'Abidjan, l'incidence du cancer du sein passe

### SUMMARY

**Clinical and histological responses to neoadjuvant chemotherapy in women's breast cancer in Abidjan oncology and gynecology units.**

**Aim:** To access neoadjuvant chemotherapy (NAC) in the clinical and histological control of breast cancer in Ivorian women.

**Patients and methods:** Retrospective, multicenter study including 194 patients with breast cancer treated with NAC based on Anthracyclines and Taxane +/- Trastuzumab in the gynecology-oncology departments of hospitals in Abidjan between January 2016 and December 2018. Clinical and histological responses were evaluated. The complete histological response was defined according to the Sataloff classification. Logistic regression in multivariate analysis made it possible to determine the factors associated with a good clinical and histological response.

**Results:** The average age of our patients was 49.62 ± 11.10 years for an average tumor size of 6 cm before NAC induction. The clinical and histological complete response were respectively 15.56% and 23.71%. Age > 50 years (95% CI; OR = 0.16 [0.03-0.81]; p < 0.05) and the presence of estrogen receptors (95% CI; OR = 0.10 [0.01-0.95]; p < 0.05) were independent factors associated with a reduced chance of complete histological response. A tumor size < 5 cm before NAC induction was the only independent predictor of a complete histological response (95% CI; OR= 7.40 [1.28-42.55]; p < 0.05).

**Conclusion:** Neoadjuvant chemotherapy is a therapeutic line with acceptable results despite the young age and the poor prognosis of Ivorian women with breast cancer.

**Keywords:** Breast cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Histological response; Prognostic and predictive factors; Côte d'Ivoire.

respectivement de 21,4 à 33,7 cas pour 100 000 femmes [2]. Au cours des dernières décennies, d'énormes progrès ont été réalisés dans l'amélioration du diagnostic et du traitement médical de ces cancers. Parmi ces modalités thérapeutiques, la chimiothérapie néoadjuvante occupe une place prépondérante. Elle a été initiée dans les années 1970, puis s'est progressivement imposée dans le traitement des cancers du sein localement avancés [3] et/ou inflammatoires [4] afin d'améliorer le contrôle

**Tirés à part :** AKA Kacou Edele. Tel : +225 0748729535  
Email : edelpap@gmail.com,  
edelaka@outlook.com

HORO A., AKA E., KOFFI A., ZOUA K., TOURE M., FANNY M.  
Réponses cliniques et histologiques des femmes atteintes de cancer du sein après une chimiothérapie néoadjuvante dans les unités d'oncologie et de gynécologie d'Abidjan. Journal de la SAGO, 2025, vol.26, n°1, p. 47-53.

local. Face aux résultats encourageants obtenus, il était indispensable dès la fin des années 1980, d'obtenir une réduction tumorale significative afin de permettre une chirurgie partielle, mais surtout d'obtenir un gain sur la survie globale et la survie sans récurrence des patients. Il est donc destiné aux tumeurs non métastatiques, généralement supérieures à 3 cm ou moins mais en position centrale, ou aux tumeurs avec envahissement ganglionnaire initial [5].

Cette approche permet d'évaluer la réponse clinique par imagerie et in vivo, la réponse tumorale histologique lors d'une intervention chirurgicale après chimiothérapie néoadjuvante [6]. Elle offre ainsi l'opportunité d'identifier, par la recherche translationnelle, des facteurs cliniques, radiologiques, biologiques ou moléculaires prédictifs de la qualité de la réponse histologique finale. La chimiothérapie néoadjuvante couplée à de nouvelles méthodes diagnostiques telles que l'immunohistochimie, nous ouvre la voie pour individualiser le pronostic et la prédiction de la réponse au traitement. Ainsi, le but de la présente étude était d'évaluer la réponse tumorale à la thérapie néoadjuvante dans le cancer du sein de la femme noire ivoirienne. .

## I. METHODOLOGIE

### Type et période d'étude

Une étude rétrospective multicentrique a été menée sur une période de trente-six mois, du 1er janvier 2016 au 31 décembre 2019 dans les unités d'oncologie et de gynécologie des centres hospitaliers d'Abidjan. Cette étude a été réalisée dans le cadre d'un projet global de documentation des cancers gynécologiques à Abidjan (Côte d'Ivoire) ayant concerné le service de gynécologie des hôpitaux publics en collaboration avec le registre du cancer d'Abidjan.

### Population d'étude

Ont été incluses, les patientes atteintes d'un cancer du sein ayant un dossier dans les services précités ayant bénéficié d'au moins 3 cures de chimiothérapie néo-adjuvante suivies d'une chirurgie excisionnelle. En revanche, les sujets masculins, les dossiers incomplets (absence du protocole CNA et/ou du rapport histologique de la partie opératoire) ont été exclus de notre étude.

### Variables étudiées

Des données cliniques, radiologiques, histologiques et thérapeutiques ont été recueillies. L'histologie tumorale a été réalisée à partir de la biopsie initiale regroupant les caractéristiques pathologiques (type histologique, grade histopronostique SBR modifié par Elston et Ellis).

Ensuite, immunohistochimie (IHC) des récepteurs hormonaux et recherche de Her2 sur un appareil Ventana Benchmark GX. Trois anticorps ont été utilisés : RO (clone SP1), RP (clone 1E2), HER2/neu (clone 4B5). Le seuil de positivité utilisé lors de notre étude était de 10 % pour les récepteurs hormonaux comme en Europe, contrairement au seuil de 1 % utilisé par l'ASCO [7]. La surexpression de l'oncoprotéine HER2 est considérée comme positive pour un score de 2+ et 3+ selon les recommandations du groupe pour l'évaluation des facteurs pronostiques par immunohistochimie dans les cancers du sein [8]. La valeur de l'indice pronostique Ki 67 n'a pas pu être incluse en raison de son indisponibilité dans plusieurs rapports que nous avons examinés. Les indications de chimiothérapie néoadjuvante, le type de protocole et le nombre de traitements réalisés ont été examinés à partir des dossiers médicaux.

### Critères de jugement

Après la réalisation de la première chimiothérapie, l'évaluation de la réponse clinique s'est basée sur les critères de l'IUAC (International Union Against Cancer ou la classification de l'OMS en 1977) pour définir la réponse tumorale : la rémission clinique complète (réponse clinique complète) est définie que la disparition de toute tumeur palpable ; la rémission clinique est dite partielle (réponse clinique partielle) si la réduction du volume tumoral atteint au moins 50 % ; la maladie est dite stable (maladie stable) si la réduction n'atteint pas 50 % ou une absence de réduction du volume de la tumeur ou encore une progression du volume  $\leq 25$  % ; La maladie est dite évolutive (maladie évolutive) s'il y a une augmentation de volume  $> 25$  %. Les données concernant la prise en charge chirurgicale concernaient le type de chirurgie (conservatrice ou radicale).

L'évaluation histologique a été réalisée par un examen anatomopathologique des pièces opératoires et définie selon la classification de Sataloff. La réponse histologique complète était définie par un effet thérapeutique total ou quasi total au niveau mammaire (classification TA selon Sataloff) quel que soit le type de réponse au niveau axillaire.

### Collecte et analyse des données

Les données ont été recueillies sur un questionnaire standardisé à partir des dossiers des patients, des registres de consultation de ces différents services, des registres de traitement et de suivi. Le critère principal (variable dépendante) utilisé était la réponse histologique complète. Le critère secondaire était la réponse clinique : le taux de réduction de la taille de la tumeur). Le logiciel STATA 13 a activé l'analyse des données. La comparaison des proportions a été faite en utilisant le test Chi2 de Pearson et le test exact de Fisher comme test d'indépendance. Les risques (chances) ont

été exprimés en Odds-Ratio (OR) avec leur intervalle de confiance (IC 95%). Une analyse multivariée a été réalisée à l'aide d'une régression logistique avec un niveau de signification alpha fixé à 5 %.

### Considérations éthiques

Les informations ont été recueillies dans la plus stricte confidentialité à l'aide d'un questionnaire anonyme et les résultats ont été gardés secrets. Le consentement libre et éclairé de chaque femme impliquée dans l'étude a été obtenu après information sur la valeur des données recueillies. De plus, ils étaient libres de quitter l'étude.

## II. RESULTATS

Notre population d'étude était de 194 sur 245 femmes. L'âge moyen était de 49,62 (ET=11,1). La taille clinique initiale de la tumeur avait une médiane de 6 cm (IIQ=5-10). Le diagnostic du cancer du sein était découvert dans la population d'étude à un stade tardif dans 77,4 % des cas. Le type histologique le plus fréquent était le carcinome infiltrant de type non spécifique (92,8%). Les récepteurs oestrogéniques étaient positifs chez 76,80% des patientes avec une surexpression HER 2 à 51,2 % (tableau I).

**Tableau I** : Données épidémiologiques, et paracliniques des patientes atteintes de cancer du sein

	n	(%)		n	Pourcentage (%)
<b>Age (Année) moyenne (ecart-type) 49,62 (±11,10)</b>			<b>Taille clinique de la tumeur (centimètre)</b>		
< 30	10	(5,2)	< 5	42	(21,6)
≥ 30-40 <	32	(16,5)	[5-10 [	100	(51,5)
≥ 40-50 <	70	(36,1)	[10-15 [	36	(15,6)
≥ 50-60 <	48	(24,7)	≥ 15	16	(8,3)
≥ 60	34	(17,5)	Classification TNM clinique		
<b>Statut ménopausique</b>			T0	2	(1,0)
Non	114	(58,8)	T1	4	(2,1)
Oui	80	(41,2)	T2	38	(19,6)
Contraception hormonale	82	(42,3)	T3	80	(41,3)
<b>gestité (G =n)</b>			T4	70	(36,1)
G = 0	19	(9,8)	N0	96	(49,5)
G =1-3	70	(36,1)	N1	80	(41,5)
G ≥ 4)	105	(54,1)	N2	15	(7,7)
<b>Parité (P =n)</b>			N3	3	(1,5)
P = 0	18	(9,3)	M0	192	(99,0)
P =1-3	115	(59,3)	M1	2	(1,0)
P ≥ 4)	61	(31,4)	Taille radiologique de la tumeur (centimetre)		
<b>Age de la première grossesse (Année)</b>			<5	41	(21,1)
≤20	72	(37,1)	[5-10[	90	(46,4)
]20-30]	78	(40,2)	[10-15[	38	(19,6)
]30-40]	40	(20,6)	≥ 15	25	(12,9)
]40-50]	4	(2,1)	Données histologiques		
Allaitement maternel	158	(81,4)	carcinome infiltrant de type non spécifique	180	(92,8)
Previous screening	16	(8,2)	carcinome lobulaire invasif	2	(1,0)
Histoire familiale de cancer du sein	31	(15,0)	autre	12	(6,2)
1er degré (n=31)	6	(19,3)	Grade SBRa		
2e degré (n=31)	25	(80,6)	SBR I	24	(12,4)
Histoire familiale de cancer de la prostate	17	(8,8)	SBR II	128	(66,0)
Histoire familiale de cancer de la prostate	2	(1,0)	SBR III	42	(21,6)
Antécédent de chirurgie mammaire	12	(6,2)	Récepteurs hormonaux		
<b>Circonstances de découverte</b>			RO+b	149	(76,8)
Auto-palpation		(93,8)	RP+c	95	(49,0)
Consultation	12	(6,2)	HER2+	99	(51,2)
<b>Motif de consultation</b>					
Nodule	184	(94,9)			
Autres	10	(5,1)			
Nodule bilatéral	6	(3,1)			

aSBR : Scarf Bloom Richardson / bRO+ : récepteurs aux oestrogènes positif / cRP+ récepteurs positifs à la progesterone

La taille de la tumeur après CNA avait une médiane de 3 cm (IIQ = 1-5,75). La réponse clinique complète était de 95 à 100% chez 15,56% des patientes.

La réponse histologique était complète dans 23,71% des cas (tableau II).

**Tableau II** : Réponses cliniques et histologiques après chimiothérapie néoadjuvante

	N	%
<b>Taille de la tumeur après CNA (centimètre )</b>		
< 5	142	73,20
[5-10 [	34	17,53
[10-15[	10	5,15
≥15	8	4,12
<b>Taux de réduction de la taille de la tumeur</b>		
[0-50%[ = réponse Clinique minime/ nulle	66	34,02
[50-95%[ = réponse Clinique partielle	92	47,42
[95-100%] = réponse Clinique complète	36	15,56
<b>Traitement chirurgical</b>		
chirurgie conservatrice	20	10,31
chirurgie radicale + curage axillaire	174	89,69
Réponse histologique selon la classification de SATALOFFb		
réponse histologique complète	46	23,71
réponse histologique partielle	138	71,13
réponse histologique stable	10	5,15
<b>Grade SBRc après NACa</b>		
SBR I	79	40,72
SBR II	95	48,97
SBR III	20	10,31

aCNA : Chimiothérapie néoadjuvante

b Sataloff: Sataloff classification cancer du sein

cSBR: Scarf Bloom Richardson.

La réponse clinique avait un taux de réduction médian de 90% pour les tumeurs de moins de 5 cm. La réponse clinique avait un taux de réduction médian de 70% chez les patients au stade N0. La surexpression des récepteurs HER2 étaient associée à une réponse clinique (taux de réduction tumorale) significativement élevé. La présence de récepteurs oestrogéniques était associée à une diminution significative du taux de réponse histologique complète. Les possibilités de réponse histologique

complète étaient 5,59 fois plus élevées avec la FEC 100 + taxane ± Trastuzumab avec une différence significative. L'âge supérieur à 50 ans (OR=0,16) et la présence de récepteurs ostrogéniques (OR=0,1) étaient les facteurs indépendants associés à une diminution des possibilités de réponse histologique complète. La taille tumorale inférieure à 5 cm avant la CNA était un paramètre indépendant associé à une réponse histologique complète (OR=7,4). (Tableau III).

**Tableau III** : Tableau de contingence pour l'analyse univariée et multivariée des facteurs de risque cliniques, histologiques et hormonaux de réponses complètes après chimiothérapie néoadjuvante

	n (%)	OR (IC95%)	p value	OR*(IC95%)	p value**
Age > 50	14/82 (17,07%)	0,51(0,23-1,09)	0,0629	0,16 (0,03-0,81)	0,027
Taille Clinique de la tumeur < 5 cm	20/42 (47,62%)	4,16(1,96-8,96)	< 0,0001	7,40 (1,28-42,75)	0,025
Classification TNM Clinique T3-4	24/150 (16,00%)	0,19(0,08-0,43)	<0,0001	0,52 (0,09-2,86)	0,449
Grade SBR\$ 2-3	40/170 (23,53%)	0,01(0,32-3,03)	0,8740	-	-
Récepteurs hormonaux positifs	14/149 (9,40%)	0,33(0,13-0,85)	0,0072	0,10 (0,01-0,95)	0,045
HER2+	28/99 (28,28%)	1,20(0,58-2,49)	0,5959	-	-

\*OR : ajustée après analyse multivariée

\*\* p : value après analyse multivariée

\$ : Scarf Bloom Richardson

### III. DISCUSSION

#### *Réponses à la chimiothérapie*

Les résultats de cette série mettent en évidence une cinétique décroissante de la taille de la tumeur sous CNA permettant d'observer des réponses cliniques variables allant d'une réponse partielle à complète. Les travaux du NSABP B-18 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) ont enregistré des résultats similaires aux nôtres. En effet, des réponses cliniques complètes et partielles ont été observées chez 17 % et 67 % des patients, respectivement [9, 10]. Faneyte, quant à lui, note 17 % de rémission complète et 63 % de rémission partielle [6]. Une tendance inverse a été notée dans l'étude menée par Chollet [11] qui a enregistré une réponse clinique complète de 51 % avec un protocole CNA à base d'anthracyclines (FEC) associé à un alcaloïde de la pervenche (venorelbine). La réponse partielle a été notée chez 18 patients soit 37%. Les différences observées entre cette étude et la nôtre pourraient s'expliquer d'une part par une taille médiane de la tumeur plus petite (4,3 cm) par rapport à la nôtre (6 cm) et d'autre part par l'utilisation d'une thérapie à dose dense de CNA afin d'évaluer sa toxicité, qui était la deuxième partie de leur objectif d'étude.

Histologiquement, les patients ont présenté des réponses complètes dans 23,71% des cas. Les réponses partielles représentaient 71,13 % des cas. Cette tendance a été largement retrouvée dans la littérature. En effet, une réponse similaire a été observée dans les travaux de Mc Veigh [12]. Dans leur étude rétrospective entre 2003 et 2012 en Irlande, 202 patientes ont reçu différentes combinaisons de CNA à base d'anthracyclines (principalement doxorubicine), de paclitaxel, de cyclophosphamide et de trastuzumab (pour les tumeurs exprimant les récepteurs HER2), dans lesquelles 25% des patientes ont présenté une réponse histologique complète. Une réponse histologique partielle a été observée chez 111 patients soit 65 %. Gahlaut [13] a observé en 2015 au Royaume-Uni, 21,5 % de réponse histologique complète avec le même protocole que le nôtre. C'est aussi le cas de Chollet [12, 11] qui note 22 % de cas de rémission histologique complète dans sa série. La réponse histologique à la CNA était beaucoup plus faible dans les travaux de Faneyte [6]. Dans son étude, seulement 3% de réponse histologique complète ont été observées avec le protocole FEC120. La particularité de cette série pourrait s'expliquer par l'absence de taxanes dans le protocole, mais aussi par le nombre de traitements FEC reçus par les patients, qui était de 3 exclusivement dans leur série contre au moins 3 dans la nôtre.

#### *Facteurs prédictifs de la réponse clinique et histologique*

Nous avons mis en évidence une réduction significative de la taille tumorale à l'examen clinique avec un taux de réduction de 60 % chez les patients de moins de 50 ans contre 50 % chez les patients de plus de 50 ans ( $p = 0,0452$ ). Cependant, après analyse histologique, nous n'avons pas pu établir d'association entre l'âge et l'efficacité de la CNA ( $p = 0,069$ ). Dans l'étude comparative de Boufettal [14], aucune association n'a été retrouvée entre âge et récurrence d'une part, et entre âge et rechute d'autre part. Cependant, elle était basée sur une comparaison des patients de moins de 35 ans versus plus de 35 ans. De plus, le critère de mesure de la taille de la tumeur était le stade T de la classification TNM après examen anatomopathologique, contrairement à notre étude où la taille était estimée à l'examen clinique. Dans l'essai de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer [15], les deux prédicteurs les plus significatifs en termes de contrôle locorégional étaient l'âge et la dose de rayonnement supplémentaire. En effet, un coup de pouce de 16 Gy a réduit la fréquence des rechutes locales chez les patients de moins de 40 ans. C'est ce qui ressort de notre analyse multivariée, qui a montré une influence indépendante de l'âge du patient sur l'efficacité de la CNA. Les patients de plus de 50 ans étaient moins susceptibles d'avoir une réponse histologique complète (OR=0,16 ; IC 95% [0,03-0,81] ;  $p < 0,05$ ). Dans les travaux de Kaufmann [16], l'âge est l'un des facteurs associés à une possibilité accrue de réponse histologique complète, en particulier chez les patients de moins de 40 ans. Cependant, l'analyse des séries plus larges n'a pas montré de différence significative en termes de survie globale ou de survie sans récurrence entre les jeunes femmes de moins de 30 ou 40 ans par rapport aux femmes plus âgées [17, 18].

La taille de la tumeur après CNA avait une médiane de 3 cm avec un intervalle interquartile de 1 à 5,75 cm. Cette taille était inférieure à 5 cm dans 73,20% des cas. Le taux de réduction était de 95 à 100% (réponse clinique complète) chez 15,56% des patients. Elle était de 50 à 95 % (réponse clinique partielle) chez 47,42% d'entre eux. Tewari [19], au cours de ses travaux n'a pas objectivé de différence significative du taux de réduction en fonction de la taille initiale de la tumeur. Il s'agissait d'une étude prospective d'évaluation de la CNA menée en Inde entre 2006 et 2008 impliquant 50 patients ayant reçu entre 2 et 6 cycles de FEC. Dans cette étude, la réponse clinique avait un taux de réduction de 19,54% pour les tumeurs de moins de 5 cm contre 12,31% pour celles de plus de 5 cm.

Dans notre série, la réponse a été bien meilleure. En effet, nous avons objectivé un taux de réduction de 90% pour les tailles tumorales inférieures à 5 cm. Cette réponse a diminué de manière significative avec l'augmentation de la taille initiale de la tumeur ( $p < 0,0001$ ). La taille de la tumeur est un facteur pronostique indépendant de récurrence locale, de récurrence régionale, de métastase à distance, de survie sans événement et de survie globale [20].

Le type histologique et la différenciation ont fait l'objet de plusieurs études. Il semble que le carcinome lobulaire invasif réponde moins bien à la CNA que le carcinome invasif non spécifique [21]. Cependant, d'autres auteurs n'ont pas trouvé de lien [22]. Concernant le grade histologique, les tumeurs de grade SBR III répondent en général très bien à la CNA. Cependant, cela aussi ne fait pas l'unanimité [23, 24]. Les grades SBR n'étaient pas significativement associés au taux de réduction dans notre série. Il en était de même pour la réponse histologique complète.

### **Limites**

La principale limite de notre étude est le manque de données évolutives dans l'évaluation de la réponse à la CNA. En effet, un suivi des patients sur une période déterminée aurait permis d'évaluer à la fois la réponse du CNA immédiatement et au cours du temps afin d'évaluer la survie. Le cancer du sein étant sujet à un taux de récurrence important, une telle approche aurait permis une meilleure appréciation de l'efficacité de la CNA (avec ou sans chirurgie). Cependant, la présente étude peut constituer une analyse préliminaire ouvrant la voie à une étude de cohorte sur le cancer du sein, sa prise en charge et son évolution en Côte d'Ivoire. Si la réponse clinique est couramment évaluée, le meilleur indicateur reste la pathologie [24].

### **CONCLUSION**

La chimiothérapie néoadjuvante est une ligne thérapeutique aux résultats acceptables malgré le jeune âge et le mauvais pronostic des cancers du sein chez les femmes ivoiriennes.

**Conflits d'intérêts :** *Aucune.*

### **REFERENCES**

1. **Parkin DM, Bray F, Ferlay J.P.** Pisani statistiques de cancer dans le monde, 2002. Journal du cancer pour les cliniciens. 2005; 55 (2): 74-108.
2. **Echimane AK, Ahnoux AA, Adoubi I, Hien S.** Cancer incidence in Abidjan, IVORY COAST: first results from the cancer registry 1995-1997. Cancer in Word 2000; 86(3):653-63.
3. **Jacquillat C, Weil M, Baillet F.** Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. Cancer 1990 ; 66 :119-29.
4. **Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi G.** Inflammatory breast cancer : A review. J Clin Oncol 1992 ; 10 : 1014-24.
5. **Lee MC, Newman LA.** Management of patients with locally advanced breast cancer. Surg Clin North Am 2007; 87:379-98.
6. **Faneyte IF, Schrama JG, Peterse JL, Remijnse PL, Rodenhuis S, van de Vijver MJ** Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome. British Journal of Cancer 2003 ; 88 (3):406-12.
7. **Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M.** 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; 28: 2784-95.
8. **PenaultLF, BalatonA, SabourinJC.** Evaluation immunohistochimique du statut HER2 dans les carcinomes mammaires infiltrants : mise au point du protocole technique et de la lecture des résultats-Recommandations. Ann Pathol 2002 ; 22:150-7.
9. **Fisher B, Brown A, Mamounas E.** Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in woman with operable breast cancer : findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Clin Oncol. 1997; 15: 2483-93.
10. **Wolmark N, Wang J, Mamounas E.** Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer : nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Natl Cancer Inst Monographs. 2001; 30:96-102.
11. **Chollet P, Charrier S, Brain E, Curé H, Van Praagh I.** Clinical and pathological response to primary chemotherapy in operable breast cancer. European Journal of cancer. 1997 ; 33(6): 862-6.

12. **Mc Veigh TP, Al-Azawi D, Kearney DE, Malone C, Sweeney KJ, Barry K, et al.** Assessing the impact of neoadjuvant chemotherapy on the management of the breast and axilla in breast cancer. *Clinical breast cancer*. 2014; 14(1): 20-5.
13. **Gahlaut R, Bennett A, Fatayer H, Dall BJ, Sharma N.** Effect of neoadjuvant chemotherapy on breast cancer phenotype, ER/PR and HER2 expression – Implications for the practising oncologist. *European Journal of Cancer*. 2016; 60: 48-8.
14. **Boufettal H, Noun M, Samouh N.** Cancer du sein chez la femme jeune au Maroc. *Cancer radiothérapie*. 2010; 14: 698-703.
15. **Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struilmans H, Bogaert WVD, Barillot I.** Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1378-87.
16. **Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP.** Recommendations from an international consensus conference on the status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann surg oncol*. 2012; 19: 1508-16.
17. **Khanfir A, Frikha M, Kallel F, Meziou M, Trabesli K, Boudawara T.** Le cancer du sein chez la femme jeune dans le sud tunisien. *Cancer Radiother*. 2006; 10: 565-71.
18. **Foxcroft LM, Evans LB, Porter AJ.** The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. *Breast*. 2004; 13: 297-306.
19. **Tewari M, Pradhan S, Singh U, Singh TB, Shukla HS.** Assessment of predictive markers of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Asian journal of surgery*. 2010; 33(4): 154-67.
20. **Carter CL, Allen C, Henson DE et al.** Relation of tumour size, lymph node status and survival in 27740 breast cancer cases. *Cancer* 1989 ; 63: 181-7.
21. **Chuthapisith S, Eremin JM, El-Sheemy M, Eremin O.** Neoadjuvant chemotherapy in women with large and locally advanced breast cancer: chemoresistance and prediction of response to drug therapy. *Surgeon*. 2006; 4(4): 211-9.
22. **Matthieu MC, Rouzier R, Llombart-Cussac A, Sideris L, Koscielny S.** The poor responsiveness of infiltrating lobular breast carcinomas to neoadjuvant chemotherapy can be explained by their biological profile. *Eur J Cancer* 2004 ; 40 : 342-51.
23. **Masters JR, Camplejohn RS, Millis RR, Rubens RD.** Histological grade, elastosis, DNA ploidy and response to chemotherapy of breast cancer. *Br J Cancer* 1987 ; 55 : 455-57.
24. **Belembaogo E, Feillel V, Chollet P et al.** Neoadjuvant chemotherapy in 126 operable breast cancers. *Eur J Cancer* 1992 ; 28(A) : 896-900.