

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Mouloud Mammeri
Faculté de médecine Tizi Ouzou



THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES

CHIMIOThERAPIE NEOADJUVANTE ASSOCIEE A L'ACIDE
ZOLEDRONIQUE DANS LE CANCER DU SEIN
LOCALEMENT AVANCEE

ETUDE PROSPECTIVE 2012 – 2014

Soutenue le 21 Septembre 2015

Docteur SAKHRI Selma
Maître -Assistante en Oncologie Médicale

Jury

Président du jury	Pr Kamel BOUZID
Membre	Pr Mohamed SADOUKI
Membre	Pr Fatima BENSERAI
Membre	Pr Nourredine BENZIDANE
Directeur de thèse	Pr Rabah FERHAT

REMERCIEMENTS

Je remercie mon directeur de thèse Monsieur le Professeur FERHAT pour son assistance et son suivi tout au long de ce travail. Son expérience et ses conseils m'ont été d'une grande utilité. Je lui suis particulièrement reconnaissante pour la confiance qu'il m'a accordée.

Monsieur le Professeur BOUZID m'a fait l'honneur de présider le jury. Je lui ai gré et qu'il en soit vivement remercié.

Je remercie Monsieur le professeur SADOUKI de m'avoir fait l'honneur de participer au jury. Qu'il reçoive l'expression de mon profond respect.

Je remercie Madame le professeur BENSERAI d'avoir accepté de faire partie du jury. Qu'elle reçoive l'expression de ma profonde considération.

Je remercie Monsieur le professeur Nourredine BENZIDANE d'avoir accepté d'examiner ce travail. Je lui en suis reconnaissante.

SOMMAIRE I

Problématique	1
Chapitre I : Cancer du Sein	5
I.1. Introduction générale	6
I.2. Revue Bibliographique	6
- Introduction	6
- Histoire Naturelle du Cancer du Sein	7
I. 3. Epidémiologie.....	10
I.3.1. Epidémiologie descriptive.....	10
I.3.2. Epidémiologie analytique	11
I.4 . Anatomie Pathologique	16
I.4.1. Macroscopie.....	17
I.4.2. siège.....	17
I.4.3. Microscopie	17
I.4.4 . Extension	26
I.5 . Diagnostic du cancer du sein	27
I.6 . Bilan d'extension	34
I.7 .Classification.....	35
-TNM /UICC 2009.....	35
-Classification histologique de l'OMS 2012.....	35
-Classification biomoléculaire.....	35
-Mammaprint et Oncotype.....	35
I.8 . Facteurs Pronostique	36
-Facteurs décisionnels.....	36
-Facteurs non décisionnels.....	37
I.9 . Moyens Thérapeutiques.....	38
I.9.1 . Chirurgie.....	38
I.9.2 . Chimiothérapie	40
I.9.3 . Radiothérapie.....	41
I.9.4 . Hormonothérapie.....	42
I.9.5. Thérapie ciblée.....	43

I.9.6. Biphosphonates.....	45
- historique et définition.....	46
- structure	47
- Les différentes formes moléculaires.....	51
- pharmacocinétique.....	55
- pharmacodynamie.....	57
- propriétés.....	64
- autre thérapie antiostéoclastique.....	67
- indications des biphosphonates dans le cancer du sein.	68

SOMMAIRE (suite)

Chapitre II : Implication Thérapeutique de l'Acide Zoledronique dans le cancer du Sein Localement Avancée.....	70
---	-----------

II.1 . Introduction	71
----------------------------------	-----------

II.2 . Acide Zoledronique (ZOL)	71
--	-----------

II.2.1. Justification préclinique de l'Acide zolédronique	71
---	----

II.2.2. Activité antitumorale de l'acide zolédronique	71
---	----

II.2.3. Activité antiangiogénique de l'acide zolédronique	75
---	----

II.2.4. Acide zolédronique et immunothérapie anticancéreuse	76
---	----

II.3 . Indication Thérapeutique.....	79
---	-----------

II.3.1 . L'acide zolédronique en situation adjuvante.....	79
---	----

II.3.2 . L'acide zolédronique en situation métastatique	83
---	----

II.3.3 . L'acide zolédronique en prévention de la perte osseuse	84
---	----

II.3.4 . L'Acide zolédronique en situation néoadjuvante	88
---	----

II.4 . Mécanisme de résistance à l'acide zolédronique	91
--	-----------

Chapitre III : Etude pratique	94
III.1 Objectifs de l'étude	95
III.2 Protocole de l'étude	96
III.2.1. Nombres de patientes	96
III.2.2. Critères d'inclusion	96
III.2.3. Critères d'exclusion	97
III.2.4. Bilan initial	98
III.2.5. Traitement	99
III.2.6. Investigations pendant le traitement.....	102
III.2.7. Expression des résultats	103
III.2.8 Sorti de l'étude	104
III.3 Résultats	105
III.3.1 .Profil épidémiologique des patientes.....	106
III.3.2. Analyse de la PCR (réponse complète histologique)	120
III.3.3. Analyse de la réponse clinique	124
III.3.4. Analyse de la réponse radiologique	126
III.3.5. Toxicité de la chimiothérapie néoadjuvante et acide zolédronique	131
-Toxicité liée à la chimiotherapie.....	131
-Toxicité liée à l'acide zolédronique.....	133
III.3.6. traitement adjuvant par l'acide zolédronique.....	134
III.3.7. Analyse de la densité osseuse avant et après traitement	135
III.3.8. Analyse de la qualité de vie	139
III.3.9. Analyse de la survie globale.....	141
III.4 Discussion	153
III.5 Conclusion	180

Chapitre IV : Conclusion & Perspectives	185
Annexes	188
Abréviations.....	214
Bibliographie.....	216
Résumé. Mots clés.....	250
Summary .Key words	251
ملخص	255

Problématique

Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme en Algérie avec 9000 nouveaux cas par an selon les données actuelles. La majorité sont découverte à un stade localement avancé [1].

Les conséquences tumorales d'une taille supérieure à 3 cm est l'augmentation du risque de métastases, avec l'impossibilité d'effectuer une chirurgie mammaire conservatrice (une mastectomie est recommandée dans la majorité des cas). C'est pour cela que les cancers du sein localement avancé sont traités en première intention avec une chimiothérapie première (néoadjuvante) dans le but d'avoir une conservation mammaire. Le pronostic de ses tumeurs dépend de la réponse tumorale au traitement néoadjuvant à savoir la réponse complète histologique sur la pièce opératoire après chirurgie (disparition complète de la tumeur) [2].

De nombreuses études actuelles ont démontré que l'ajout de l'Acide Zolédronique (bisphosphonate) à la chimiothérapie néoadjuvante permettait de potentialiser l'effet thérapeutique et de stériliser le foyer tumoral. [3-4].

L'utilisation de l'acide zolédronique (AZ) occupe une place établie dans le traitement des tumeurs malignes avec une prédilection du squelette.

Bien que la principale cible de l'acide zolédronique les ostéoclastes, il y'a aussi des données précliniques qui indiquent que l'acide zolédronique peut avoir un effet sur les cellules autres que les ostéoclastes.

L'activité antitumorale, et l'induction de l'apoptose des cellules tumorales, l'inhibition de l'adhérence des cellules tumorales et de l'invasion, et effets anti-angiogéniques ont été démontrés.

En outre, plusieurs études in vitro ont montré que l'acide zolédronique provoque l'induction de l'apoptose cellulaire du cancer du sein lorsqu'il est combiné avec des concentrations cliniquement pertinentes de chimiothérapie comme le paclitaxel ou docetaxel et la doxorubicine.

Par conséquent ces essais de combinaisons de l'acide Zoledronique avec ces agents dans le cancer du sein est d'un intérêt significatif. [5-7]

Comme le démontre cette étude qui a été publiée par Int (**J cancer 2005**), [figure1] Montrant l'effet de l'apoptose très élevée lorsque l'acide Zoledronique est associé a la doxorubicine (molécule de chimiothérapie de référence utilisée dans le cancer du sein).

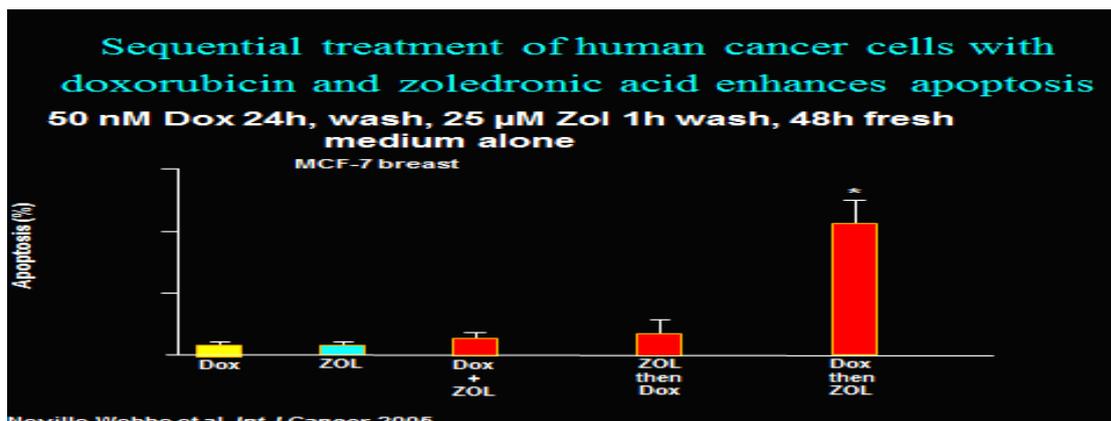


Figure1 : int J cancer,2005

Le potentiel antitumoral très élevée a été observée aussi par l'adjonction de l'acide Zoledronique avec paclitaxel (Taxol®) ou docetaxel (Taxotère®), autre molécule de chimiothérapie utilisée aussi dans le cancer du sein [figure2]

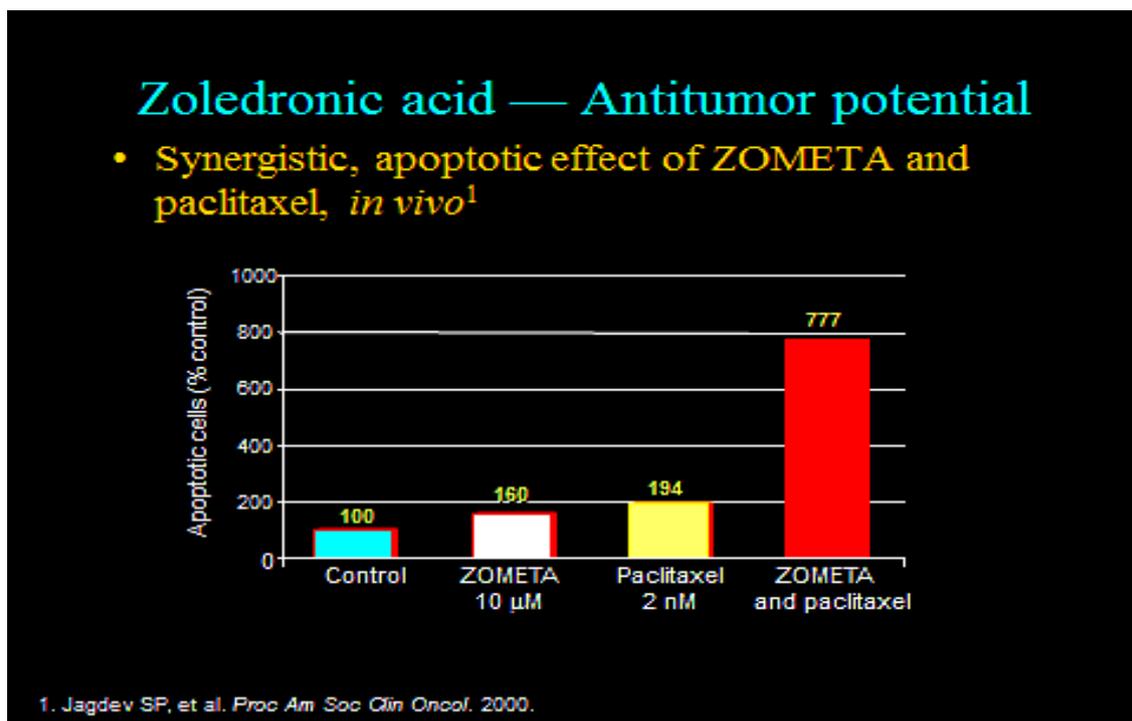


Figure 2 : clin oncol, 2000

Dans le cadre des cancers du sein localement avancés, la combinaison de l'acide Zoledronique avec la chimiothérapie néoadjuvante semble avoir un potentiel important sur la **prévention des métastases osseuses, mais aussi éventuellement amplifier l'efficacité de l'activité tumoricide de la chimiothérapie, à la fois sur la tumeur primaire et sur les métastases.**

Comme le démontre dans l'**Etude AZURE [5-6]** (nombre = 3 360 patientes incluses), 205 patientes ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante (étude Néo-AZURE) ont été analysées selon leur groupe de traitement (chimiothérapie seule versus chimiothérapie (d'anthracyclines + Taxane) + acide Zoledronique 4 mg i.v. toutes les 3-4 semaines pendant 6 mois). Le critère principal de jugement était la taille tumorale résiduelle. (TTR, en mm) après traitement au moment de la chirurgie.

Les critères secondaires étaient le nombre de ganglions axillaires envahis et le pourcentage de réponse complète pathologique (pCR, définie comme l'absence de résidu tumoral invasif au niveau du sein et des ganglions).

Il n'existait aucune différence entre les 2 groupes en termes de caractéristiques initiales, avec un nombre médian de 6 cycles de chimiothérapie reçue (minimum : 6, maximum : 8).

Dans le bras chimiothérapie seule (n = 104), la chimiothérapie néoadjuvante contenait dans 97,1 % des cas une anthracycline, associée à un Taxane dans 53,8 % des cas. On retrouvait des pourcentages comparables dans le bras chimiothérapie + acide zolédronique (n = 101), avec 93,1 % d'anthracyclines et 48,3 % de taxanes.

La TTR (taille tumorale résiduelle) était plus marquée dans le bras chimiothérapie néoadjuvante + acide zolédronique (30 mm) versus chimiothérapie seule (38,5 mm).

En analyse multi-variée, une différence statistiquement significative de - 14,1 mm est observée (taille tumorale résiduelle moyenne ajustée : **chimiothérapie seule: 42,4 mm; chimiothérapie + acide zolédronique : 28,2 mm ; p = 0,002**).

il en était de même pour le pourcentage de **pCR (réponse complète histologique)** : **(5,8 % avec chimiothérapie seule versus 10,9 % pour chimiothérapie associée à l'acide Zoledronique ; p = 0,03)**.

C'est dans ce cadre que s'inscrit notre travail de thèse qui a pour objective l'étude de l'association en neoadjuvant une chimiothérapie (Doxorubicine - Cyclophosphamide) + (acide Zoledronique) 04 cycle ; puis 04 cycles avec (docetaxel ± Trastuzumab+ acide Zoledronique) dans les cancers du sein localement avancés pour obtenir le maximum de réponses complètes histologiques, et d'évaluer son impact (acide Zoledronique) sur la survie des patientes.

Chapitre I : Cancer du Sein

Chapitre I : cancer du sein

I.1 introduction générale

Le cancer du sein est une tumeur maligne de la glande mammaire. Autrement dit, c'est un cancer qui naît dans les unités cellulaires ducto – lobulaires du sein, essentiellement chez la femme. 5 à 10 % de ces cancers ont une origine génétique héréditaire et 85 à 90% des cas (formes dites sporadiques ou non – héréditaires) ont des origines mal comprises ou environnementales. Le pronostic du cancer du sein est étroitement lié au stade de la maladie. Les cancers du sein localement avancés qui sont diagnostiqués tardivement sont souvent agressifs avec un potentiel métastatique élevé. Le standard thérapeutique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein localement évolué est un traitement (chimiothérapie première) suivi d'une chirurgie et/ou d'une radiothérapie locorégionale [8]. En aucun cas, le premier réflexe ne doit rester le traitement médical palliatif qui en fut longtemps l'apanage. Une réflexion doit être menée au cas par cas sur la curabilité locorégionale qui peut être gagnante dès lors que la règle de l'obtention de marges saines est envisageable. Ces formes cliniques doivent être discutées en réunions de concertation pluridisciplinaire.

I.2 Bibliographie générale

- Introduction

Les seins sont les glandes lactaires dont la présence est constante chez les mammifères et qui sont sous la dépendance des organes reproducteurs. Ils jouent un rôle important dans la représentation de la féminité.

De la puberté à la ménopause où leur forme, leur volume et leur structure évoluent, les seins sont investis d'une valeur symbolique et affective forte. Plusieurs facteurs (hormonal, génétique environnemental etc.) semblent être incriminés dans la genèse du cancer du sein. Considérant que l'incidence du

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

- Histoire naturelle du cancer du sein

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

a- Evolution naturelle du cancer du sein

Le cancer du sein se développe à partir de l'épithélium du canal galactophore terminal précédant le lobule ou unité ducto lobulaire. Le cancer du sein peut apparaître après une évolution latente pendant laquelle il est indétectable (phase préclinique) et qui peut durer de 5 à 10 ans, les cellules deviennent malignes lorsque certains de leurs gènes qui contrôlent leurs activités sont altérés et que ceux-ci transmis aux cellules filles entraînent une série de dérèglement en chaîne.

L'importante hétérogénéité cellulaire est caractéristique des cancers du sein: elle explique les nombreuses possibilités d'évolution. De nombreux arguments fondés sur des études cliniques, épidémiologiques et expérimentales indiquent que les lésions initiales génomiques somatiques (initiation tumorale) peuvent

être due à l'action des agents physiques ou chimiques mais aucun agent viral n'a été mis en cause avec certitude ; la promotion peut intervenir après un temps très long et on pense que les mêmes facteurs qui facilitent la promotion contribuent à entretenir la progression et l'extension tumorale, c'est là que les facteurs de croissance et hormones normaux jouent un rôle de régulation ou de stimulation de la prolifération avant ou après l'événement carcinogénique. Le franchissement de la membrane basale est l'étape essentielle qui caractérise le cancer invasif, au stade in situ véritable le risque métastatique est absent, dans cette étape les cellules cancéreuses créent une néo vascularisation et par la suite vont acquérir les modifications génétiques nécessaires à l'extension du cancer.

b- Aspects biologiques et moléculaire de la cancérogénèse mammaire :

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

c- Oncogènes du cancer du sein

Gène c-erB-2 ou HER-2 ou neu : situé sur le chromosome 17(17q21) il code pour un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase intrinsèque qui est un membre de la famille des EGF (epidermal growth factor), la

surexpression de ce gène se traduit par une augmentation du nombre de copies au delà de deux normales, son activation est un signe de mauvais pronostic:

- Oncogène c-erB- 1
- Oncogène ras
- Famille myc
- Oncogène CYC D-1(FGF fibroblast growth factor)

d- Gènes suppresseurs de tumeurs

Le gène de la p 53 agit avec deux mécanismes, son hyper expression est un indice de mauvais Pronostic et d'agressivité tumorale. Le gène p53 est corrélé avec la surexpression de l'oncogène HER2, et avec l'absence de récepteurs hormonaux.

Le gène RB 1

e- Gènes de prédispositions familiales

-Gène BRCA 1 situe sur le chromosome 17(17q 21) appartient a la famille des gènes Suppresseurs de tumeurs (cancer familial ou syndrome cancer sein ovaire).

-Gène BRCA 2

-Gène TP 53

-Gene de l'ataxie télangiectasie (ATM)

f - Facteurs de croissances

-Factor TGF α (transforming growth factor)

-Facteur TGF β

-Facteur IGF 1(insulin like growth factor)

-Facteur FGF (fibroblast growth factor)

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

I.3. EPIDEMIOLOGIE [2]

I.3.1 Epidémiologie descriptive.

L'incidence du cancer du sein est en augmentation quelque soit le pays où il est diagnostiqué avec 1.38 million de nouveaux cas par an dans le monde. Il est le premier cancer chez la femme. Son incidence est variable d'un pays à l'autre selon son appartenance au groupe développé ou en voie de développement avec 690.000 nouveau cas pour chaque groupe [2]. Son incidence varie de 19.3 pour 100.000 femme en l'Afrique de l'est à 89.7 pour 100.000 femmes pour l'Europe de l'ouest, et > 80 pour 100.000 dans les pays développés du monde à l'exception du Japon, et < 40 pour 100.000 dans la plupart des pays en voie de développement pour les USA 207 090 nouveau cas de cancer du sein sont diagnostiqués en 2010 son incidence est de 105 pour 100.000 femme par an en 2010, il représente 28% de tous les cancers.

[1-2]

Pour l'Algérie le cancer du sein occupe la première place des cancers chez la femme. La Prévalence du cancer du sein sur 5 ans est de 15 160 de 2003 à 2008 avec un taux d'incidence de 28.8 pour 100.000 femme le nombre de nouveau cas est estimé à 4170.

Alors que l'enquête nationale du comité cancer 2005 a annoncée 6000 cas et 9000 cas de cancer du sein dont l'âge moyen est de 45 ans ont été détectés au courant de l'année 2009. Dans les 3 principaux registres Algériens. L'incidence standardisée selon l'âge est de 21,6, 17,03 Et 34,49 pour 105 femmes pour les registres d'Alger, Sétif et Oran, respectivement .

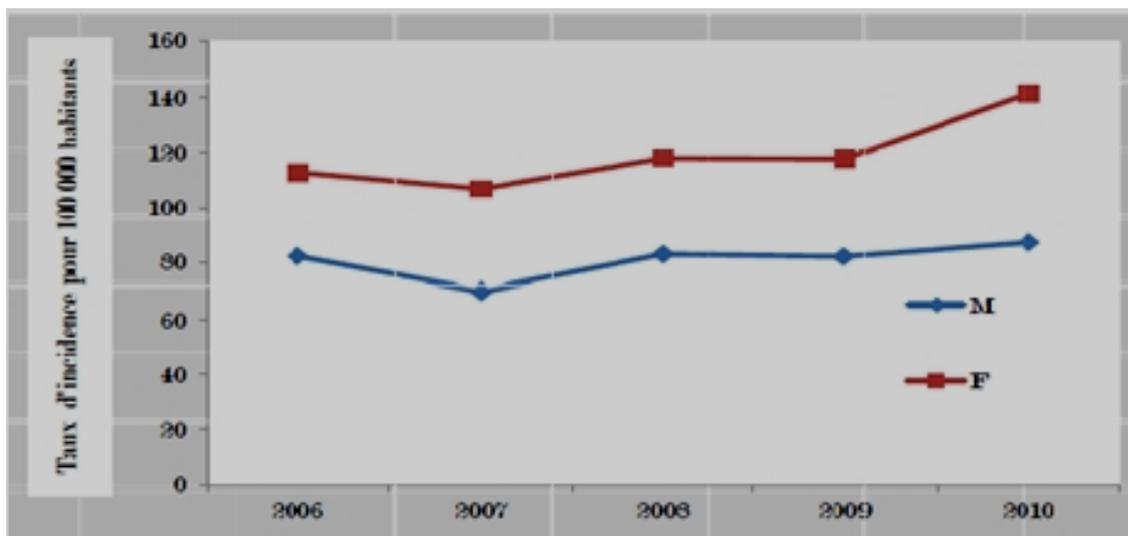


Figure : 3 Tendence du taux d'incidence du cancer pendant 5 ans de 2006- 2010

- Mortalité

Le nombre de décès par cancer du sein dans le monde est de 458 000. Il est toujours la première cause de mortalité féminine que ce soit dans les pays développés (269000) ou en voie de développement (189 000) avec un taux de mortalité compris entre 6-19 pour 100000 femmes. En Algérie le taux de mortalité est de 15.6 pour 100 000 femmes avec une mortalité dont 2197 cas par an [1].

1.3.2. Epidémiologie analytique

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

- Les facteurs hormonaux. [9-13]
- Facteurs liés à la vie génitale.

Age des premières règles : il a été incriminé dans la genèse du cancer du sein

dans plusieurs études, plus les ménarchies surviennent tôt plus le risque augmente mais ce facteur semble assez marginal (risque relatif est faible ou égal à 1 mais jamais inférieur à 1).

- Âge à la ménopause

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

- Fenêtres ostrogéniques

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

- Facteurs liés à la reproduction

- La Parité

La Nulliparité ou la pauci parité constituent des facteurs de risques majeurs avec un risque de 2 à 4.

- Âge à la première grossesse

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

- Avortement

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

- . Allaitement

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

- . Consommation d'hormones exogènes
- Contraceptifs oraux

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

- Traitement substitutif de la ménopause

L'étude la plus récente publié sur ce sujet jette un doute sérieux sur

l'innocuité des traitements substitutifs hormonaux en mettant en évidence une augmentation du risque avec la durée, le risque atteignant 1.7 après 9 années d'utilisation, de plus les auteurs trouvent un risque égal à 4 lié à une utilisation de 4 ans d'une association estrogènes-progestatifs.

- Facteurs liés aux habitudes de vie et de nutrition
- Alimentation riche en graisse

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

- Consommation d'alcool

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

- Tabac

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

- . Radiations

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

- Antécédents de pathologie mammaire bénigne

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

- Le facteur âge

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

- Le cancer du sein familial

Il représente 5 à 10% des cancers du sein, cette prédisposition génétique se caractérise par un risque élevé de cancer du sein, qui serait multiplié par un facteur 8 à 10 par rapport à celui de la population générale. Le cancer du sein dans ce cas est à transmission autosomique dominant .Des études familiales ont montré une liaison génétique dans des familles à cancer de l'ovaire et cancer du sein de survenue précoce avec la région 17q21 (locus BRCA1), le gène BRCA2 localisé en 13q12-13 pour les agrégations familiales de cancer du sein exclusivement et le gène TP53 impliqué dans le syndrome de LI-Fraumeni.

I.4 ANATOMIE PATHOLOGIQUE [10]

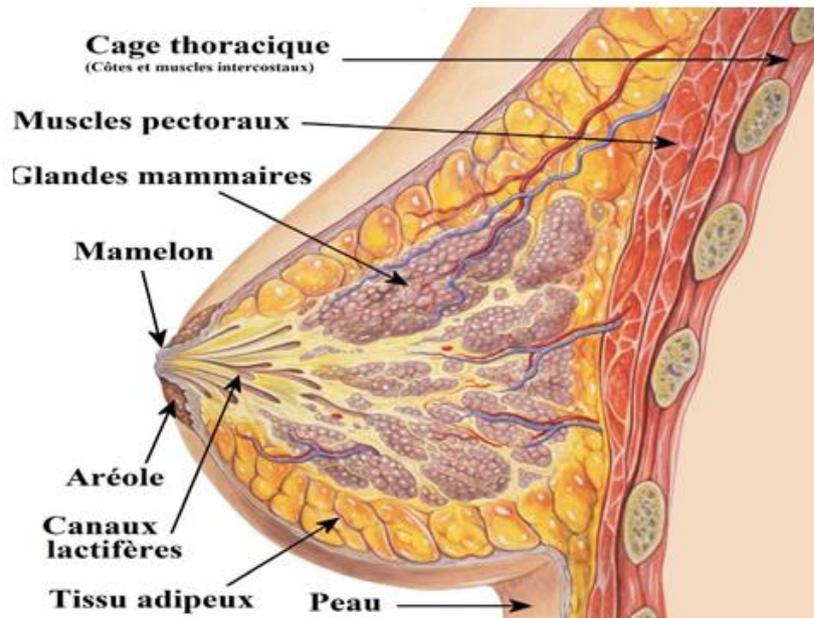


Figure 4 : coupe sagittale de sein

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

-Il permet l'établissement du diagnostic de malignité sur les prélèvements par cytologie, Microbiopsie et sur pièces opératoires.

-Lors de la chirurgie pendant l'examen per opératoire en précisant les limites d'exérèses.

-Il évalue les paramètres indispensables à l'établissement du pronostic et à la mise évidence de facteurs prédictifs.

1.4.1 **Macroscopie** : Plusieurs aspects sont retrouvés :

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

1.4.2 **Siège**

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

1.4.3 **Microscopie**

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

- Carcinome canalaire infiltrant
- Carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique

Il représente environ 80% des carcinomes mammaires infiltrant. Les termes "de type non spécifique"(TNS) ou "sans autre indication" (SAI) correspondent au fait que ces tumeurs ne présentent pas de caractéristiques morphologiques

suffisantes pour les classer dans une autre catégorie, comme le carcinome lobulaire ou tubulaire. Les aspects sont très variés en fonction du degré de différenciation, la capacité des cellules tumorales à former des tubes, glandes, travées, ou massifs.

La taille des cellules, les atypies nucléaires (taille et contours des noyaux, degré d'anisocaryose, nucléole) confèrent également un aspect morphologique différent à chaque tumeur. La présence d'une composante intracanalairé parfois très développée (au moins 25% de la surface de la tumeur, est corrélée à une augmentation du taux de récurrences locales après traitement conservateur et modifie également l'aspect de la tumeur, son pronostic et les possibilités de prise en charge thérapeutique.

- Carcinome lobulaire infiltrant

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

- Carcinome tubuleux

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

- Carcinome médullaire

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

- . Carcinome mucineux

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

- Carcinome adénoïde kystique ou cylindrome

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

- Carcinome inflammatoire

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

- La maladie de Paget du mamelon

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

- Le carcinome papillaire

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

- Carcinome micro papillaire

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

- Les formes rares

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

- . Le Grade histopronostique

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

- Dosage des récepteurs hormonaux

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

- . La méthode biochimique

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

-Le dosage par radio ligand

C'est la mesure du nombre et de l'affinité des récepteurs sur homogénat de tissu par la méthode du charbon dextran et la courbe de Scatchard.

Le résultat est mentionné en nombre de sites de liaison, exprimé en femto moles par milligramme (fmol/mg) de protéine. Le seuil de positivité est de 10 fmol/mg protéines.

-Le dosage par immunoenzymétrie

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

. L'immunohistochimie

Depuis 1993, l'évaluation immunohistochimique des récepteurs hormonaux sur coupes en paraffine s'est développée grâce à l'utilisation des techniques de démasquage antigénique. La recherche de récepteurs hormonaux par immunohistochimie est habituellement effectuée sur le premier prélèvement ayant servi à diagnostiquer un carcinome infiltrant. À la lumière des connaissances actuelles, seule l'évaluation immunohistochimique des récepteurs hormonaux dans des carcinomes invasifs a une valeur clinique reconnue. La recherche de récepteurs hormonaux par immunohistochimie est aussi indiquée dans les localisations métastatiques d'un carcinome mammaire, en particulier lorsque le statut hormonal de la tumeur primitive n'est pas connu ou qu'il y a apparition de nouveaux sites métastatiques. Des études de grands centres ont montré que l'immunohistochimie est plus sensible et plus spécifique que la biochimie pour l'évaluation des RO et des RP. Le seuil de positivité est fixé actuellement à 1% de cellules marquées (quelle que soit l'intensité du signal) selon les recommandations ASCO 2010 et à 10% pour la communauté scientifique Européenne.

- Oncoprotéine HER2 NEU OU ERB 2

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

- L'immunohistochimie

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

Critère De Positivité du statut HER 2

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

2. HER2 2+ : défini comme un marquage membranaire complet d'intensité moyenne dans plus de 30 % des cellules tumorales invasives.

3. HER2 1+ : défini comme un marquage membranaire incomplet.

4. HER2 0.

- L'hybridation fluorescente in situ (FISH)

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

- L'hybridation in situ colorimétrique CISH

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

- Prolifération Cellulaire

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

-index mitotique (cellules en division),

-taux d'incorporation de la 5-bromo-désoxyuridine (BrdU) analysé par cytométrie de flux (phaseS).

-analyse de protéines associées au cycle cellulaire. Parmi ces protéines, l'antigène Ki-67 est le plus largement étudié. Les travaux de caractérisation de la protéine Ki-67 ont permis de montrer qu'elle était exprimée durant toute la durée du cycle cellulaire, permettant d'évaluer la fraction cellulaire en phase de croissance. Les différentes études cliniques ont montré que ce marqueur était fortement lié à l'index mitotique, au grade histopronostique et au statut ganglionnaire.

- Classifications moléculaires des cancers du sein

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

Le profil luminal A et B

Il représente 60 à 70% des carcinome. il concerne les patientes présentant une réceptivité hormonale importante et exprimant les cytokératines lumbales 8,18 et 19 et le gène GATA₃. Le récepteur au œstrogène alpha est moins exprimés dans la classe des tumeurs lumbales B avec un important taux de prolifération ki67+++ , la conséquence est simple en plus de l'hormonothérapie il doit bénéficier de la chimiothérapie + Trastuzumab (Her2 score3). Alors que le luminal A peut bénéficier d'une monothérapie antihormonale.

- Le profil Her2 enrichi

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

- Le profil basal

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

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

1.4.4 Extension

- . Extension locorégionale

Au niveau du sein, l'extension peut se faire vers le revêtement cutané, et le muscle grand pectoral, auxquels il peut se fixer et vers le mamelon, à partir des canaux galactophores. Il peut s'agir d'extension multicentrique, il peut s'agir de cancers multiples, ou multifocaux. La bilatéralité est retrouvée dans 10% des cas au niveau des ganglions, l'extension se fait d'abord vers les ganglions de la chaîne axillaire avec ses différents groupes anatomiques, selon les trois étages de Berg puis les ganglions inter pectoraux. L'extension vers la chaîne mammaire interne peut se faire par continuité à partir des niveaux I et II de Berg. Les ganglions sus claviculaires sont envahis en dernier

- Extension à distance

La dissémination des métastases se fait essentiellement par voie hématogène, touchant principalement l'os (3/4 des cas), la plèvre et le poumon, le foie, la peau, le péritoine, les ovaires et le système nerveux central. Les métastases sont souvent multiples au niveau d'un organe et elles atteignent plusieurs organes de façon simultanée ou successive. Elles sont de

plus en plus nombreuses au cours de l'évolution de la maladie et entraînent toujours le décès de la patiente. L'aspect histologique de la métastase est généralement peu différent de celui de la tumeur initiale, parfois plus indifférenciée.

1.5. DIAGNOSTIC DU CANCER DU SEIN [13-19]

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

- . Diagnostic clinique
- . L'interrogatoire

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

- Motifs de consultations :

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

- Tumeur ou nodule, de loin le motif le plus fréquent 65 à 80%
- Douleur 1 à 15 % des cancers sont révélés par une douleur.
- Modification de la peau ou aréole mamelonnaire 5 à 7 %

- Ecoulement mamelonnaire retrouvé chez 2 à 10
- Hématome ou ecchymose spontané
- Adénopathies axillaires isolées très rare dans 3 pour 1000 cas
- Gros bras révélateur chez 1% des patientes.
- Métastase à l'occasion d'un signe d'appel osseux, pulmonaire o autre.
- Examen systématique ou dépistage

- . Examen clinique

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

- . Inspection va apprécier :

- le volume des seins (déformation de contours, modification du galbe),
- Asymétrie de volume,
- anomalie du mamelon ou l'aréole
- Anomalie de surface (signes inflammatoires, ride cutanée, peau d'orange, ulcération)

- Palpation

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

aires ganglionnaires axillaires bilatérales et sus claviculaires doivent être palpés à la recherche d'adénopathie dont on devra préciser aussi la taille, nombre, consistance, siège et fixité ou mobilité. L'examen clinique se terminera par un examen général, à la recherche de signes témoignant d'une extension métastatique de la maladie

- Examens complémentaires [8-19]

- . Mammographie

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

Il existe six types d'anomalies mammaires radiologiques :

Les microcalcifications : révèlent 30 à 50 % des cancers infra cliniques, sont classées selon la classification de Le Gal en cinq groupes.

- Les opacités spiculaires : 20 à 30 % des cancers infracliniques sont des images définies par un centre dense et des spicules périphériques qui peuvent être plus courts ou plus longs que le centre dense.
- Les opacités rondes circonscrites: 10 à 20 % des cancers infra cliniques
- Les effets stellaires sans centre dense : 10 à 20 % des cancers infracliniques, image de Convergence radiaire des travées opaques sans centre dense.
- Les distorsions de l'architecture glandulaire : 30 % de ces images sont malignes, ce sont des désorganisations localisées de l'architecture du sein sous forme d'images linéaire divergentes, sans opacité tumorale identifiable.

- Les asymétries et hyperdensités focalisées : identification difficile, l'échographie et L'IRM sont une bonne indication Pour homogénéiser la présentation des résultats de la mammographie, les experts de l'American Collège of Radiology, (ACR) ont mis au point une classification **[Annexe 2]** Cette classification remplace les classifications morphologiques des calcifications de Le Gal, Les résultats mammographiques de type ACR 4, et 5 sont en faveur de la malignité

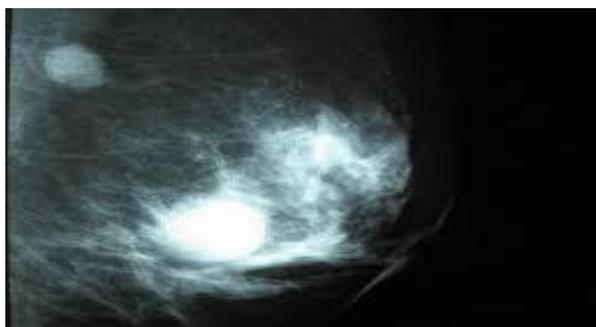


Figure 5 : ACR 5 opacité spiculée



Figure 6 : ACR4 microcalcifications

- . Echographie Mammaire

L'échographie mammaire est une exploration complémentaire, souvent indispensable. Elle est nécessaire parfois pour compléter la mammographie. C'est dans les zones de densité accrue Où elle est la plus utile. L'expression échographique typique, d'un cancer du sein est celle d'une lésion solide, hypoéchogène, plus ou moins hétérogène, de forme et de contours irréguliers sans renforcement postérieur. L'échographie est indiquée dans les seins denses,

dans tous les cas de nodules palpables, d'opacité radiologique infracliniques ou de lésion en situation très périphérique elle guide avec précision les Microbiopsies

-Mammographie numérisée

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

- Réduction de la dose chez les patientes.
- Amélioration de la qualité de l'image.
- application avancée comme la tomosynthèse, double énergie et produit de contraste en mammographie
- l'enregistrement sur CD Rom pour une expertise ou une seconde lecture
- l'efficacité pour l'étude des prothèses mammaires internes
- L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

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

Les principales indications de l'IRM sont : Réponse au traitement néoadjuvant

- de récurrence locale : 1ère indication validée Sensibilité et spécificité > 90 %
- Recherche d'un primitif mammaire
- Bilan d'extension d'un cancer du sein (L'IRM permet une meilleure évaluation de la taille tumorale et de la multifocalité/multicentricité de la tumeur mammaire et peut donc, dans certaines situations, apporter un bénéfice dans le bilan préopératoire, notamment en cas de densité mammaire élevée ou de carcinome lobulaire).
- Caractérisation Lésionnelle de nodules solides **[annexe 2]**
- Dépistage des femmes à haut risque

-Prothèses mammaire en Silicone

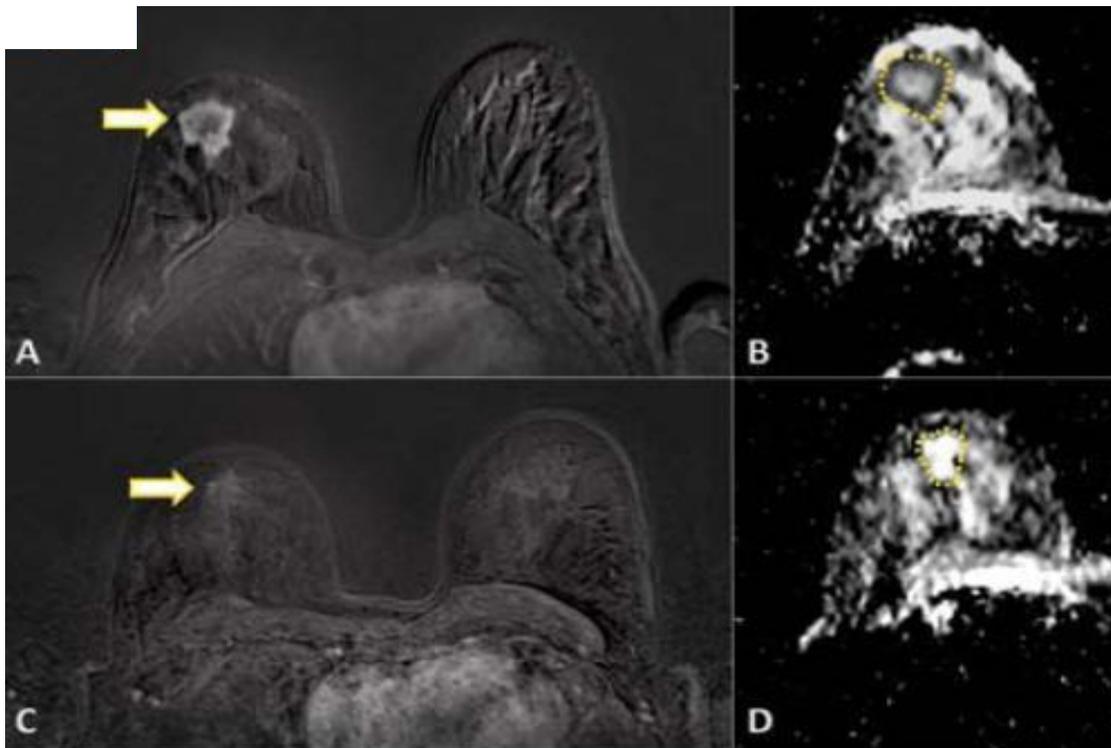


Figure 7 : IRM avant (A et B) et après (C et D) 8 cycles de chimiothérapie néoadjuvante

- Diagnostic histologique
- . Examen histologique

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

. Modalités techniques du prélèvement biopsique :

- Microbiopsie au pistolet automatique :

Le geste est réalisé en ambulatoire, durant quelques minutes, sous anesthésie locale, sous contrôle manuel en cas de tumeur palpable, sous contrôle échoguidée dans le cas contraire, à l'aide d'une aiguille de gros calibre.

- Macro biopsie MIBB par aspiration /mammotome (Minimal Invasive Breast Biopsy) :

Cette procédure de radiologie conventionnelle, effectuée sous anesthésie locale, est plus lourde (1heure en moyenne). La patiente est installée à plat ventre sur une table d'examen dédiée comprenant des orifices pour les seins. On effectue un repérage stéréotaxique de la lésion et on introduit l'aiguille d'un pistolet automatique qui va faire des prélèvements réguliers sur 360°. Cette technique est réservée aux lésions infracliniques, tout particulièrement aux foyers de microcalcifications.

- Systeme ABBI (Advanced Breast Biopsy Instrumentation) :

Cette technique, dont le principe est proche du précédent, permet l'exérèse des lésions centimétriques, inférieures ou égales à 15 mm en une seule pièce, sous contrôle échographique. Elle permet un geste non seulement diagnostique mais aussi thérapeutique.

Qui peut être suffisant lorsque la radiographie de la pièce opératoire, et surtout, l'examen histologique permettant de vérifier l'exérèse complète de la lésion.

L'avantage de ces techniques est double : pour la patiente, la possibilité de recevoir une information complète avant la mise en route d'un traitement, ce qui constitue un avantage psychologique considérable. Pour le thérapeute, la possibilité de programmer d'emblée les modalités thérapeutiques.

- Exérèse chirurgicale diagnostique (extemporanée) :

Elle doit se faire en dernier recours, si les techniques de radiologie interventionnelle sont contre indiqués ou les appareils (MIBB ou ABBI) non disponibles. Elle ne permet un examen extemporané que pour les tumeurs d'un diamètre suffisant (classiquement 10 mm). Mais non pour les foyers de microcalcifications.

I.6 LE BILAN D'EXTENSION [17]

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

Elle comporte :

- La radiographie pulmonaire
- L'échographie abdominale
- La scintigraphie osseuse

La TEP-TDM (La tomographie par émission de positrons ou TEP au 18 Fluorodésoxyglucose) est « un examen corps entier » qui permet d'effectuer le bilan d'extension locorégional et métastatique du cancer du sein localement avancé (par définition, stades III de l'AJCC/UICC et pour certains auteurs toute tumeur de plus de 5 cm). En cas de tumeur localement avancée, l'imagerie TEP permet de rechercher une atteinte des aires ganglionnaires axillaires et surtout des aires de drainage extra axillaires (région sus-claviculaire, chaîne mammaire interne).

1.7 CLASSIFICATIONS

- La classification TNM (Tumor- Node-Metastasis) de l'UICC (union internationale de lutte contre le cancer) 2009 **[annexe 1]**. Elle s'applique uniquement aux carcinomes. En cas de tumeurs multiples dans le même sein, c'est la tumeur ayant la classification (T) la plus importante qui sera retenue. Les cancers bilatéraux simultanés seront

- codifiés séparément pour permettre une codification par type histologique.
- Groupement par stade **[annexe 1]**
- La classification histologique de l'OMS 2012 **[annexe 3]**

La classification histologique est basée sur l'aspect morphologique des tumeurs et de leur immunophénotype

- La classification biomoléculaire est utilisée après biopsie et en post chirurgie **[20 -26]**

➤ . **Mammaprint et Oncotype**

De nombreux nouveaux outils moléculaires sont actuellement disponibles en cancérologie mammaire .Mammaprint® : la signature (70 gènes) repose sur une analyse par puces à ADN (DNA – microarray) à partir de tissu tumoral congelé. Ce test à visée pronostique, s'adresse aux cancers du sein, N0 et N jusqu'à 3. Il permet de prédire le risque de rechute métastatique et la survie les 5 premières années chez les patientes si elles ne recevaient pas de traitement adjuvant. les patientes classées bon risque ont une survie à 10 ans aux environs de 90% alors que les patientes de mauvais pronostic ont une survie vers 70%.

Oncotype DX® : utilise la RT – PCR sur des échantillons fixés au formol et inclus en paraffine .parmi les 21 gènes analysés figurent les gènes ER, PgR et HER-2. Ce test permet de prédire la rechute à dix ans chez des patientes présentant un cancer du sein sans envahissement ganglionnaire, ayant des récepteurs des estrogènes (RE) positifs .

I.8 FACTEURS PRONOSTIQUES [17]

Les facteurs pronostiques permettent d'identifier des tumeurs à haut risque de rechute locale ou à distance de tout traitement.

- Facteurs décisionnels
 - l'envahissement ganglionnaire : en l'absence de traitement adjuvant le taux de survie à 10 ans est de 80 % en l'absence d'atteinte ganglionnaire, de 60% si 1 à 3 ganglions sont atteints, de 40% si 4 à 9 ganglions sont atteints et de 20% si au moins 10 ganglions sont atteints.
 - la taille tumorale : en l'absence de traitement adjuvant, le risque de rechute est de 25% pour des tumeurs inférieures à 2 cm, de 35% pour des tumeurs comprises entre 2 et 2,9cm, 45% pour les tumeurs comprises entre 3 et 3,9 cm et supérieure à 50% pour les tumeurs d'au moins 4cm.
 - l'invasion vasculaire et lymphatique : les études ont démontré une valeur péjorative à l'invasion vasculaire constatée dans la zone péri-tumorale.
 - l'âge : un jeune âge au diagnostic est associé à une tumeur plus agressive, mais ce jeune âge est aussi un facteur de mauvais pronostic indépendant. Le risque de rechute locale et de rechute à distance est significativement augmenté chez les patientes de moins de 35 ans.
 - le grade histopronostique de la tumeur : selon Scarff- Bloom-Richardson (SBR) ou Elston et Ellis : ces classifications étudient la différenciation cellulaire, l'aspect du noyau et l'activité mitotique. chacun de ces items est coté de 1 à 3, la somme obtenue permettant d'établir un grade auquel correspond un pourcentage de survie ; grade SBR I : de 1 à 3 (85% de survie à 5 ans), grade SBR II : 4 à 7 (30% de survie à 5 ans) , grade SBR III : 8 et 9(10% de survie à 5 ans).

- le type histologique : certains types histologiques ont été reconnus de bon pronostic. Ce sont les formes de type tubuleux, médullaire vraies et mucineux de bas grade.

- les récepteurs hormonaux : il s'agit des récepteurs d'œstrogènes(RE) et des récepteurs de progestérone (RP). Leur présence est associée à un meilleur pronostic en matière de survie.

Les patientes n'ayant pas reçu de traitement adjuvant après chirurgie d'une tumeur sans expression des récepteurs hormonaux ont un risque de rechute augmenté de 10% lors des 5 premières années par rapport aux patientes avec une tumeur exprimant les récepteurs hormonaux.

-la surexpression de her2 : la surexpression d'her2 a une valeur péjorative pour les tumeurs avec ou sans envahissement ganglionnaire.

-les marqueurs de prolifération cellulaire : plusieurs techniques sont utilisées notamment le comptage des mitoses, l'évaluation immunohistochimique du KI67 ou MIBI, la détermination du pourcentage de cellules en phase S et l'expression des cyclines.

- Facteurs non décisionnel :

-les protéines activatrices du plasminogène et leurs inhibiteurs : ces protéines dégradent la matrice extracellulaire et favorisent la dissémination tumorale en particulier. La concentration élevée d'Upa et de PAI 1, prédit un risque de rechute élevé.

- la rechute de métastase médullaire : des études ont démontré une valeur

pronostique supérieure de l'envahissement médullaire par rapport à la taille tumorale, l'atteinte ganglionnaire et le grade histopronostique.

- Facteurs prédictifs

Les facteurs prédictifs permettent de définir la probabilité de réponse ou de non-réponse à un traitement.

-les récepteurs hormonaux sont prédictifs d'une réponse à une hormonothérapie.

-la surexpression de Her2 est un facteur prédictif de réponse à une thérapie ciblée anti Her2.

I.9 MOYENS THERAPEUTIQUE [27-48]

- Principes de la thérapeutique

-Contrôle locorégional,

-Contrôle de la maladie générale,

-Contrôle des résultats fonctionnels et esthétiques,

-Contrôle des effets secondaires des différents traitements proposés

- Moyens thérapeutiques

I.9.1. La chirurgie

Le principe de la chirurgie est de réaliser l'exérèse (de tissus ou ganglions tumoraux) en passant au large pour disposer d'une marge de sécurité suffisante. Cette exérèse permet de disposer d'un diagnostic précis, d'une

histologie et de facteurs pronostics. Elle participe au traitement local de façon efficace.

a- Mastectomie radicale

Dans la plupart des cas, on réalise aujourd'hui une indication, une mastectomie radicale de type patey.

Schématiquement, les indications de la mastectomie sont l'existence d'une lésion étendue, un cancer intra – canalaire étendu à plus de 3 cm, une lésion multi – focale, multicentrique. La limite classique de 3 cm varie selon la taille du sein et selon le résultat esthétique prévisible elle est la technique de référence en cas de récurrence ou dans les cas où la radiothérapie est impossible, rendant le traitement conservateur insuffisant (irradiation après hodgkin, maladies auto-immunes, etc.)

b. Chirurgie conservatrice

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

c. Oncoplastie

Permet d'associer exérèse large avec passage in sano et résultat esthétique y compris dans les lésions étendues. Elle permet remodelage et symétrisation

d. Chirurgie du creux axillaire : le curage axillaire

L'envahissement ganglionnaire garde une valeur significative absolue sur la survie. Hormis la taille tumorale aucun autre facteur ne prend le pas sur l'envahissement ganglionnaire. La réalisation d'un curage axillaire (ou plus récemment du ganglion sentinelle, tumeur de petite taille 15 à 20 mm) doit être systématique pour toutes les tumeurs infiltrantes du sein, car il participe au contrôle local de la maladie. Il se fait d'abord au niveau axillaire ensuite mammaire interne puis sus claviculaire fait exceptionnellement.

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

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

I.9.2 .Chimiothérapie

Initialement, la chimiothérapie était réservée au traitement palliatif, en particulier des formes métastatiques. Aujourd'hui elle est très souvent utilisée dans des formes beaucoup moins avancées et de façon curative. La diminution du risque de récurrence et l'augmentation de la survie sont démontrés chez les patientes avec envahissement ganglionnaire et les chez certaines patientes sans envahissement ganglionnaire à haut risque de récurrence.

La tolérance et le contrôle des effets toxiques ont fait d'importants progrès, élargissant ainsi les indications de la chimiothérapie.

La chimiothérapie doit être conduite par des spécialistes disposant des moyens de traitements et de surveillance suffisants.

Les produits les plus utilisés sont schématiquement les suivants : les anthracyclines ; les taxanes ; les alkylants, en particulier le Cyclophosphamide ; les anti – métabolites, en particulier le 5 fluoro- uracile.

La chimiothérapie peut être adjuvante ; réservée qu'aux lésions invasives. Dans les cas suivants, son indication est consensuelle : lésions invasives de plus de 20 mm, SBR III, âge inférieur à 35 ans, récepteurs hormonaux négatifs, présence d'embolies tumorales lymphatiques et les lésions avec envahissement ganglionnaire.

La chimiothérapie peut être néoadjuvante, elle est indiquée en cas de poussée évolutive (pev) pour toutes les équipes. Dans les autres cas, l'objectif est de pouvoir réaliser un traitement conservateur chez des patientes présentant des lésions de plus de 30 mm qui pourraient conduire alors à une mastectomie d'emblée. La chimiothérapie peut être palliative, elle est indiquée en cas de métastase.

I.9.3. Radiothérapie

L'objectif principal de la radiothérapie est de réduire le risque de rechute tumorale mammaire et pariétale ou ganglionnaire locorégional. L'irradiation mammaire est rarement réalisée en pré opératoire où de manière exclusive à visée curative dans des formes localement avancées où lorsque le terrain contre indique un acte chirurgical. La radiothérapie du sein diminue le risque de récurrence locale de 60 % après

chirurgie conservatrice où après mastectomie. Dans les formes à haut risque de récurrence, cette action locorégionale de la radiothérapie se traduit par un bénéfice de survie à long terme :

Lorsque le sein est conservé, une dose de 45 gray à 50 gray en 4,5 à 5 semaines est proposée. Dans la plupart des cas, un complément d'irradiation (ou surimpression) est effectué dans la zone du lit tumoral, soit par radiothérapie externe soit par curiethérapie. L'irradiation des aires ganglionnaires dépend des informations du curage axillaire et de la localisation de la tumeur (irradiation de la chaîne mammaire interne en cas de tumeur mammaire interne ou centrale) axillaire, la chaîne mammaire interne, et les régions sus et sous claviculaires.

En situation métastatique, la radiothérapie est indiquée dans certaines situations :

- radiothérapie stéréotaxique (par gamma knife) d'une petite métastase cérébrale de taille ≤ 2 cm, complétée par Radiothérapie encéphalique totale ou encéphalique totale pour des métastases cérébrales multiples.
- Radiothérapie palliative de localisations métastatiques algiques (osseuses surtout) ou menaçantes sur le plan orthopédique.
- Radiothérapie décompressive en cas de compression médullaire par épidurite métastatique

1.9.4. Hormonothérapie

La place de l'hormonothérapie dans le cancer du sein (avec récepteurs hormonaux positifs) est particulièrement importante. L'étude des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone fait partie intégrante et systématique de l'examen de tous les cancers du sein. Schématiquement, on peut agir sur le cancer du sein par quatre voies :

- la suppression des sécrétions ovariennes est aujourd'hui rarement obtenue par chirurgie ou radiothérapie mais le plus souvent par utilisation d'agonistes de la LH-RH.

- les anti- œstrogènes : Tamoxifène, fulvestrant
- les inhibiteurs de l'aromatase : anastrozol, Letrozol, exemestane
- les progestatifs

La décision dépendra de l'état pré ou post – ménopause et de la présence de récepteurs en pré ménopause, le produit de référence est le Tamoxifène. En post ménopause, il s'agit des anti- aromatase.

I.9.5. Thérapie Ciblée

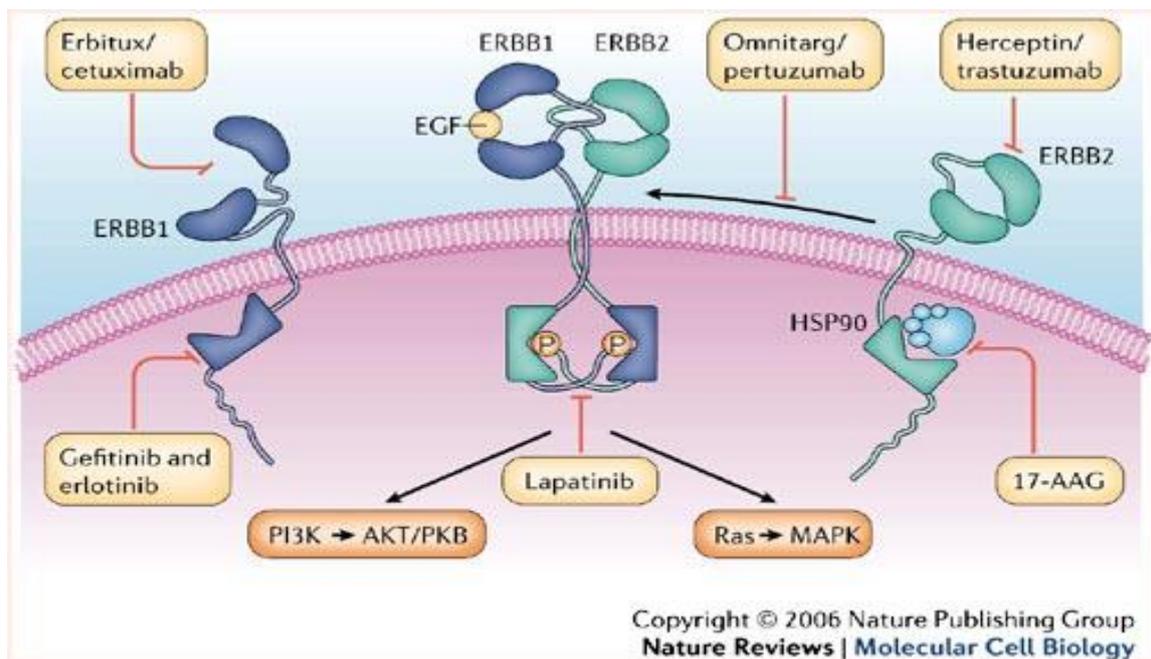


Figure 8 : différentes voie de signalisation de thérapie ciblée

a- le Trastuzumab (Herceptin®) :

Il est utilisé dans le traitement du cancer du sein avec surexpression de HER2.

Le Trastuzumab (Herceptin) est un anticorps monoclonal bloquant ce récepteur.

Il a d'abord été utilisé en situation palliative.

En adjuvant, le trastuzumab administré tous les 21 jours, pendant 12 mois, réduit de moitié le risque de rechute chez les patientes HER2 + et d'environ un tiers la mortalité.

b. Le Trastuzumab emtansine (T-DM1)

C'est un conjugué anticorps-médicament (antibody- drug conjugate ADC), est conçu pour inhiber la voie de signalisation de HER2 et délivrer l'agent chimiothérapeutique DM1 directement à l'intérieur des cellules cancéreuses HER2-positives. Le Trastuzumab emtansine offre à la fois les avantages potentiels du Trastuzumab et le mode unique de libération ciblée de l'agent chimiothérapeutique, ce qui devrait se traduire par une meilleure efficacité et moins d'effets indésirables. Utilisé en première ligne métastatique ou en cas d'échec au Trastuzumab (Herceptin®).

c. Pertuzumab

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

d. Bevacizumab

il est utilisé dans le traitement du cancer du sein métastatique en association

avec le paclitaxel, en première ligne métastatique. C'est un anticorps monoclonal anti VEGF qui se fixe électivement sur ce facteur de croissance et bloque ainsi la néo-angiogenèse. Associé au paclitaxel, ce traitement double le temps de réponse (temps jusqu'à progression de la maladie). En revanche, il n'ya pas d'augmentation du temps de survie.

e. Lapatinib

Il est donné en traitement oral. C'est un inhibiteur intra cellulaire de l'activité de tyrosine kinase des récepteurs HER2 et HER1 (EGFR). Chez les patientes surexprimant HER2, en progression tumoral sous trastuzumab et ayant déjà reçu des anthracyclines et des taxanes, l'association lapatinib-capecitabine double le temps de réponse par rapport à la capecitabine seule, sans bénéfice sur la survie globale.

I.9.6 Biphosphonates [30-199]

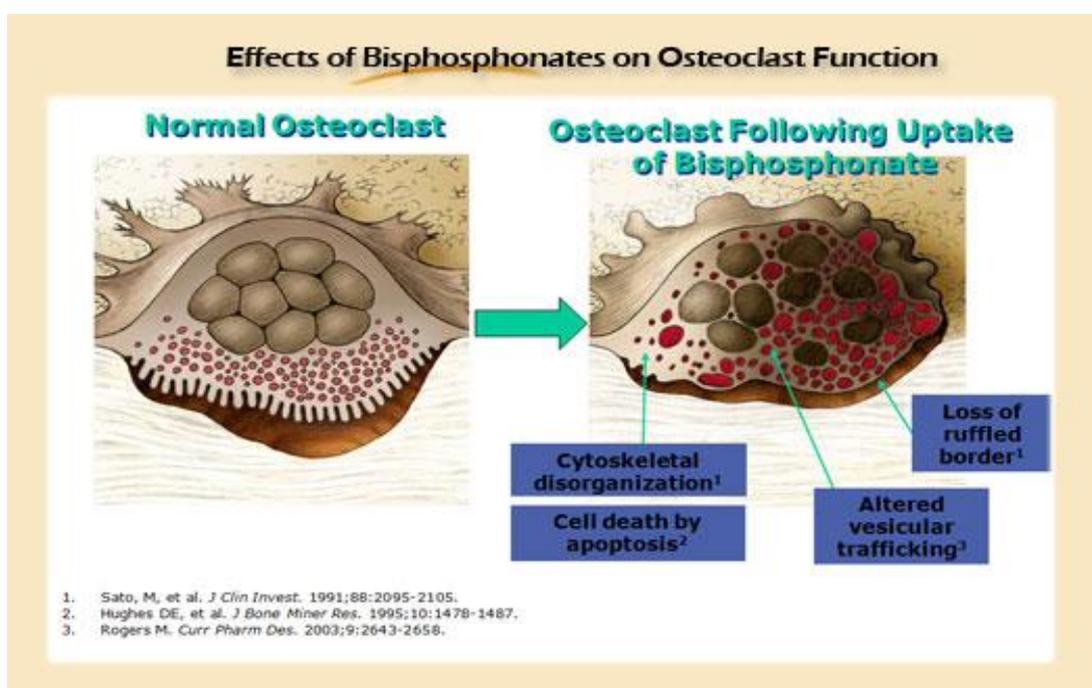


Figure 9 : effets des biphosphonates sur les ostéoclastes

- Historique et définition

Analogues des pyrophosphates, les premiers bisphosphonates apparaissent au XIX^{ème} siècle. Il s'agit de molécules synthétiques n'existant pas à l'état naturel, autrefois désignées, sous le nom de diphosphonates. Le premier bisphosphonate fut inventé en Allemagne en 1865. L'etidronate, premier bisphosphonate à connaître un usage thérapeutique chez l'Homme, fut synthétisé dès 1868. A cette époque, ces molécules étaient utilisées dans l'industrie comme inhibiteurs de corrosion, agents chélatants dans l'industrie textile, ou encore comme engrais. Elles trouvèrent également leur place dans

la pétrochimie, ou dans la composition de lessives. Leur pouvoir d'inhibition de la précipitation du carbonate de calcium, par chélation des ions calcium, plus fort que celui des polyphosphates, a également permis leur utilisation dans la prévention de la formation du tartre.

C'est ainsi que les bisphosphonates entrèrent dans la composition de certaines pâtes dentifrices. Ce n'est qu'à partir des années 60 que les bisphosphonates ont rejoint l'arsenal thérapeutique moderne. C'est en effet à cette époque que Fleisch s'intéressa à leur potentiel d'inhibition de la précipitation du phosphate de calcium, analogue à celui des pyrophosphates, et, par voie de conséquence, à leurs effets sur le métabolisme phosphocalcique. En cela, ils présentaient un net avantage sur les pyrophosphates : ils ne sont pas hydrolysés avant d'avoir atteint leur cible thérapeutique.

Dès les années 1970, les bisphosphonates ont connu de nombreuses applications cliniques dans les domaines de la chirurgie orthopédique, le traitement de la maladie osseuse de Paget, l'ostéogénèse imparfaite, l'ostéoporose. Puis, ils furent employés en cancérologie pour le traitement

des hypercalcémies malignes, des myélomes multiples et des métastases osseuses. Les biphosphonates font partie des médicaments les plus prescrits dans le monde.

-Structure

Les biphosphonates sont des analogues stables du pyrophosphate inorganique, un régulateur endogène de la minéralisation osseuse qui empêche les calcifications en se liant aux cristaux d'hydroxyapatite en formation. Ce pyrophosphate inorganique est normalement dégradé par les pyrophosphatases telles que la phosphatase alcaline notamment présente dans les os et les intestins. Il comprend deux groupements phosphates liés par des liaisons phosphoanhydres formant une structure P-O-P. Dans les molécules de biphosphonates, l'atome central d'oxygène du pyrophosphate

Inorganique est remplacé par un atome de carbone central. Ils sont donc caractérisés par deux groupements phosphonates liés par des liaisons phosphoéthers à un atome de carbone central (géminal) formant une structure P-C-P.



Figure 10 : Analogie structurelle entre le pyrophosphate et le biphosphonates

L'atome de carbone géminale peut former deux liaisons covalentes supplémentaires avec des atomes de carbone, d'oxygène, d'halogène, de soufre ou d'azote donnant lieu à un grand éventail de structures possibles, qui vont pouvoir modifier le profil pharmacologique des molécules. Les deux groupements liés au carbone géminale sont alors appelés R1 et R2. R1 concerne l'affinité pour l'os minéralisé. R2 détermine l'activité de la molécule.

- **Relation structure-activité**

- La structure P-C-P**

Contrairement à la nature instable des liaisons P-O-P, la structure P-C-P est stable à la chaleur, à la plupart des réactifs chimiques et hautement résistante à l'hydrolyse en conditions acides ou par des pyrophosphatases, notamment

Par la phosphatase alcaline. Les biphosphonates forment des complexes avec le calcium de la fraction osseuse.

Tout comme le pyrophosphate inorganique, ils forment une structure tridimensionnelle capable de chélater les ions métalliques divalents comme le calcium (Ca^{2+}), le magnésium (Mg^{2+}) et le fer (Fe^{2+}) par coordination d'un atome d'oxygène de chaque groupement phosphonate avec le cation divalent. Les analogues contenant un motif P-C-C-P ont une faible affinité pour le Ca^{2+} ⁵². Cette structure P-C-P semble aussi être essentielle pour le mécanisme d'action moléculaire anti-résorptif. En effet, les analogues contenant une structure P-C-C-P, P-N-P ou P-C-P-C-P sont inactifs dans les cultures cellulaires reflétant les puissances antirésorptive des biphosphonates.

- Le groupement phosphonate**

Les deux groupements phosphonates sont à la fois nécessaires pour le ciblage du tissu osseux et pour le mécanisme moléculaire de l'action antirésorptive. La

conversion d'un groupement hydroxyle (OH) en groupement méthyle (CH₃) sur l'un des groupements phosphate (pour former un phosphonophosphate) réduit l'affinité de celui-ci pour le minéral osseux ainsi que sa puissance antirésorptive. La même conversion sur les deux groupements phosphate, pour former un bisphosphonate, entraîne une perte complète de l'affinité osseuse ainsi qu'une incapacité à inhiber la résorption osseuse.

□ La chaîne latérale R1

L'affinité pour le calcium et donc pour le minéral osseux peut varier selon la nature de la chaîne latérale R1. La liaison à l'hydroxyapatite de l'os est augmentée lorsque le groupement R1 est un groupement hydroxyle (OH) ou un groupement amine primaire (NH₂). Ceci permet la formation d'une liaison capable de se lier au Ca²⁺ plus efficacement. Il semble que la chaîne

latérale R influence aussi la puissance antirésorptive des aminobisphosphonates. En effet, la substitution de l'hydroxyle en R1 par une amine primaire diminue ou abolit leur puissance bien que l'affinité pour le minéral osseux reste la même. Ceci indique que la chaîne latérale R1 est aussi importante pour l'activité biologique des aminobisphosphonates, et que des altérations de cette chaîne peuvent empêcher l'interaction de ces composés avec des protéines cibles. Le motif P-C-P, les groupements phosphate ainsi que le groupement hydroxyle en R1 confèrent une forte affinité au produit pour l'hydroxyapatite permettant un ciblage rapide et efficace des bisphosphonates aux surfaces minérales osseuses. Une fois le bisphosphonate localisé dans l'os, la stéréochimie combinée des groupements phosphate, de la chaîne latérale R1 (pour les aminobisphosphonates) et de la chaîne latérale R2 détermine l'activité biologique de la molécule et influence sa capacité à interagir avec des cibles moléculaires spécifiques.

□ La chaîne latérale R2

Une fois le bisphosphonate localisé à l'intérieur de l'os, la structure et la conformation tridimensionnelle de la chaîne latérale R2 deviennent le déterminant critique de la puissance antirésorptive et de l'activité biologique des bisphosphonates. Les bisphosphonates contenant un groupement amine primaire sur le domaine R2 sont plus puissants que les bisphosphonates portant des groupements non aminés. Les composés qui contiennent un atome d'azote tertiaire dans la chaîne latérale R2 tels que l'ibandronate sont des inhibiteurs encore plus puissants de la résorption osseuse. Ainsi, l'ajout d'un groupement méthyle et d'un groupement pentyle sur l'amine primaire du Pamidronate pour former l'ibandronate augmente la puissance antirésorptive d'environ cinquante fois. Enfin, les bisphosphonates les plus puissants sont ceux contenant un atome d'azote dans un hétérocycle au niveau de la chaîne latérale R2 tels que le risédronate ou l'acide zolédronique (AZ).

La position de l'azote tertiaire à l'intérieur de l'hétérocycle influence la puissance antirésorptive, tout comme la longueur de la chaîne séparant soit le groupement hétérocyclique soit le groupement aminoalkyle du carbone géminale. La longueur optimale de la chaîne aminoalkyle dans le cas d'une amine primaire semble être en C4 en incluant l'atome de carbone géminale, comme dans le cas de l'alendronate. La puissance antirésorptive du risédronate est réduite 3000 fois si on ajoute un groupement CH₂ supplémentaire dans la chaîne latérale R2.

- Classification

Les bisphosphonates sont classés en générations, en fonction du radical R2, étudié précédemment. Ainsi distingue-t-on deux classes de bisphosphonates:

□ Les biphosphonates non aminés, de 1ère génération, encore appelés « biphosphonates simples » ou « non amino-biphosphonates ». Ils ne contiennent pas d'atome d'azote. Le radical R2 est constitué par un atome d'hydrogène, de chlore ou un groupement CH3. Le clodronate, l'etidronate et le tiludronate sont des biphosphonates non aminés.

□ Les biphosphonates aminés, de seconde génération, appelés amino-biphosphonates, contenant un atome d'azote. L'atome d'azote peut appartenir à une amine primaire, groupement alkyl, comme l'alendronate ou le pamidronate, à une amine secondaire, comme l'ibandronate, ou une amine tertiaire incluse dans une structure hétérocyclique, tel que le risédronate et le Zolédronate. Le pouvoir de la molécule est beaucoup plus important lorsque l'azote est fixé sur un cycle. Depuis peu, la littérature nous propose une autre classification en fonction de la chaîne latérale :

- La première génération possède des chaînes latérales alkyles: le clodronate, l'etidronate et le tiludronate.

- la seconde génération comprend les amino-biphosphonates avec une chaîne latérale amino-terminale : le pamidronate et l'alendronate.

-la troisième génération possède une chaîne latérale cyclique: zolédronate, le risédronate et l'ibandronate

-. LES DIFFÉRENTES FORMES MOLÉCULAIRES

La Dénomination Commune Internationale (DCI) des biphosphonates se présente sous la forme "acide-dronique" mais, à l'exception de l'acide zolédronique, les biphosphonates sont commercialisés sous forme de sels et sont donc couramment désignés par le nom du sel correspondant c'est-à-dire avec le suffixe "-dronate"

<u>Bisphosphonates de deuxième génération :</u>				
Pamidronate	Arédia®	OH	CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	100
Alendronate	Fosamax® Fosavance®	OH	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	1000
<u>Bisphosphonates de troisième génération :</u>				
Risédrionate	Actonel®	OH	CH ₂ -C ₅ H ₄ -N	5000
Ibandronate	Bondronat® Bonviva®	OH	CH ₂ -CH ₂ -N-C ₅ H ₁₁	10000
Zolédronate	Zometa® Aclasta®	OH	CH ₂ -C ₃ H ₃ N ₂	20000

Figure 11 : différentes formes moléculaires des biphosphonates

- L'étidronate (Didronel®)

Il s'agit du premier bisphosphonate introduit sur le marché dans les années 80. Il est encore disponible, mais a été pratiquement abandonné, car il a le plus faible niveau de preuve d'efficacité.

- Le clodronate (Clastoban®)

□ Indications : Il est utilisé dans le traitement des hypercalcémies malignes en relais de la Forme injectable. On le prescrit aussi comme traitement palliatif des ostéolyses d'origine maligne avec ou sans hypercalcémie, en complément du traitement spécifique de la tumeur.

□ Posologie : Elle est de 300 mg par jour en perfusion intraveineuse pour les Hypercalcémies malignes

□ Propriétés spécifiques : Il n'y a pas de biotransformation, sa fixation sur le tissu osseux va de 20 à 50%.

- Le tiludronate (Skelid®) : Sa puissance est équivalente à celle du clodronate
- Le pamidronate (Aredia®)

□ Indications : Introduit au début des années 90, ce bisphosphonate a été le premier à être utilisé pour inhiber les résorptions osseuses. Mais il est aussi prescrit lors d'hypercalcémie maligne sévère et dans le traitement palliatif des métastases osseuses dans le cadre du cancer du sein.

□ Posologie :

Elle est de 15 à 90 mg tous les mois en perfusion intraveineuse lente sur 2 à 24 heures selon le taux de calcium dans les hypercalcémies malignes, de 90 mg tous les mois en perfusion intraveineuse dans les myélomes et les ostéolyses malignes et de 120 à 180 mg deux à trois jours consécutifs, en perfusion intraveineuse dans le cadre de la maladie de Paget.

□ Propriétés spécifiques :

Il n'y a pas de biotransformation, sa fixation sur le tissu osseux va de 20 à 50%. Le pamidronate est capable d'inhiber la résorption osseuse sans intervenir sur la formation ou la minéralisation de l'os.

- L'ibandronate (Bondronat®, Bonviva®)

L'ibandronate est 10000 fois plus puissant que l'étidronate. En prise orale mensuelle de 150 mg ou en administration intraveineuse directe lente (20 à 30 secondes) de 3 mg tous les 3 mois, est indiqué dans la prévention des fractures vertébrales uniquement

□ Indications : Il peut être, contrairement aux autres, administré en dose unique sous forme orale pour le traitement de l'ostéoporose mais aussi en dose quotidienne intraveineuse pour les hypercalcémies malignes.

□ Posologie : L'ibandronate est indiqué dans la prévention des fractures vertébrales en prise orale mensuelle de 150 mg ou en administration intraveineuse directe lente (20 à 30 secondes) de 3 mg tous les 3 mois; dans le traitement des hypercalcémies malignes, administré par voie intraveineuse (2 à 4 mg); dans le traitement de l'ostéoporose ménopausique en une prise orale de 50 mg/mois.

□ Propriétés : Il possède une demi-vie osseuse de plus de 10 ans et inhibe de manière importante la résorption osseuse par inhibition de l'activité des ostéoclastes. L'ibandronate permet un gain de masse osseuse, sans effet inhibiteur sur la minéralisation osseuse.

- Le Zolédronate (Zometa®)

□ Indications : Ses indications sont le traitement de l'hypercalcémie induite par les tumeurs notamment dans le cancer de la prostate, du sein et du poumon, la prévention des complications osseuses chez les patients atteints d'une pathologie maligne et la maladie de Paget. L'acide zolédronique, administré sous forme d'une perfusion rapide (15 à 20 minutes) chaque année, prévient les fractures vertébrales et non vertébrales, y compris de la hanche

- Posologie : Le Zolédronate doit être injecté à raison de 4 mg en intraveineuse lente de 15 minutes, à raison d'une injection toutes les 4 semaines.
- Propriétés : Le Zolédronate est un bisphosphonate ayant un potentiel d'action sur la résorption osseuse très important. Administré par voie intraveineuse, à la plus forte affinité de liaison à l'hydroxyapatite.

• PHARMACOCINÉTIQUE

Les biphosphonates sont absorbés, accumulés et excrétés du corps tout en restant inaltérés. En effet, le pont P-C-P est stable à haute température et face à de nombreux agents chimiques. Il est résistant à une hydrolyse enzymatique

Les biphosphonates peuvent être administrés par:

- voie orale, ou voie intraveineuse pour les affections malignes, (hypercalcémie maligne...)

- Absorption intestinale

Les biphosphonates administrés par voie orale sont peu absorbés. Leur biodisponibilité varie de 1 à 5 %. L'absorption intestinale est faible. En effet, les charges négatives des phosphonates limitent leur diffusion à travers les membranes lipophiles. D'autre part, l'absorption, qui se fait par diffusion passive par voie paracellulaire, est limitée par les aliments notamment s'ils contiennent du calcium. De ce fait, les biphosphonates oraux doivent être administrés à jeun, à distance des repas, avec de l'eau (pauvre en calcium) et non pas des produits laitiers. L'administration par voie intraveineuse assure une meilleure biodisponibilité (40 à 61%).

- Demi-vie plasmatique

La demi-vie plasmatique est courte, de l'ordre de quelques heures. Par contre leur demi-vie osseuse dure plusieurs années. L'élimination se fait par voie rénale. 20 à 80 % des biphosphonates absorbés se dirige vers l'os. Environ 50 % sont stockés dans le tissu osseux; ce pourcentage varie légèrement en fonction du sexe, de l'âge, de la dose administrée et de la nature du composant.

- Elimination

La molécule est éliminée du plasma en 6 heures. L'élimination se fait par les urines, par un double mécanisme: filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Chez les patients insuffisants rénaux, il est donc nécessaire d'adapter les posologies pour éviter une accumulation et une toxicité.

- Effets indésirables des biphosphonates

Ils sont plus ou moins réversibles après l'arrêt du traitement:

- oculaire: uvéite, conjonctivite
- gastro-intestinaux: nausées, anorexies
- céphalées, vertiges
- douleurs ostéoarticulaires ou musculaires
- hypocalcémies transitoires, ostéomalacie
- leucopénies, anémie, thrombocytopénie
- réveil d'infections virales, herpès, zona
- Ostéonécrose des maxillaires.

- **PHARMACODYNAMIE**

Les cibles cellulaires et moléculaires des biphosphonates sont multiples. L'action pharmacologique qui en résulte est une inhibition de la résorption osseuse. Le mécanisme est complexe

- Action des biphosphonates au niveau tissulaire

Les biphosphonates sont absorbés au niveau du tube digestif et relargués au niveau de l'os dans l'espace intercellulaire. Suite à leur administration, ils se lient fermement à l'hydroxyapatite des surfaces osseuses, provoquant une phase de clairance initiale rapide du plasma (phase de distribution et d'élimination précoce) et leur accumulation dans le compartiment profond que représente l'os. Ces propriétés leur confèrent un très grand volume de distribution.

Les biphosphonates se lient préférentiellement aux sites où le minéral osseux est bien exposé, soit plutôt dans l'os trabéculaire que dans l'os cortical, ainsi qu'aux sites en cours de résorption. Ils en sont progressivement libérés lors de la dégradation de la matrice minérale osseuse par les ostéoclastes actifs, sur lesquels ils exercent leur action inhibitrice. Entretemps, ils peuvent également être séquestrés sous de l'os nouvellement formé, et rester ainsi stockés sous forme latente dans l'os pendant des années, ce qui leur confère une très longue demi-vie, comparable à celle des minéraux osseux. D'autre part, les biphosphonates, ayant une affinité importante pour le phosphate de calcium, bloquent la croissance et la dissolution du cristal. Cette affinité particulière leur confère une sélectivité particulière pour le tissu osseux. La capacité des biphosphonates à bloquer la croissance du cristal, permet à certains d'empêcher la minéralisation de tissus normalement calcifiés tels que l'os.

- Action des bisphosphonate au niveau cellulaire

- Action sur l'ostéoclaste

- Internalisation des molécules dans l'ostéoclaste

L'ostéoclaste est la cellule cible. L'ostéoclaste est une cellule à forte activité métabolique. L'acidification du milieu, grâce aux pompes ATPases et au relargage d'enzymes lysosomales, ainsi que l'adhérence de l'ostéoclaste à l'os, sont des étapes clés de la résorption. Au moment de la résorption osseuse, la pompe à protons de la bordure en brosse acidifie le milieu. Ce milieu acide attire les molécules de bisphosphonates, qui sont internalisées dans la cellule par endocytose. Les bisphosphonates ont un effet cytotoxique direct sur l'ostéoclaste en entraînant l'apoptose de la cellule, mais peuvent aussi avoir des effets indirects. L'injection d'alendronate chez des rats montre que celui-ci n'est pas incorporé de manière uniforme à la surface du minéral osseux. L'alendronate se retrouve essentiellement sous les ostéoclastes au niveau des lacunes de résorption.

Lors de la résorption osseuse, in vivo, les ostéoclastes internalisent les molécules d'alendronate par un processus de pinocytose ou de phagocytose. On observe alors une disparition de la bordure plissée des ostéoclastes qui sont en train de résorber l'os¹². En revanche, les bisphosphonates n'ont aucun effet sur les ostéoclastes lorsque l'activité ostéoclastique est préalablement inhibée par la calcitonine, ce qui indique que les bisphosphonates doivent être internalisés par les ostéoclastes pour être actifs.

- Action des bisphosphonate en fonction de la concentration

A faible concentration, ces molécules ne déclenchent pas l'apoptose, mais empêchent l'ostéoclaste de résorber l'os. En effet, ils peuvent faire subir à la

cellule des changements morphologiques irréversibles (désorganisation du cytosquelette d'actine, perturbation du trafic vésiculaire et de la bordure en brosse...). D'autre part, les biphosphonates à faible concentration ont une action sur les ostéoclastes en formation. Par exemple, à une concentration inférieure à $10^{-6}M$, le pamidronate empêche le recrutement, la différenciation et la fusion des précurseurs ostéoclastique. Par ailleurs, tous les biphosphonates à faible concentration n'agissent que sur le précurseur ostéoclastique lié à l'os. Lorsque la concentration en biphosphonates augmente, le pamidronate, l'etidronate et le clodronate affectent les ostéoclastes matures. Certains auteurs ont également constaté que les effets de certains biphosphonates, en particulier les aminobiphosphonates, peuvent aller dans des directions opposées avec le même principe actif à des concentrations différentes. En effet, l'administration de fortes doses d'aminobiphosphonates pourrait entraîner une augmentation de l'inflammation en stimulant localement la libération des cytokines pro-inflammatoires Interleukine- 1β et Interleukine-6.

□ Action au cours de l'ostéoclastogénèse

Les précurseurs ostéoclastique mononuclées présents dans la moelle osseuse se différencient en ostéoclastes matures plurinuclées à la surface de l'os. Il a été montré in vitro que certains biphosphonates, tels que le clodronate, le pamidronate ou l'alendronate, inhibent le recrutement et la différenciation des précurseurs ostéoblastiques présents dans la moelle osseuse. Cette inhibition de l'ostéoclastogénèse serait toutefois indirecte. Les modèles in vitro d'ostéoclastogénèse montrent qu'il est nécessaire de cultiver les précurseurs ostéoblastiques en présence d'ostéoblastes, ou de cellules stromales pour observer une inhibition de l'ostéoclastogénèse par les biphosphonates. Il est donc vraisemblable que les biphosphonates agissent sur l'ostéoclastogénèse par l'intermédiaire des cellules de la lignée ostéoblastiques.

- Action sur l'ostéoblaste

□ Internalisation des molécules dans l'ostéoclaste

Les biphosphonates agissent également sur les ostéoblastes. En activant ces derniers, les biphosphonates augmenteraient la minéralisation et réduiraient parallèlement le remodelage osseux. En effet, le prétraitement des ostéoblastes de rats par des biphosphonates (clodronate et ibandronate) inhibe in vitro la résorption osseuse lorsque ces cellules sont ensuite Co-cultivées avec des ostéoclastes [144]. Une inhibition de la résorption osseuse est également observée lorsque le milieu conditionné provenant des ostéoblastes traités avec les biphosphonates est mis au contact des ostéoclastes. Les auteurs de ce travail suggèrent que les biphosphonates stimulent la sécrétion par les ostéoblastes d'un facteur soluble inhibiteur de la résorption osseuse ou, au contraire, diminuant la sécrétion d'un facteur de stimulation de la résorption osseuse. Ce facteur aurait une action sur les précurseurs ostéoblastiques et empêcherait la formation d'ostéoclastes matures.

D'autres travaux ont montré que des biphosphonates (étidronate et alendronate) inhibent la sécrétion de prostaglandines et d'interleukine 4 par les ostéoblastes, deux facteurs connus pour leur capacité à stimuler l'activité ostéoblastiques.

• Action des biphosphonates au niveau moléculaire

-Différentes cibles intracellulaires :

□ Les biphosphonates, tels que l'étidronate, le clodronate, le pamidronate et l'alendronate, inhibent la sécrétion par les ostéoclastes de protons nécessaires à l'acidification du milieu extracellulaire entraînant la dissolution du minéral osseux, par inactivation de la pompe à protons ATPase-dépendante située au niveau de la bordure plissée des ostéoclastes.

- la formation de l'anneau d'actine, nécessaire à la polarisation des ostéoclastes et à leur attachement à la matrice osseuse, est également inhibée par les biphosphonates.

- Les biphosphonates induisent l'apoptose des ostéoclastes, que ce soit in vitro ou in vivo. Les mécanismes d'induction de l'apoptose dans les ostéoclastes diffèrent selon la structure des biphosphonates.

- les non-aminobisphosphonates: ils se substituent aux groupements phosphate de l'ATP pour former un analogue toxique [l'adenosine 5'-(β,γ dichlorométhylène) triphosphate] pour les cellules.

- Les aminobisphosphonates: ils agissent sur la voie du mévalonate en inhibant la géranylation des protéines, telles que Ras, Rho et Rac, qui sont impliquées dans les processus de signalisation cellulaire, et en entraînant une accumulation de l'isopentenyl pyrophosphate.

- Les non aminobisphosphonates

Le clodronate, l'etidronate et les autres biphosphonates dont la structure chimique ressemble à celle du pyrophosphate et dont la chaîne latérale R2 ne possède pas d'atome d'azote font partie des analogues toxiques de l'ATP, qui ne peuvent pas être hydrolysés et ne sont donc pas utilisables pour le métabolisme. L'enzyme clé qui détermine l'appartenance de biphosphonates aux analogues toxiques de l'ATP (en substituant un groupement pyrophosphorique) est une aminoacyl transférase de classe IIc. Cette substitution aboutit d'une part, à l'accumulation dans la cellule d'analogues de l'ATP qui ne peuvent pas être utilisés et dont l'effet est potentiellement toxique et, d'autre part, à une réduction de la quantité d'ATP

disponible et donc à l'inhibition de la synthèse protéique et des autres réactions ATP dépendantes, conduisant finalement à la mort de la cellule. Les biphosphonates qui possèdent ce mécanisme d'action ont de courtes chaînes latérales R1 et R2 et une action antirésorptive moins marquée que celle des autres biphosphonates

- Les aminobisphosphonates

Les biphosphonates de seconde et troisième génération ont une action indirecte sur l'ostéoclaste par deux mécanismes différents. Ils provoquent d'une part l'inhibition de la voie de synthèse du mévalonate et d'autre part l'apoptose de l'ostéoclaste par accumulation de l'isopentényl pyrophosphate. Ces composés ne sont pas métabolisés par l'aminocyl transférase en raison de la conformation stérique de la chaîne latérale qui est trop volumineuse pour se fixer sur le site actif de l'enzyme

□ Inhibition de la voie de synthèse du mévalonate

Les biphosphonates inhibent la farnésyl diphosphate synthase, une enzyme clé de la voie de synthèse des mévalonates, composé intermédiaire de la synthèse du cholestérol qui est transformé en lipides isoprénoïdes (isopentényl pyrophosphate, farnésyl pyrophosphate, géranyl-géranyl pyrophosphate).

Le blocage de cette voie empêche donc la formation du farnésyl pyrophosphate (FPP) et du geranyl geranyl pyrophosphate (GGPP), indispensables à la prénylation de certaines protéines, notamment des enzymes de liaison de la guanosin triphosphate (GTP) (GTPase) (Rho,Rab,Ras,Rac), jouant un rôle essentiel dans la fonction ostéoclastique. La prénylation est le couplage des acides gras farnésyl en

C15, et géranyl-géranyl en C20 à des protéines sur un acide aminé cystéine. Elle permet la fixation d'une protéine sur la face interne de la membrane plasmique cellulaire.

Elle fait intervenir l'enzyme farnesyl protéine transférase. Les GTPases sont d'importantes protéines de signalisation qui régulent un vaste éventail de processus cellulaires indispensables à la fonction des ostéoclastes. Les modifications post-traductionnelles des GTPases, comme la prénylation, sont essentielles à leur localisation dans la membrane cellulaire et à leur fonction biologique.

L'inhibition de la prénylation provoque des altérations importantes de la morphologie cellulaire, de la prolifération et de la transmission des signaux, aboutissant finalement à la mort cellulaire par apoptose. In vitro, les capacités d'inhibition de la farnesyl- diphosphonate synthase dépendent du biphosphonates : l'acide zolédronique est beaucoup plus puissant que le risédronate, lui-même plus actif que l'alendronate, lui-même plus efficace que le pamidronate. Cette puissance est d'ailleurs le reflet direct des propriétés anti-résorptives des différents aminobisphosphonates. Certains biphosphonates (l'ibandronate par exemple) agissent également en inhibant la formation du squalène, ce qui a pour résultat d'empêcher le métabolisme du cholestérol.

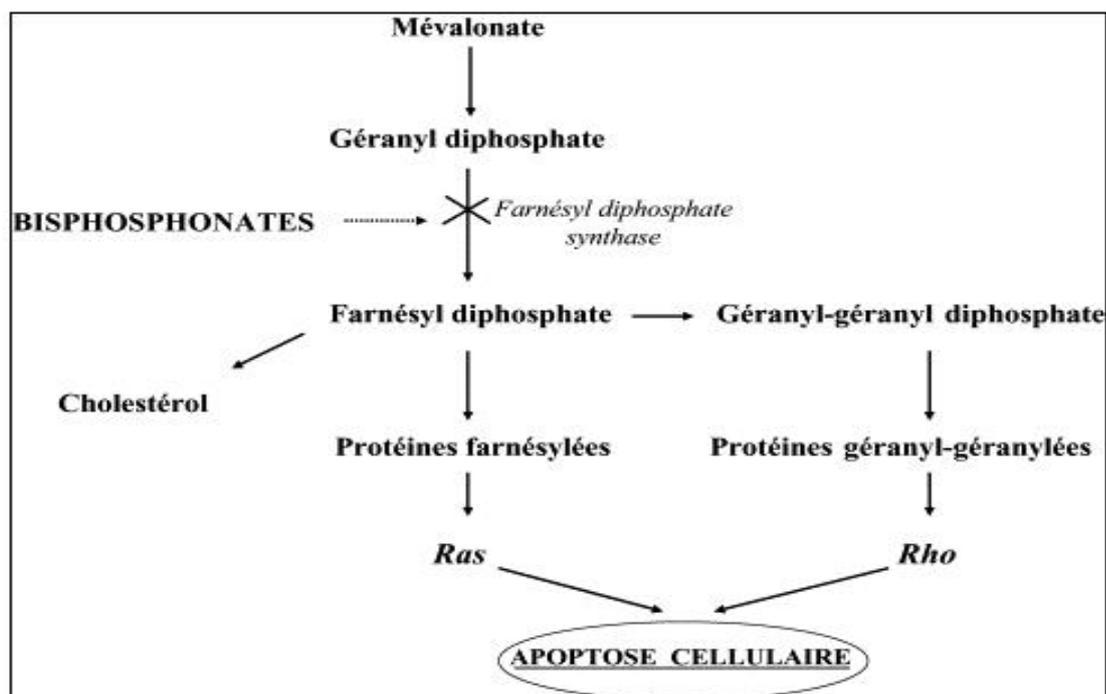


Figure 12 : Effet des bisphosphonates aminés sur le métabolisme du mévalonate et la formation des lipides isoprénoïdes.

- Apoptose de l'ostéoclaste par accumulation de l'isopentenyl pyrophosphate

L'inhibition de la farnésyldiphosphate synthase entraîne également une accumulation d'isopentenyl pyrophosphate qui, en se combinant avec un AMP, formerait un nouvel analogue d'ATP intracellulaire. Cet analogue d'ATP, comme dans le cas des non aminobisphosphonates, provoquerait l'apoptose de la cellule ostéoclastique, par inhibition de l'ADP/ATP translocase mitochondriale.

• PROPRIÉTÉS

- Propriété antirésorptive

C'est la propriété principale des bisphosphonates. Ces molécules sont de puissants inhibiteurs de la fonction ostéoclastique. Ils réduisent le

remodelage osseux en se liant fortement à l'os. Ils ne sont pas métabolisés et restent accumulés dans l'os, jusqu'à ce que la zone dans laquelle ils sont emprisonnés, soit de nouveau dégradée. Les non aminobisphosphonates sont métabolisés par l'ostéoclaste en un analogue cytotoxique de l'ATP. Ceci provoque l'apoptose directe de la cellule. Les aminobisphosphonates sont beaucoup plus puissants. Ils agissent en provoquant l'apoptose de l'ostéoclaste en inhibant d'une part la voie de synthèse du mévalonate et d'autre part par accumulation de l'isopentenyl pyrophosphate

-Propriété antiangiogénique

L'angiogenèse correspond à la formation de nouveaux vaisseaux dans les processus de réparation ou de croissance. Les biphosphonates possédant un groupement amine auraient cette propriété d'être antiangiogénique, ce qui participerait à la diminution de la vascularisation. Ils diminueraient la prolifération des cellules endothéliales, augmenteraient leur apoptose, diminueraient la formation des capillaires ainsi que le taux circulant de V.E.G.F. (Vascular Endothelial Growth Factor).

Les ostéonécroses seraient donc très certainement d'origine ischémique. L'acide zolédronique (AZ) et l'ibandronate auraient la capacité d'inhiber l'angiogenèse ou la néo vascularisation, processus nécessaire à la croissance tumorale et à la dissémination métastatique. Cette action antiangiogénique associée à une perturbation du remodelage osseux serait responsable d'une ischémie chronique qui fragiliserait l'os, présentant ainsi des micro-altérations de ses propriétés biomécaniques. L'effet antiangiogénique pourrait être comparé à l'effet de la radiothérapie qui altère le métabolisme osseux avec une hypo vascularisation, une hypocellularité et une hypoxie.

- Propriété antitumorale [200 -265]

Les biphosphonates ont une action antitumorale propre. On les utilise en oncologie pour le traitement des tumeurs osseuses d'origine hématologique ou métastatique qui s'accompagnent d'une ostéolyse.

Les aminobisphosphonates auraient cette propriété antitumorale en diminuant l'adhésion des cellules tumorales à la matrice osseuse, en diminuant la prolifération des cellules tumorales et en augmentant l'apoptose de celles-ci. De plus, Van der Pluijm et al., en 1995, ont démontré que les biphosphonates avaient un effet antitumoral direct sur les néoplasies malignes.

- Propriété d'inhibition de la calcification des tissus mous

Les biphosphonates ont une propriété régulatrice sur le métabolisme du calcium endogène ce qui leur permet de prévenir les calcifications ectopiques. Ces calcifications extra osseuses sont prévenues aussi par l'effet des biphosphonates sur le cholestérol, l'élastine et le collagène des parois artérielles. En effet en empêchant l'accumulation des lipoprotéines dans les macrophages, qui représente la première phase du processus d'athérosclérose, les biphosphonates ont un effet bénéfique dans les calcifications artérielles. Ils ont récemment été utilisés dans le traitement des calcifications intracérébrales

Propriété anti-inflammatoire

Certains biphosphonates possèderaient aussi des propriétés anti-inflammatoires, ceci en inhibant certaines cytokines. En effet, l'administration de biphosphonates au long cours conduit à des effets anti-inflammatoires. Tout comme les ostéoclastes, les macrophages sont sensibles aux biphosphonates, reflétant l'origine commune de ces deux populations cellulaires. Ce fait est important, puisque les monocytes-macrophages

jouent un rôle régulateur, à la fois local et systémique, sur les processus inflammatoires, par l'intermédiaire de cytokines. En effet, les biphosphonates non aminés, dont la structure chimique est plus proche de celle du pyrophosphate, comme l'étidronate et le clodronate, sont des analogues toxiques de l'ATP et ne peuvent pas être hydrolysés par la pyrophosphatase. In vitro, l'analogue toxique dérivé du clodronate est l'AppcCl2p, qui diminue la production par les macrophages de TNF-alpha, d'IL1-alpha et de NO et qui induit l'apoptose de lignées cellulaires dérivées de monocytes-macrophages in vitro et in vivo. Ces effets s'expliquent en partie par l'inhibition de la liaison du facteur de transcription nucléaire NFKappaB à l'ADN macrophagique.

Propriété sur le système immunitaire

Certains BPs ont une action démontrée sur le système immunitaire. L'ibandronate a pour effet d'augmenter la quantité de lymphocytes de façon modérée, Tandis que le pamidronate diminue le nombre de lymphocytes circulants (en particulier les CD4+, CD8+ et NK) et stimule la production de cytokines par les cellules immunocompétentes comme les macrophages. Une étude parue en 2009 suggère que le Zolédronate pourrait avoir comme effet de rétablir une immunocompétence efficace chez des patients affectés par le VIH. De plus, l'étude HORIZON-PFT montre une moindre exposition aux maladies infectieuses des patients traités par ce BP.

-AUTRE THERAPIE ANTIOSTEOCLASTIQUE

DENOZUMAB (XGEVA®): dans le traitement des métastases osseuses

L'ostéolyse tumorale est due à une stimulation considérable de la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes sous l'effet de produits de sécrétion des cellules tumorales. Les cellules tumorales augmentent l'expression et la sécrétion du RANKL par les cellules de la lignée ostéoblastiques et les

Ostéocytes. Le RANKL augmente la formation, l'activité et la survie des ostéoclastes, tandis que les produits de résorption de la trame osseuse vont stimuler la croissance des cellules tumorales et leur sécrétion de facteurs ostéolytiques, engendrant un « cercle vicieux » impliquant les cellules tumorales, les cellules osseuses et la trame osseuse. Le denosumab est un anticorps monoclonal humain anti-RANKL. En neutralisant RANKL, le denosumab interrompt le « cercle vicieux » de l'ostéolyse tumorale. Le denosumab inhibe tant la formation que l'activité des ostéoclastes, ce qui aboutit à une inhibition de la résorption osseuse.

- **INDICATIONS DES BIPHOSPHONATE (BPs) DANS LE CANCER DU SEIN**

Les biphosphonates ont deux indications dans la maladie métastatique osseuse :

- le traitement de l'hypercalcémie maligne.
- le traitement palliatif de l'ostéolyse maligne, avec ou sans hypercalcémie, en complément du traitement spécifique de la tumeur primitive.

Ils ont permis de contrôler 80% des hypercalcémies paranéoplasiques. Le clodronate a rapidement été supplanté par le pamidronate puis le Zolédronate qui est actuellement le traitement de référence des hypercalcémies.

Par ailleurs, l'effet antalgique des biphosphonates est constaté dans 50% des cas dès la deuxième perfusion. De nombreuses études prospectives contrôlées contre placebo ont démontré l'efficacité des biphosphonates à réduire les événements osseux. Ces derniers se définissent par la survenue d'une fracture, un tassement vertébral, une hypercalcémie, une compression

médullaire, et pour certains auteurs une accentuation de la douleur. Leur incidence peut atteindre 30% des patients porteurs de métastases osseuse.

Dans le cancer du sein, l'ASCO (American society of Clinical oncology) recommande une injection de pamidronate (90 mg/2 h) ou de Zolédronate (4 mg/15 min) ou du denosumab (120 mg /SC) toutes les 3 ou 4 semaines chez les patients ayant des lésions osseuses mises en évidence sur les radiographies standards, la scintigraphie, le scanner ou l'IRM.

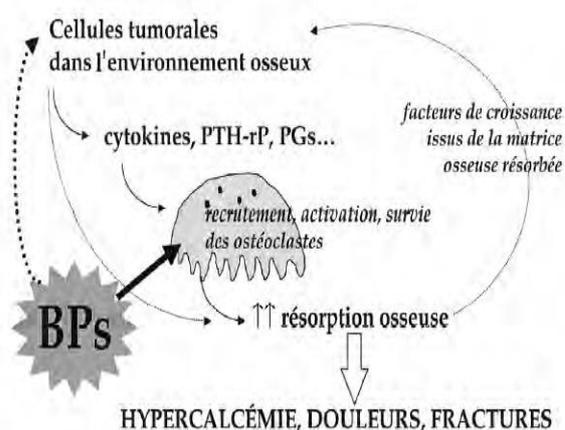


Figure 2. Schéma indiquant les interactions entre l'os et les cellules tumorales. Les médiateurs sécrétés dans l'environnement osseux par les cellules tumorales (cytokines...) activent les ostéoclastes et augmentent la résorption osseuse. Il en résulte d'une part une série de symptômes dus à la fragilisation osseuse, d'autre part une libération locale de facteurs de croissance matriciels qui stimulent la prolifération des cellules tumorales, entretenant un véritable cercle vicieux. Le traitement par bisphosphonate a une action puissante et validée d'inhibition de l'action des ostéoclastes et diminue par conséquent la résorption. Les bisphosphonates pourraient également agir directement sur les cellules tumorales en diminuant leur survie.

Figure13 : interaction entre l'os et les cellules tumorales

CHAPITRE II

Implication Thérapeutique de l'Acide Zoledronique dans le cancer du Sein Localement Avancée

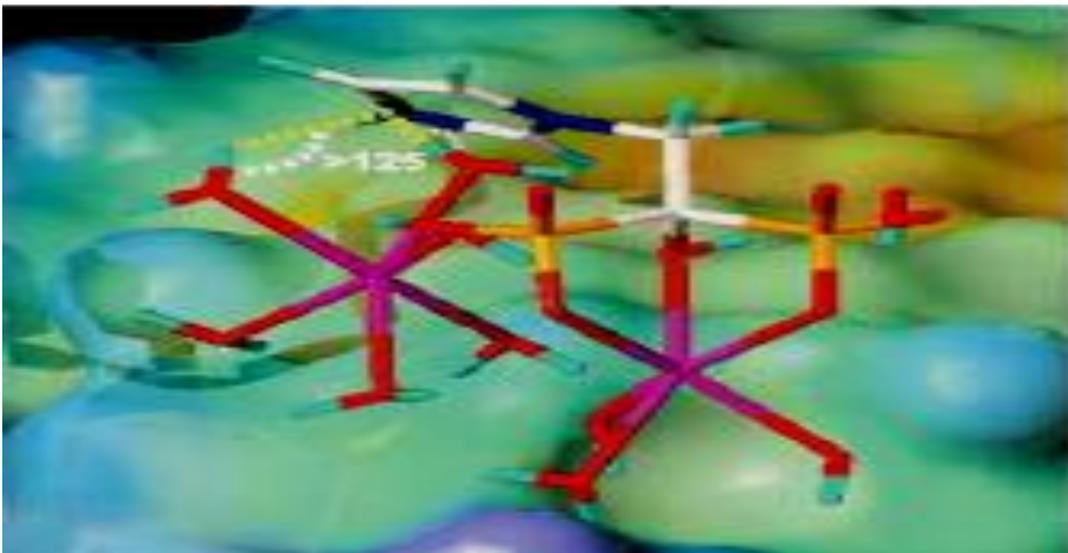


Figure14 : structure chimique de l'acide zolédronique

II.1. INTRODUCTION

La chimiothérapie néoadjuvante (CNA) est l'approche standard pour traiter les femmes avec cancer du sein localement avancé et inflammatoire, et est maintenant utilisé pour améliorer les options chirurgicales disponibles (Tumorectomie, oncoplastie), et en même temps elle permet l'évaluation in vivo de chimiosensibilité. [25-265]

La réponse pathologique complète (PCR) après (CNA) a été démontrée par plusieurs chercheurs comme un marqueur pronostic, et permet d'améliorer les résultats à long terme, peut-être en raison de l'irradiation des micro métastases résiduelles. Malheureusement, La (CNT) utilisant les schémas thérapeutiques classiques anthracyclines et / ou à base de taxanes avec un taux de PCR seulement de 8% à 31%. Les données clinique et préclinique suggèrent que l'acide zolédronique a un effet antitumorale qui peut être associée à la chimiothérapie néoadjuvante induisant un phénomène d'apoptose, et d'inhibition de l'adhérence, de la migration ainsi que de la prolifération tumorale grâce à un effet synergique avec la chimiothérapie. Cette association est idéale pour mieux comprendre les mécanismes anti tumoraux biologiques, elle aide aussi à bien définir les facteurs prédictifs de réponse au traitement.

II.2. ACIDE ZOLEDRONIQUE (AZ)

II.2.1. Justification préclinique pour les effets potentiels de l'Acide zolédronique

II.2.2. Activité antitumorale de l'acide Zoledronique dans des modèles expérimentaux de tumorigenèse et de formation de métastase

L'acide zolédronique (**AZ**) agit directement sur les cellules tumorales en bloquant l'activité de la FPPS, ce qui conduit à un blocage de la prénylation des petites protéines G (Ras, Rho) et à l'accumulation dans les cellules d'IPPet d'Apppl.

Ras et Rho interviennent dans différentes voies de signalisation qui régulent l'adhésion, la migration, l'invasion et la prolifération cellulaire. L'inhibition de ces fonctions cellulaires par le Zolédronate a été décrite dans différentes lignées cellulaires humaines d'adénocarcinome exp : cancer du sein.

Cette inhibition conduit à l'apoptose des cellules tumorales du fait, en particulier, de l'accumulation cytosolique d'IPP/Apppl qui est cytotoxique pour les cellules. Donc cette activité inhibitrice du Zolédronate sur les fonctions des cellules tumorales in vitro est une propriété partagée avec d'autres N-BPs. Parallèlement à ces mécanismes d'action communs aux N-BPs(biphosphonates), d'autres semblent être plus spécifiques et indépendants de la voie du mévalonate. le Zolédronate exerce une activité antitumorale in vitro en modifiant l'expression de TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) et celle de l'ostéoprotégérine (OPG) dans les cellules humaines de cancer du sein (MCF-7, MDA-MB-231), ce qui rend les cellules tumorales plus sensibles à entrer en apoptose.

L'activité antitumorale de l'acide zolédronique persiste in vivo est étudiée dans différents modèles de formation de tumeurs et de métastases viscérales chez l'homme et chez l'animal.

Le traitement par l'acide zolédronique inhibe aussi significativement la dissémination spontanée des métastases pulmonaire. Cette inhibition de la formation des métastases pulmonaires pourrait s'expliquer par un blocage de l'invasion tumorale en présence de l'acide zolédronique. Cette activité antitumorale pourrait être aussi liée au fait que l'acide zolédronique interfère

avec la vascularisation des tumeurs. Dans ces conditions de traitement l'acide Zolédronique inhibe aussi la formation des métastases osseuses.

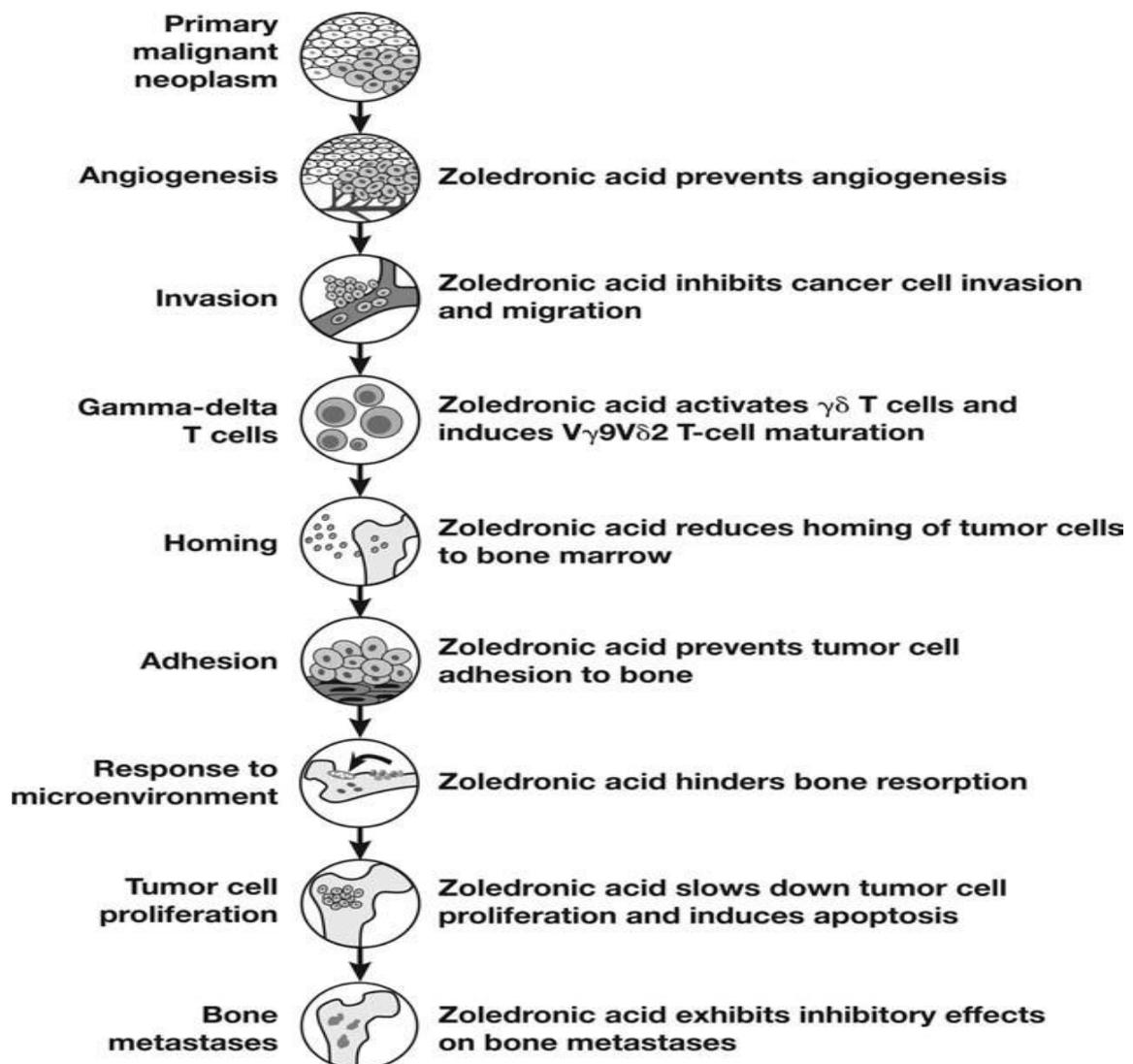


Figure15: The antitumor profile of Zoledronic acid affects tumor cells in vitro and in vivo. Zoledronic acid inhibits angiogenesis, cell invasion, homing of tumor cells to bone marrow, cell adhesion, bone resorption, and cell proliferation. Zoledronic acid also activates gamma-delta ($\gamma\delta$) T cells

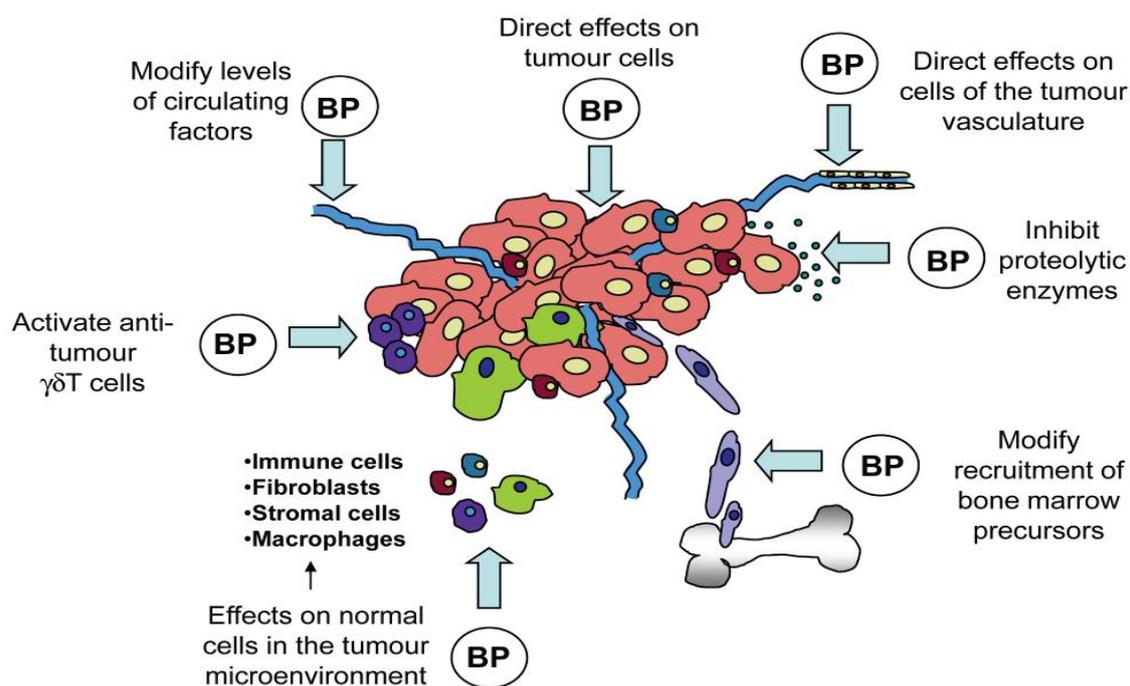


Figure16 : l'effet de l'acide zolédronique sur le microenvironnement cellulaire

Il a été montré que l'accumulation d'IPP et d'Apppl dans des cellules traitées avec du Zolédronate variait de façon importante selon le type de cancer et que la mesure des Taux d'IPP et d'Apppl dans les cellules corrélait avec l'inhibition par le Zolédronate de l'activité de la FPPS et le degré d'apoptose des cellules. Par exemple, les taux d'IPP et d'Apppl dans les cellules humaines de cancer du sein MDA-MB-436 et MCF-7 sont respectivement de 100 et 500 pmoles pour l'IPP et de 0,03 et 180 pmoles pour l'Apppl. Or, les cellules MDAMB-436, contrairement aux cellules MCF-7, sont résistantes à l'action Pro apoptotique du Zolédronate in vitro et que le Zolédronate n'inhibait pas in vivo la croissance des cellules MDA-MB-436. Ces résultats

sont importants sur le plan conceptuel, car ils suggèrent qu'en clinique la réponse à un traitement avec l'acide zolédronique pourrait dépendre du degré d'activité basal de la FPPS dans les tumeurs.

La séquence d'administration de l'acide zolédronique avec l'agent cytotoxique est importante pour observer une activité antitumorale en présence de l'acide Zolédronique .L'administration de la doxorubicine, suivie de celle de l'acide Zolédronique à des animaux ayant une tumeur mammaire sous-cutanée (MDA-MB-436), permet d'éradiquer la xénogreffe tumorale, alors que la séquence acide zolédronique puis doxorubicine n'a aucun effet inhibiteur. Ces résultats s'expliqueraient par le fait que la doxorubicine favorise l'incorporation de l'acide Zolédronique dans les tumeurs.

La vascularisation des tumeurs provenant des animaux ayant reçu un traitement séquentiel « doxorubicine puis acide zolédronique » est également diminuée, suggérant donc que ce traitement Séquentiel ait aussi une activité antiangiogénique.

II.2.3 .Activité antiangiogénique de l'acide zolédronique

L'angiogenèse, c'est-à-dire la formation de nouveaux vaisseaux à partir de la vascularisation existante, représente une étape fondamentale dans le développement tumoral et implique toute une série d'événements : prolifération des cellules endothéliales, migration, réalignement cellulaire pour former de nouveaux capillaires. Les progénitures des cellules endothéliales, qui résident dans la moelle osseuse, sont aussi mobilisés au cours de ce processus de vascularisation, et ils participent à la formation de niches prémétastatique dans différents tissus qui deviendront ensuite le siège d'une métastase.

L'acide Zolédronique inhibe les fonctions des cellules endothéliales in vitro en bloquant l'adhésion, la migration et la survie de ces cellules. Cette inhibition des fonctions des cellules endothéliales par le Zolédronate s'explique par le fait qu'il interfère avec la phénylation de différentes GTPases (Ras, RhoA) et avec la phosphorylation de différentes kinases (FAK, JNK, Rock) . In vivo, l'acide Zolédronique bloque l'angiogenèse tumorale en déprivant les tumeurs en un facteur de croissance essentiel aux cellules Endothéliales : Le VEGF.

Cette déprivation s'explique par le fait que l'acide zolédronique inhibent l'infiltration des tumeurs par les macrophages, limitant ainsi la dégradation de la matrice extracellulaire par les protéases sécrétées des macrophages et, de ce fait, bloquant la libération du VEGF matriciel. D'ailleurs, l'acide zolédronique réduit significativement les taux circulants de VEGF chez des patientes ayant un cancer du sein métastatique. De plus, les patientes avec un cancer du sein métastatique qui ont des taux circulants de VEGF diminués en réponse à un traitement avec l'acide zolédronique ont un risque de rechute significativement diminué par rapport à des patientes chez lesquelles les taux circulants de VEGF restent inchangés après traitement par rapport au traitement par les autres biphosphonates. Ces résultats cliniques suggèrent donc que l'acide Zolédronique , pourraient exercer une activité antitumorale par le biais de leurs propriétés antiangiogénique.

II.2.4 acide zolédronique (AZ) et immunothérapie anticancéreuse

L'immunothérapie stimule les défenses normales de l'organisme afin que celui-ci lutte contre le développement d'une tumeur maligne et la détruit. Toutefois, les tumeurs malignes chez l'homme sont peu immunogènes. Il faut donc stimuler les mécanismes de défense de l'organisme par des approches pharmacologiques comme, par exemple, avec l'IL-2. L'IL-2 stimule en particulier les lymphocytes T $\gamma\delta$ qui sont des cellules effectrices de la réponse immunitaire. Ces lymphocytes sont caractérisés par la présence d'un

récepteur membranaire (T-cell récepteur [TCR]) constitué de deux chaînes protéiques différentes désignées γ et δ qui permettent la reconnaissance des antigènes. Les lymphocytes T V γ 9V δ 2, qui sont une sous population des Cellules T $\gamma\delta$, sont fortement activés par les phospho antigènes bactériens ainsi que par l'IPP et l'Apppl dans les cellules eucaryotes. Des études récentes montrent que l'acide zolédronique (en présence d'IL-2) possède la capacité d'activer cette sous-population de lymphocytes T $\gamma\delta$.

L'acide zolédronique est aussi un puissant inhibiteur de la FPPS. Il en résulte une accumulation d'IPP et d'Apppl dans les cellules tumorales qui activent les lymphocytes T V γ 9V δ 2 par le biais d'une reconnaissance du phosphoantigène par le TCR des lymphocytes T $\gamma\delta$. Les mécanismes de présentation de l'IPP/Apppl à la surface des cellules tumorales et de reconnaissance des phosphoantigènes par le TCR sont encore inconnus.

En revanche, il a été observé que, L'activation des lymphocytes T $\gamma\delta$ par l'acide Zolédronique nécessitait aussi une reconnaissance à la surface des cellules tumorales des complexes majeurs d'histocompatibilité de type 1, tels les antigènes A et B (MICA et MICB), cette reconnaissance se faisant par le biais du récepteur NKG2D des lymphocytes T $\gamma\delta$ **[figure 17]**.

Il en résulte alors une production par les lymphocytes T V γ 9V δ 2 de facteurs (interféron- γ , perforine) qui sont cytotoxiques pour les cellules tumorales **[figure 17]** Plusieurs travaux précliniques et cliniques démontrent que l'acide Zolédronique, stimulent l'expansion et l'activation des lymphocytes T $\gamma\delta$ humains quand ils sont administrés en présence de faibles doses d'IL-2 l'acide zolédronique stimule également l'activité cytotoxique des lymphocytes T $\gamma\delta$ humains envers une grande variété de cellules tumorales in vitro. Une étude récente a également montré une activation de longue durée des lymphocytes T $\gamma\delta$ chez 23 patientes avec cancer du sein recevant une dose unique (4 mg) de l'acide zolédronique. La potentialisation des propriétés

antitumorale des Lymphocytes $V\gamma 9V\delta 2$ par une approche pharmacologique utilisant l'acide zolédronique semble donc être prometteuse et des études complémentaires sont actuellement en cours pour mieux caractériser les implications cliniques de cette activation.

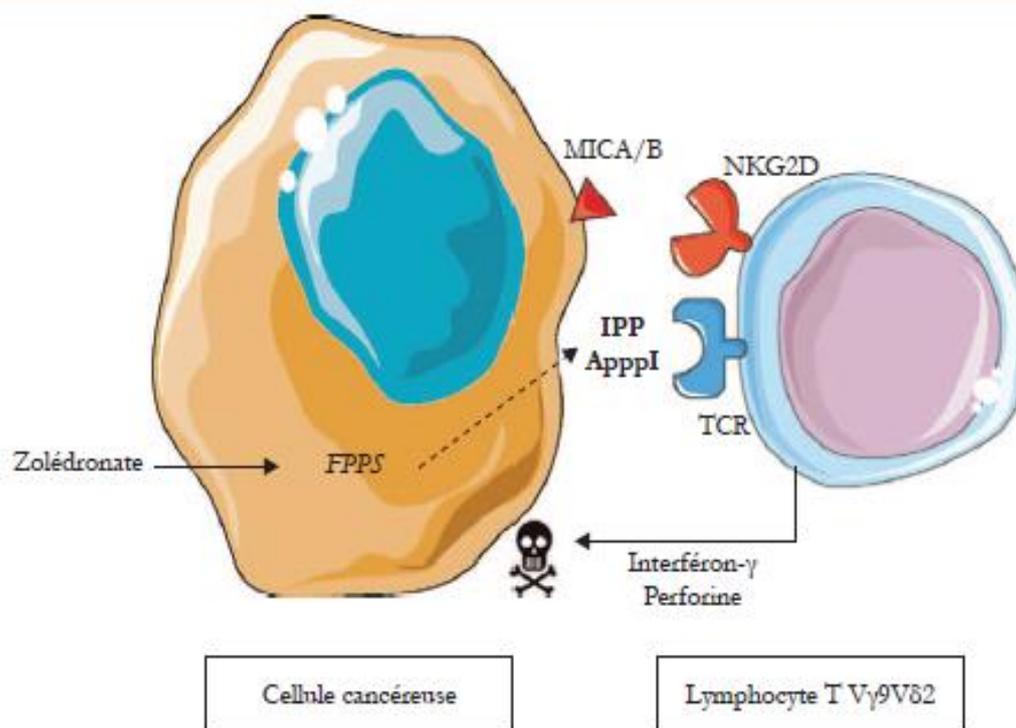


Figure17 : Rôle de l'acide zolédronique dans l'activité antitumorale des lymphocytes T $V\gamma 9V\delta 2$. Le zolédronate bloque l'activité enzymatique de la farnésylpyrophosphate-synthase (FPPS) dans les cellules cancéreuses, ce qui conduit à l'accumulation intracellulaire d'un substrat de l'enzyme : l'isopentényl pyrophosphate (IPP), puis l'ApppI. L'IPP et l'ApppI sont reconnus comme des phosphoantigènes par le récepteur TCR des lymphocytes T $V\gamma 9V\delta 2$, ce qui conduit à une activation de ces cellules. L'activation des lymphocytes T $V\gamma 9V\delta 2$ nécessite aussi une reconnaissance à la surface des cellules tumorales des complexes majeurs d'histocompatibilité de type 1 tels les antigènes A et B (MICA et MICB), cette reconnaissance se faisant par le biais du récepteur NKG2D. Il en résulte alors une production par les lymphocytes T $V\gamma 9V\delta 2$ de facteurs (interféron- γ , perforine) qui sont cytotoxiques pour les cellules tumorales.

II. 3 indications Thérapeutiques

II.3.1. L'acide zolédronique en situation adjuvante

L'acide zolédronique a un effet antitumoral confirmée dans le cadre d'un essai clinique randomisé de phase III (ABCSSG-12) portant sur un effectif global de plus de 1 800 femmes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein qui ont été traitées à un stade précoce de leur maladie (stades I-II) . Ces femmes reçoivent une hormonothérapie, seule Ou en association avec de l'acide Zolédronique (4 mg tous les six mois pour une durée de traitement de trois ans),

L'ajout de l'acide zolédronique à l'hormonothérapie réduit de 36 % le risque relatif de progression de la maladie, en comparaison de l'hormonothérapie seule ($p = 0,01$). Il est important de souligner que la réduction de ce risque de rechute, en présence de l'acide zolédronique , ne se limite pas à la seule diminution de l'apparition des métastases osseuses, mais qu'il y a également une diminution des métastases viscérales et des récives sur le sein controlatéral.

Des résultats similaires furent observés dans un second essai clinique randomisé de phase III (ZO-FAST) dans lequel plus de 1 000 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein (stades I à IIIa) ont été incluses, Toutes les patientes avaient au début de l'étude une densitométrie osseuse avec un T score supérieur ou égal à 2, et toutes reçoivent une hormonothérapie adjuvante avec un inhibiteur de l'aromatase (Letrozol) .

Ces patientes sous hormonothérapie ont été randomisées en deux groupes : le premier groupe recevant un traitement d'emblée avec de l'acide Zolédronique (4 mg tous les six mois), alors que le second groupe ne recevait un traitement avec l'acide zolédronique que lorsque les patientes avaient une

densité minérale osseuse basse (T score < 2) ou lorsqu'elles présentaient une fracture clinique ou asymptomatique à 36 mois. Il est apparu que le traitement d'emblée avec l'acide zolédronique diminuait de 40 % (p = 0,03) le risque relatif de progression de la maladie à 36 mois. Ces résultats obtenus dans les essais ABCSG-12 et ZO-FAST sont extrêmement encourageants. Différentes hypothèses expliquant cette activité antitumorale de l'acide Zolédronique peuvent être avancées. Il est admis que la plupart des patientes ayant un cancer du sein ont, même à un stade précoce de leur maladie, des cellules tumorales circulantes (circulating tumor cells [CTCs]) et d'autres qui disséminent dans la moelle osseuse (disseminating tumor cells [DTCs]). La présence de DTCs dans la moelle osseuse de patientes atteintes d'un cancer du sein est un facteur de mauvais pronostic qui est associé à la rechute métastatique. Ces DTCs peuvent rester quiescentes dans la moelle osseuse pendant de nombreuses années puis soudainement se mettre à proliférer pour former des lésions dans l'os ou dans d'autres sites à distance, voire recoloniser la tumeur d'origine et favoriser sa croissance.

Or, des études cliniques en cours réalisées sur environ 400 patientes atteintes d'un cancer du sein avec, à l'entrée dans l'étude, la présence de DTCs dans la moelle osseuse montrent que l'acide Zolédronique (4 mg par mois) diminue significativement le nombre de DTCs après six à 12 mois de traitement..

Il est probable que dans les essais ABCSG-12 et ZO-FAST, la dose de 4 mg tous les six mois pendant trois ans soit une posologie suffisante pour également interférer avec les DTCs. L'acide Zolédronique pourrait, empêcher les DTCs de recoloniser le tissu mammaire et/ou bloquer la libération de facteurs de croissance à partir de la matrice osseuse en inhibant la résorption osseuse, rendant ainsi l'environnement osseux plus hostile pour les DTCs. Il pourrait également bloquer la nidation des DTCs au niveau des niches ostéoblastiques. Les niches ostéoblastiques et vasculaires jouent un

rôle important dans la régulation de la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques.

Toutefois, ces niches peuvent être « squattées » par les cellules (souches) cancéreuses, dont les DTCs, car ces cellules utilisent les mêmes voies signalétiques que celles empruntées par les cellules souche hématopoïétiques pour se loger dans ces niches ostéoblastiques.

Il est donc concevable qu'en situation adjuvante l'acide zolédronique puisse interférer avec la rétention de ces cellules tumorales dans les niches ostéoblastiques.

Finalement, l'acide zolédronique (AZ) pourrait également bloquer les fonctions des cellules endothéliales progénitrices (ou des cellules mésenchymateuses) présentes dans la moelle osseuse et empêcher ces cellules de participer à l'élaboration de niches pré métastatiques dans d'autres tissus, expliquant ainsi **la diminution du nombre de métastases viscérales dans les essais ABCSG-12 et ZO-FAST.**

À côté de ces actions antitumorale indirectes de l'acide zolédronique qui ont été observées dans les essais cliniques précédents, l'analyse exploratoire de l'essai AZURE [5-6] a montré que chez les patientes recevant une chimiothérapie néoadjuvante (n = 205), l'ajout de l'acide Zolédronique permettait d'obtenir un effet antitumoral avec ce bisphosphonate. L'étude AZURE a inclus 3 360 patientes avec cancer du sein de stades II-III, l'objectif de cette étude étant d'évaluer si l'addition de l'acide Zolédronique au traitement adjuvant/neoadjuvant améliorerait le devenir des patientes.

Une analyse rétrospective du sous-groupe de patientes ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante (six cycles) associée à l'acide Zolédronique (4 mg toutes les trois-quatre semaines) a montré une réduction supplémentaire du volume tumoral de 33 % (p = 0,002) et un taux de **réponses complètes**

histologiques de 10,9 % ($p = 0,03$), par rapport aux patientes recevant une chimiothérapie seule. Bien que le mécanisme exact de cet effet antitumoral (direct et/ou indirect) ne soit pas encore élucidé, il semble donc que l'acide zolédronique puisse aussi agir de façon synergique avec la chimiothérapie pour inhiber la croissance tumorale.

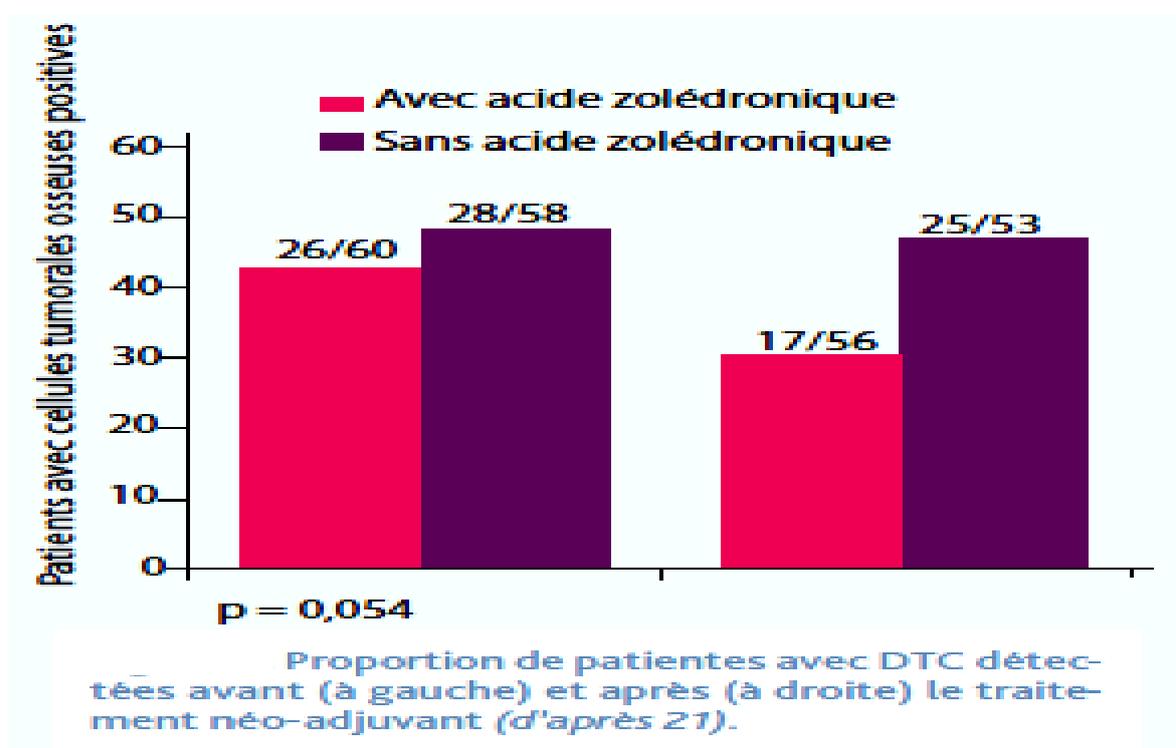


Figure18 : proportion des patientes avec cellules tumorales circulantes avant et après chimiothérapie néoadjuvante par acide zolédronique

Clinical Trials of Zoledronic Acid in Breast Cancer

Trial	Patient Population, N	Agents Tested	Primary Endpoint
ABCSG-12 ²	1,803 stage I/II	Tamoxifen vs anastrozole ± ZOL	DFS at 4 y
AZURE	3,360 stage II/III	Standard treatment ± ZOL	DFS at 5 y
SWOG 0307	4,500 stage I, II, IIIA	Standard adjuvant treatment + bisphosphonate (ZOL, CLO, or IBA)	DFS at 3 y
SUCCESS	3,754 node+ or high-risk node-	ZOL + anthracycline long-term treatment after initial chemotherapy	DFS at 5 y
NATAN	654 stage II, III	Standard treatment ± ZOL	EFS at 5 y
AZAC	600 T _x N ₀ M ₀ node-	Anthracycline-based treatment ± ZOL	BMFS at 2 y
NSABP B-34	3,400 stage I, II, III	CLO vs placebo	DFS at 3 y

Figure 19 : différents essais clinique en adjuvant

II.3.2. L'acide zolédronique en situation métastatique [45]

L'envahissement métastatique osseux du cancer du sein induit une ostéolyse due à une augmentation de l'activité des ostéoclastes stimulés par les cellules tumorales (cercle vicieux des métastases osseuses). Cette ostéolyse est la cause d'une morbidité importante, grave et invalidante, qui se manifeste par

des fractures, des compressions nerveuses ou médullaires et des douleurs chroniques, et qui implique le recours à des traitements palliatifs telles la radiothérapie ou la chirurgie et l'utilisation d'antalgiques majeurs. L'acide zolédronique, puissant inhibiteur de la résorption osseuse, a trouvé naturellement son développement clinique initial dans ce type de situations.

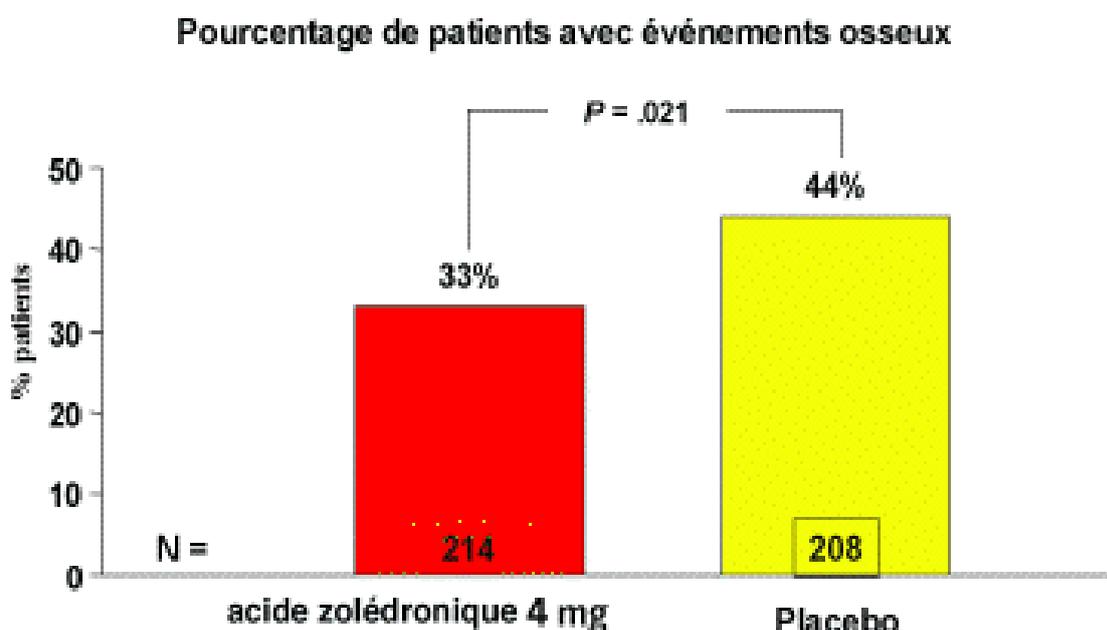


Figure 20: effet de l'acide zolédronique sur l'évènement osseux en situation métastatique

II.3.3. L'acide zolédronique en prévention de la perte osseuse induite par l'hormonothérapie adjuvante [90]

L'acide zolédronique étant également capables de réduire la perte de densité minérale osseuse (DMO) induite par la déprivation androgénique ou oestrogénique. Certains agents hormonaux utilisés dans le traitement adjuvant

du cancer du sein – tels les agonistes de la LH-RH et les inhibiteurs de l'aromatase (IA) – sont susceptibles d'induire une ostéopénie. L'acide zolédronique, du fait de son action antiostéoclastique sur l'os sain ou envahi, a donc été évalué dans ce contexte d'hormonothérapie adjuvante par létrozole, en prévention de la perte de DMO induite par ce type d'hormonothérapie **[Figure 19-20]**.

Deux études jumelles, Z-FAST (États-Unis et Canada) et ZO-FAST (Europe, Europe de l'Est, Asie, et Amérique du Sud), ont étudié l'administration d'acide zolédronique utilisé d'emblée avec le létrozole en adjuvant (4 mg i.v. tous les 6 mois sur 5 ans ; n = 833 patientes) versus un traitement retardé (même posologie, mais le traitement est initié dès l'apparition d'un T-score de l'extrémité supérieure du fémur ou vertébral ≤ 2 ou dès la survenue d'une fracture non traumatique ; n = 834).

Le létrozole était délivré à la posologie usuelle de 2,5 mg per os pour une durée de traitement de 5 ans. Une supplémentation en calcium et en vitamine D était administrée à toutes les patientes. L'objectif principal de l'étude était la comparaison du pourcentage de variation de la DMO à 12 mois au niveau lombaire (L1 à L4) entre les 2 groupes de traitement. Les critères secondaires concernaient le pourcentage de variation du T-score au niveau de la hanche, la variation des NTX urinaires et des phosphatases alcalines osseuses, l'incidence des fractures et la survie sans événement, ainsi que la tolérance.

La **[figure 19]** illustre les pourcentages moyens de variation des T-scores de la hanche et du rachis lombaire à 1 an, en fonction des 2 groupes de traitement (n = 300 patientes dans chaque groupe). Elle montre une augmentation de la DMO au niveau des 2 T-scores dans le groupe traité par acide zolédronique d'emblée, alors que, dans le groupe traité avec délai, une ostéopénie est observée. Les différences à 12 mois sont hautement significatives sur ce paramètre.

Dans le groupe acide zolédronique traité de façon retardée, 12,6 % des patientes avec une DMO normale à l'inclusion ont présenté une ostéopénie faible à modérée à un an, et 14,8 % ont présenté une ostéopénie sévère. L'analyse à 24 mois, exposée en 2009 à Saint-Gall, concernait les critères secondaires des fractures et de la survie sans événement sur une population de 1 667 femmes. À 24 mois, 154 patientes sur 834 (soit 19 %) du groupe traitement retardé avaient entamé un traitement par acide zolédronique. Il n'existait aucune différence significative sur l'incidence des fractures entre les 2 groupes : 3,1 % dans le groupe acide zolédronique d'emblée et 3,5 % dans le groupe administration retardée. Dans le groupe acide zolédronique d'emblée, les fractures étaient plus fréquentes en cas d'ostéopénie à l'inclusion, alors que c'était l'inverse dans le groupe administration retardée. L'analyse de la survie sans événement selon Kaplan-Meier et suivant le modèle de Cox (prise en compte d'une chimiothérapie administrée) a montré que l'administration d'acide zolédronique d'emblée améliorait significativement la survie sans événement par rapport au traitement retardé (HR = 0,593 ; IC95 : 0,358-0,916 ; p = 0,0183) **[figure 19]**.

La réduction du risque à 2 ans atteint 43 % avec l'administration d'emblée. De plus, le taux de rechute du cancer du sein est significativement réduit dans le groupe administration d'emblée versus administration retardée (0,84 % versus 1,9 % ; p = 0,04), de même que l'incidence des rechutes ou décès (1,1 % versus 2,3 % ; p = 0,0396). Ces résultats cliniques viennent souligner à nouveau l'existence d'un éventuel effet antitumoral extra-osseux de l'acide zolédronique, indépendant de son activité antirésorption osseuse.

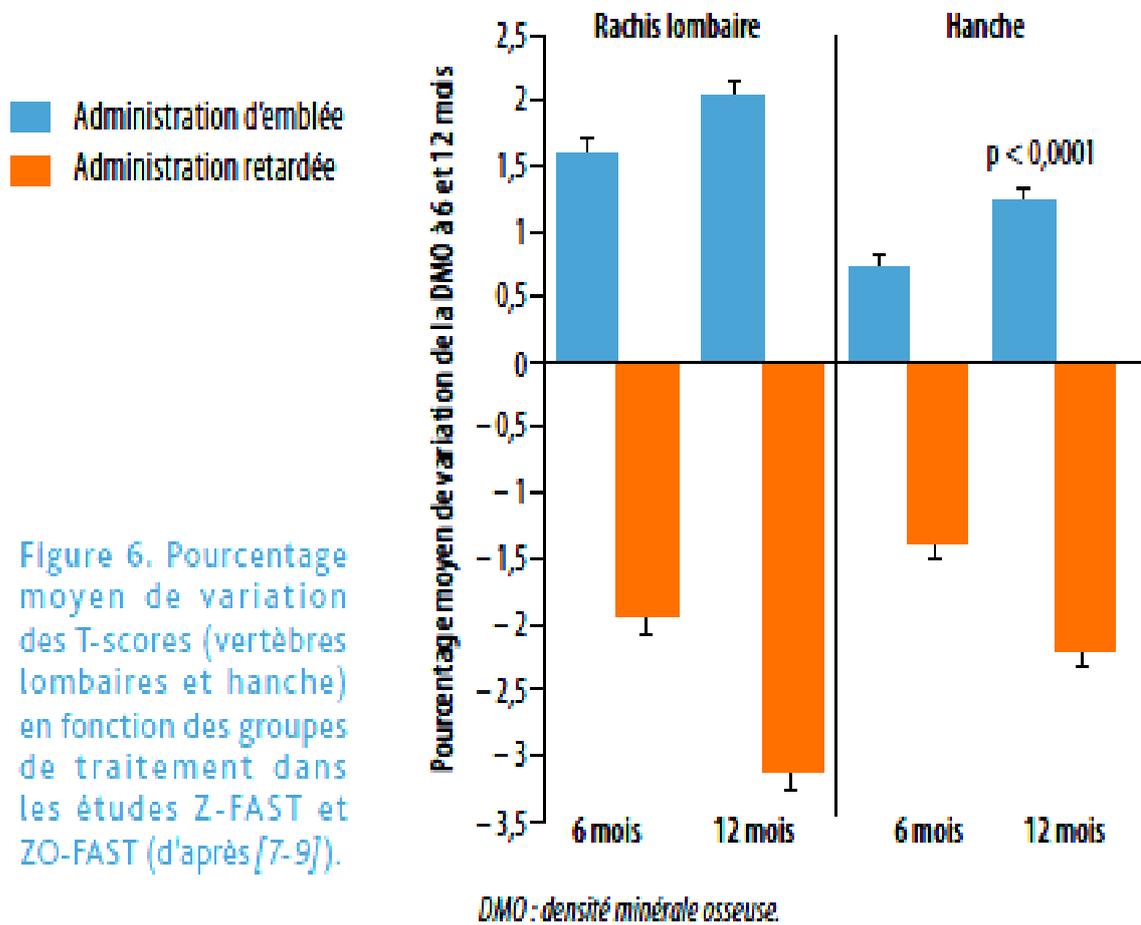
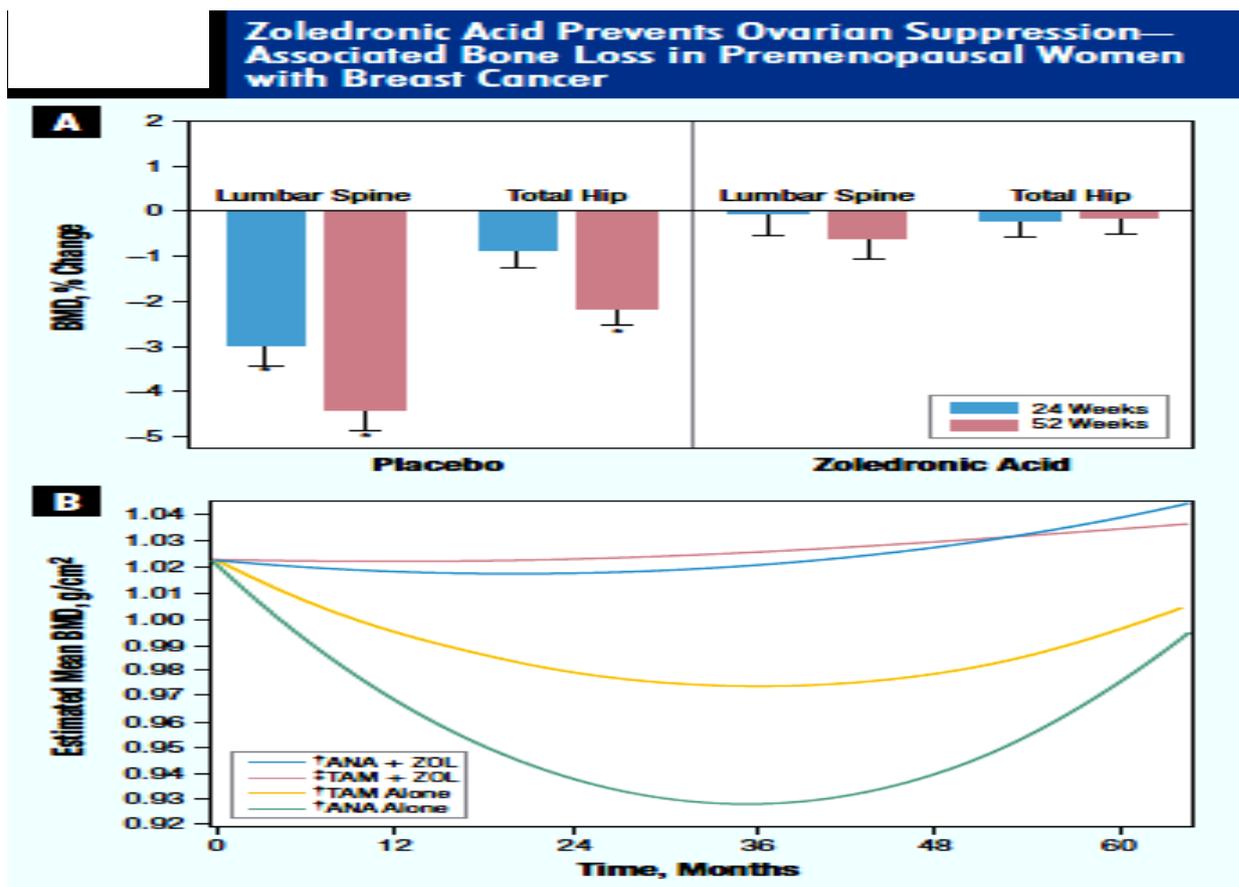


Figure 6. Pourcentage moyen de variation des T-scores (vertèbres lombaires et hanche) en fonction des groupes de traitement dans les études Z-FAST et ZO-FAST (d'après [7-9]).

Figure 21 : effet de l'acide zolédronique sur l'os



Zoledronic acid 4 mg every 3 months prevents chemotherapy-associated bone loss (A).³⁵ Zoledronic acid 4 mg every 6 months prevents bone loss associated with ovarian suppression using goserelin (B).

Figure 22 : effets de l'acide zolédronique sur la perte osseuse

3.4. L'acide zolédronique en situation néoadjuvante

Dans l'essai AZURE, l'ajout de l'acide zolédronique, à la chimiothérapie néoadjuvante abouti à une meilleure réduction de la tumeur et un doublement de la réponse complète histologique (PCR). Ces patientes ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante associée à l'acide zolédronique, 6 cures tous les 3 à 4 semaines, en fonction de la séquence du traitement.

L'acide zolédronique sensibilise aussi la tumeur aux effets de la chimiothérapie néoadjuvante, et double la PCR par rapport aux patientes qui n'ont pas reçu de l'acide zolédronique (AZ).

Dans un autres essai NEOZOTAC [53] (phase II, III) avec ou sans acide zolédronique, chez les patientes qui ne surexprime pas le récepteur HER2-neu ont été traitée avec 6 cycles de chimiothérapie type TAC (docetaxel, de la doxorubicine, Cyclophosphamide avec pegfilgrastim), avec ou sans acide zolédronique 4 mg par voie intraveineuse Administrés dans les 24 h suivant le début de chaque cycle. Les données de toxicité de cette étude, a montré qu'il n'y a aucune différence significative de la toxicité entre les 2 groupes de traitement, qui a été récemment présenté à San Antonio Breast cancer (SABC).

Les Données sur les biomarqueurs par Microbiopsie et les prélèvements chirurgicaux, ainsi que sur le sérum de sang sont en cours d'évaluation recueillis par les recherches transrationnelles.

D'autres essais sur la réponse de la chimiothérapie néoadjuvante associées a l'acide zolédronique sont attendus prochainement.

Dans une étude de Chavez-Macgregor et al. [50] Dans lequel les patientes qui étaient Traités par chimiothérapie néoadjuvante ont été identifiée rétrospectivement pour l'évaluation des taux de PCR, 39 patientes ont reçu de l'acide zolédronique (ZOL). Le taux de PCR a été plus élevée dans le groupe de l'acide zolédronique que dans le groupe sans (ZOL), bien que non statistiquement significative (25,4% contre 16%, $p = 0,11$).

En outre, le groupe Jonie-1 a récemment présenté des données de leur essai de phase III comparant la chimiothérapie néoadjuvante avec ou sans acide Zolédronique. Il est intéressant que ces résultats non seulement ont été proposé Chez les femmes ménopausées qui bénéficient plus d'un traitement par l'acide zolédronique (18,4% vs 5,1%, $p = 0,07$), mais également pour les patientes triple-négatifs traitée par l'acide zolédronique répondaient mieux par rapport a une chimiothérapie seule (35,3% vs 11,8%, $p = 0,06$).

-Aft et al. Fait [50]. Ont fait état d'une étude dans laquelle 120 patientes ont reçu une chimio thérapie néoadjuvante / adjuvante (avec quatre cycles d'épirubicine plus docetaxel et deux cycles d'adjuvant épirubicine et du docetaxel) avec ou sans acide zolédronique a raison de (4 mg / iv) toutes les 3 semaines, pendant 1 an. Le critère principal était le nombre de Cellules tumorales circulantes détectables (DTC) à 3 mois. Moins de (DTC) ont été détectés dans le groupe avec acide zolédronique, suggérant que le traitement néoadjuvant par l'acide zolédronique peut prévenir à long terme les risques de métastases. **[Figure 21].**

La PCR a été observée chez les patientes présentant des récepteurs ostrogéniques (ER) -négative/HER2-négative (29% dans le bras acide zolédronique contre 11% dans le bras de contrôle). à 5 ans de suivi, moins d'événement ont été observée tel que les décès et les récives .le traitement donc a un effet bénéfique sur la survie à long terme.

- étude de l'ANZAC. ou 40 patientes ont été randomisés entre chimiothérapie néoadjuvante avec ou sans perfusion de d'acide zolédronique : Le résultat a été constaté qu'une plus grande réduction dans le sérum du facteur de croissance vasculaire endothéliales (VEGF) où cette réduction a été observée dans le groupe avec acide zolédronique à 5 jours par rapport au groupe contrôle, Par ailleurs, les auteurs ont étudié les hormones reproductive du sein dans le sérum tel que la famille de TGF-bêta (par exemple, l'activine, le TGF-bêta-1, l'inhibine et follistatine). **[Figure 21]**

Les auteurs ont observées que les niveaux de follistatine ont chuté de plus que la ligne de base chez les patientes traitées par l'acide zolédronique en post-ménopause, ce résultat est très intéressant compte tenu de l'intérêt de l'ajout de l'acide zolédronique chez les femmes ménopausées.

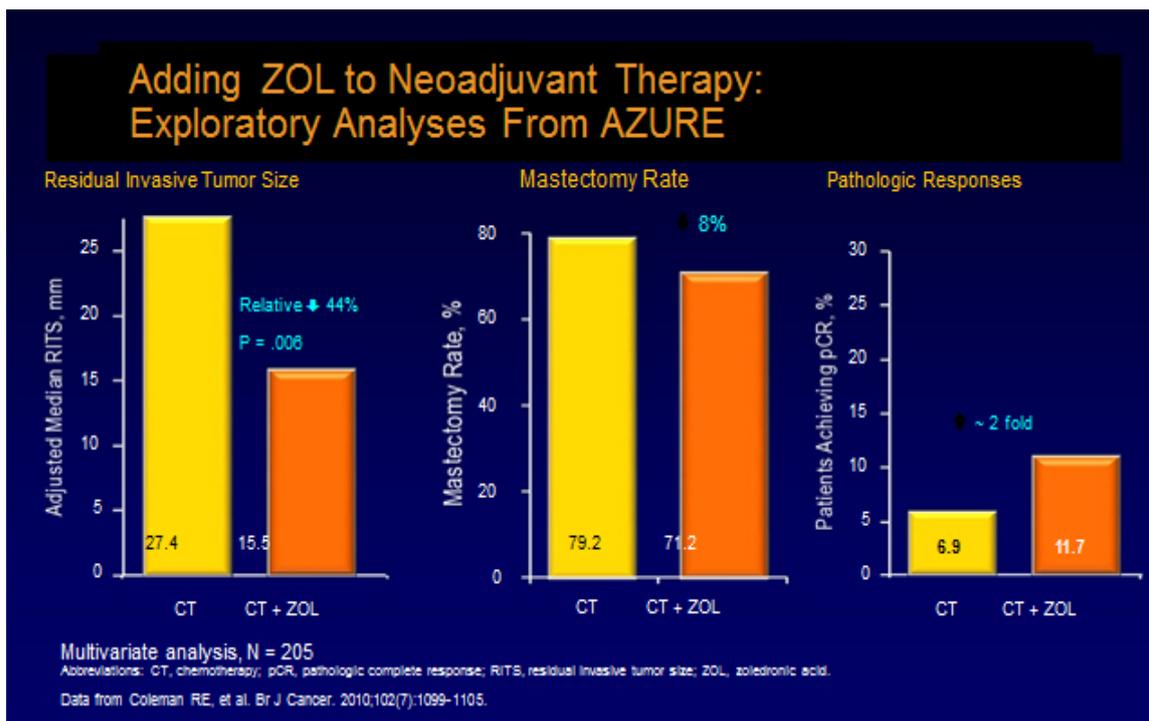


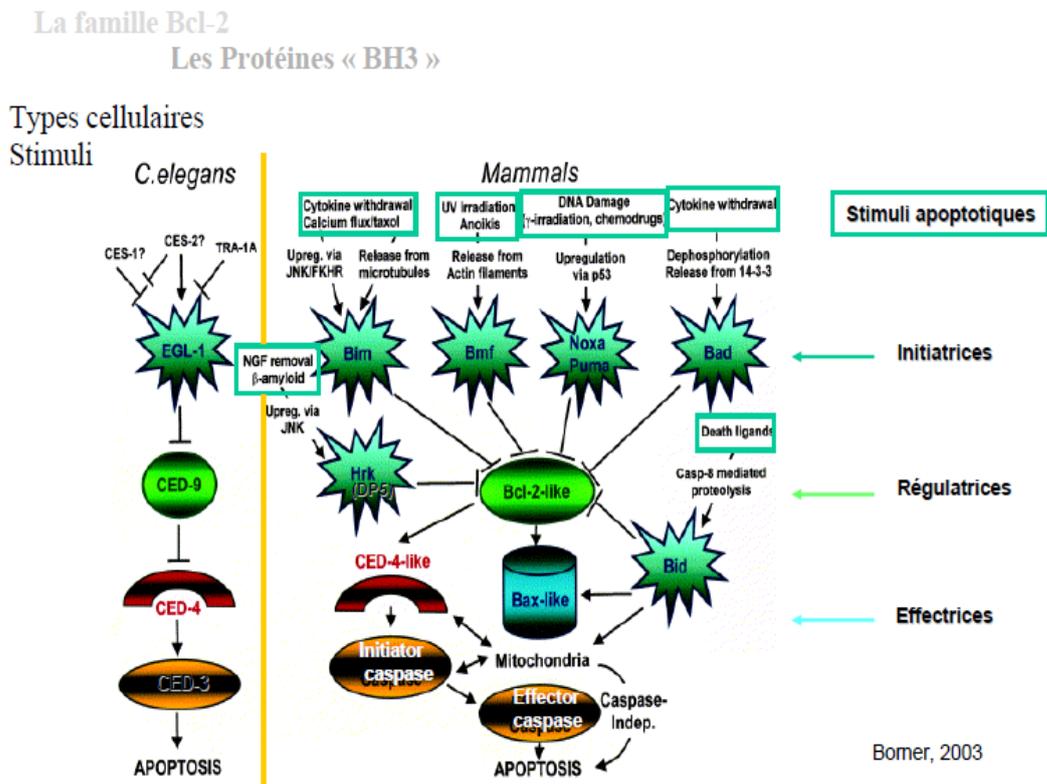
Figure 23 : essai Neozure en situation neoadjuvant avec acide zolédronique [52]

II.4 Mécanisme de résistance à l'acide zolédronique

Il existe peu de données sur la résistance d'AZ dans les lignées cellulaires. Il semble qu'une cellule **MCF-7** qui a une résistance croisée à plusieurs molécules de chimiothérapie, et une augmentation élevée d'expression du taux de Bcl2/Bax [Figure 22] et les transporteurs BRCP et LRP [Figure 23]. Ces quelques données suggèrent que la résistance des cellules cancéreuses à AZ intrinsèque peut être multifactorielle. La résistance extrinsèque d'AZ se

pose par la restauration de facteurs paracrines ou juxtacrine pro-tumorigènes dans le microenvironnement de la tumeur qui n'est pas encore connue.

On note qu'il existe aussi un autre soutien pour l'interaction complexe et multifactorielle entre AZ et hormones à l'intérieur et à l'extérieur de l'environnement de l'os. Les Œstrogènes, agissant par l'intermédiaire des ostéoblastes, pourrait soutenir une tumeur niche de cellules dormantes dans les os, ce qui permet la diffusion cellulaire. ZA et œstrogène pourrait avoir un effet antagonistes sur les cytokines et la stimulation de l'angiogenèse, avec l'activation ou la suppression des macrophages, et mobilisation de la fonction des cellules NK agissant sur les tumeurs.



Les protéines Bax et Bak sont absolument nécessaires à l'induction de l'apoptose, après activation d'une protéine BH3

Figure 24 : la famille Bcl2 et résistance à l'acide zolédronique

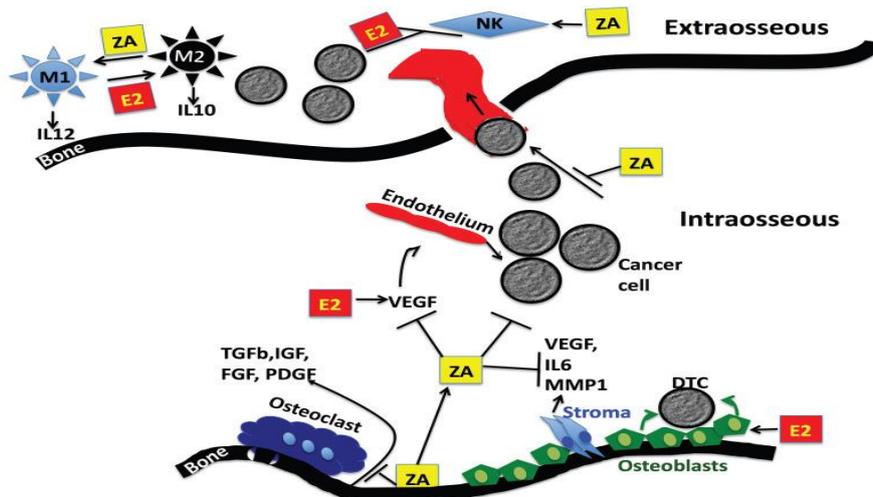


Figure25. Potential sites of estrogen antagonism of Zoledronic acid function. Bone-bound Zoledronic acid (ZA) poisons osteoclasts and inhibits liberation of matrix-bound cytokines. Cytokines induced by stroma or macrophages are also inhibited by ZA but can be upregulated by estrogen. Estrogen also increases numbers of endosteal osteoblasts that can support disseminated tumor cells. Tumor cell migration to extra osseous sites could be suppressed by anti-angiogenic and anti-migratory effects of ZA, while estrogen support of angiogenesis could promote cancer cell proliferation and dissemination. At extra-osseous sites, estrogen and ZA are proposed to have opposing effects on macrophage polarization and natural killer (NK) activity as described in the text. ZA up to 1 Mm intra-osseous and 1 μ M extra-osseous concentrations. DTC, quiescent disseminated tumor cell; E2, estrogen; FGF, fibroblast growth factor; IGF, insulin-like growth factor; M1 or M2, macrophages polarized toM1 or M2, respectively; MMP1, matrix metalloproteinase-1; PDGF, platelet-derived growth factor; TGF, transforming growth factor; VEGF, vascular endothelial growth factor.

CHAPITRE III: ETUDE PRATIQUE

III.1. Objectifs de l'étude

III.1.1. Objectif principal

Déterminer le taux de réponse complète histologique (pCR) chez les femmes atteintes de cancers du sein localement avancé, mises sous chimiothérapie néoadjuvante type 04 (doxorubicine + Cyclophosphamide) puis 04(Docetaxel ± Trastuzumab) associée à l'acide Zoledronique.

III.1.2. Objectifs secondaires

- ✓ Evaluer la réponse clinique selon les critères de RECIST.
- ✓ Estimer la survie globale des patientes ciblées par l'étude.
- ✓ Estimer la densité osseuse avant et à la fin de la chimiothérapie chez les femmes atteintes de cancers du sein localement avancé.
- ✓ Evaluer les effets secondaires liés au protocole thérapeutique.
- ✓ Evaluer la Qualité de vie **[Annexe 9]**

III.2. Protocole d'étude

III.2.1. Nombre de patientes

La taille de l'échantillon a été calculée selon la formule suivante :

$$N = Z\alpha^2 \cdot pq / i$$

Le risqué $\alpha = 5\%$ (écart réduit $Z\alpha = 1.96$).

Avec $p =$ proportion de rémission complète sous chimiothérapie néoadjuvante associée à l'acide Zoledronique [annexe 5- 6].

PCR = 10.9%.

Degree de precision $i = 3\%$.

N = 432.

III.2.2. Critères d'inclusion

- Age ≥ 18 ans
- cancer du sein infiltrant (invasive) prouvé histologiquement, quel que soit les RH (récepteurs hormonaux) et HER.
- Patiente chimio naïve
- cancer du sein stade (IIIA, IIIB, IIIC) quel que soit RH et quelques soit HER2 [Annexe 1]
- sexe féminin
- DMO (ostéodensitométrie) : quel que soit le score avant chimiothérapie (Annexe 9)
- Calcémie : normale (annexe 10)
- performance statut (PS) ≤ 2 ou indice de Karnofsky $\geq 60\%$ [annexe 6]

- bilan hématologique, rénal et hépatique corrects **[annexe 11]**
- bonne fonction cardiaque : FEVG > 60%
 - Pas de contre-indication à l'acide zolédronique (clearance a la créatinine ≥ 30 ml/min)
- contrôle odontologique avant la première cure par un chirurgien-dentiste, et mise en état de la cavité buccal.
- Aucune Tumeur maligne précédent dans les 5 dernières années

III.2.3. Critères d'exclusion

- Performance statut PS> 2 Indice de Karnofsky< à 60 %. **[Annexe 6]**
- Patiente prétraitée
- Femme enceinte (test positive)
- Cancer non invasif
- Infection évolutive
- M1 : Métastase
- Bilan hématologique et/ ou fonction hépatique et/ou fonction rénale incorrecte, Clairance de la créatinine > 130 ml / mn, transaminases > 35 UI/l
- affections cardio-vasculaires (Angor, insuffisance cardiaque, arythmie Infarctus du myocarde...)
- FEVG < 60% (fraction d'éjection ventriculaire)
- contre-indication au bbiphosphonates :
 - (allergie ,clearance a la créatinine < 30, ml/min)
- contre-indication à la chimiothérapie
- malade opérée d'emblée
- malade ayant reçu déjà une radiothérapie
- infection dentaire, infection de la mâchoire.

III.2.4 .Bilan initial

III.2.4.1. Examen clinique

- Estimation de l'état général par l'indice de Karnofsky (IK) ou le statut de performance (PS)
- Palpation bilatérale et symétrique des seins et des aires ganglionnaires axillaires et sus claviculaires
- Mesure des lésions en centimètres des deux plus grands axes
- Faire un examen clinique général

III.2.4.2. Imagerie

Mammographie bilatérale +/- échographie bilatérale avec trois incidences (Face, profil, et prolongement axillaire).

III.2.4.3. Cytoponction : pour les adénopathies palpables

III.2.4.4. Histologie : Une biopsie mammaire est faite avant la première cure de Chimiothérapie néoadjuvante associée à acide zolédronique. Elle confirme le diagnostic et apporte les renseignements suivants : le type histologique, le grade SBR, les récepteurs hormonaux , le statut Her2.

III.2.4.5. Bilan d'extension :

- radiographie pulmonaire
- échographie abdominale
- scintigraphie osseuse
- ou TDM TAP + scintigraphie osseuse

III.2.4.6. Echographie cardiaque

Elle mesure la fraction d'éjection du ventricule gauche

III.2.4.7. Bilan biologique

- NFS (Hb, GB, PN, PLQ)
- Bilan rénal (urée, créatinémie)
- Bilan hépatique (transaminases, phosphatases alcalines, bilirubinémie)
- Dosage de la calcémie

III.2.5 Traitement

III.2.5.1. Chimiothérapie néoadjuvante

-Toutes les patientes reçoivent une chimiothérapie néoadjuvante 04 AC/04T toutes les 03 semaines (21j) pour un total de huit (08) cycles

.- 04 premiers cycles : acide zolédronique 4mg (infusion 15 mn) + doxorubicine (60 mg / m²) + Cyclophosphamide (600 mg/m²) sur J1(une journée)

-les 04 derniers cycles avec acide zolédronique 4 mg (15 mn infusion) + docetaxel (100mg/ m²) +/- Trastuzumab sur J1 (une journée)

Avec supplémentation systématique : calcium + vitamine D

(500mg/ 400UI) /jour

III.2.5.2. Chirurgie

Les patientes sont opérées trois semaines après les 08 cures de chimiothérapie néoadjuvante + acide zolédronique

III.2.5.3. Traitement adjuvant

Est constitué de 06 doses d'acide zolédronique tous les 03 mois, puis de 06 doses tous les 06 mois sur 03 ans, quel que soit le statut d'HER2 associée ou non au Trastuzumab et associée ou non à l'hormonothérapie adjuvante.

Ce Protocole a été choisi en adjuvant comme dans l'étude AZURE, mais avec 8 doses d'acide zolédronique en néoadjuvant vs 6, et sur 3 ans vs 5 ans après chirurgie, au total 20 doses vs 19.

- Le même schéma thérapeutique avec plus de dose en néoadjuvant, pour éviter les Ostéonécrose de la mâchoire en situation adjuvante.

III.2.5.4. Radiothérapie

Elle est effectuée en général 4-8 semaines après la chirurgie avec un délai moyen : (minimum de 7 mois et maximum de 15 mois).

III.2.5.5. Hormonothérapie

Toutes les patientes qui ont des récepteurs hormonaux positifs reçoivent une hormonothérapie Après les 08 cures de chimiothérapie.

- Tamoxifène chez les patientes en activité génitale
- Inhibiteur de l'aromatase chez les patientes ménopausées

Examen clinique est diagramme de l'étude

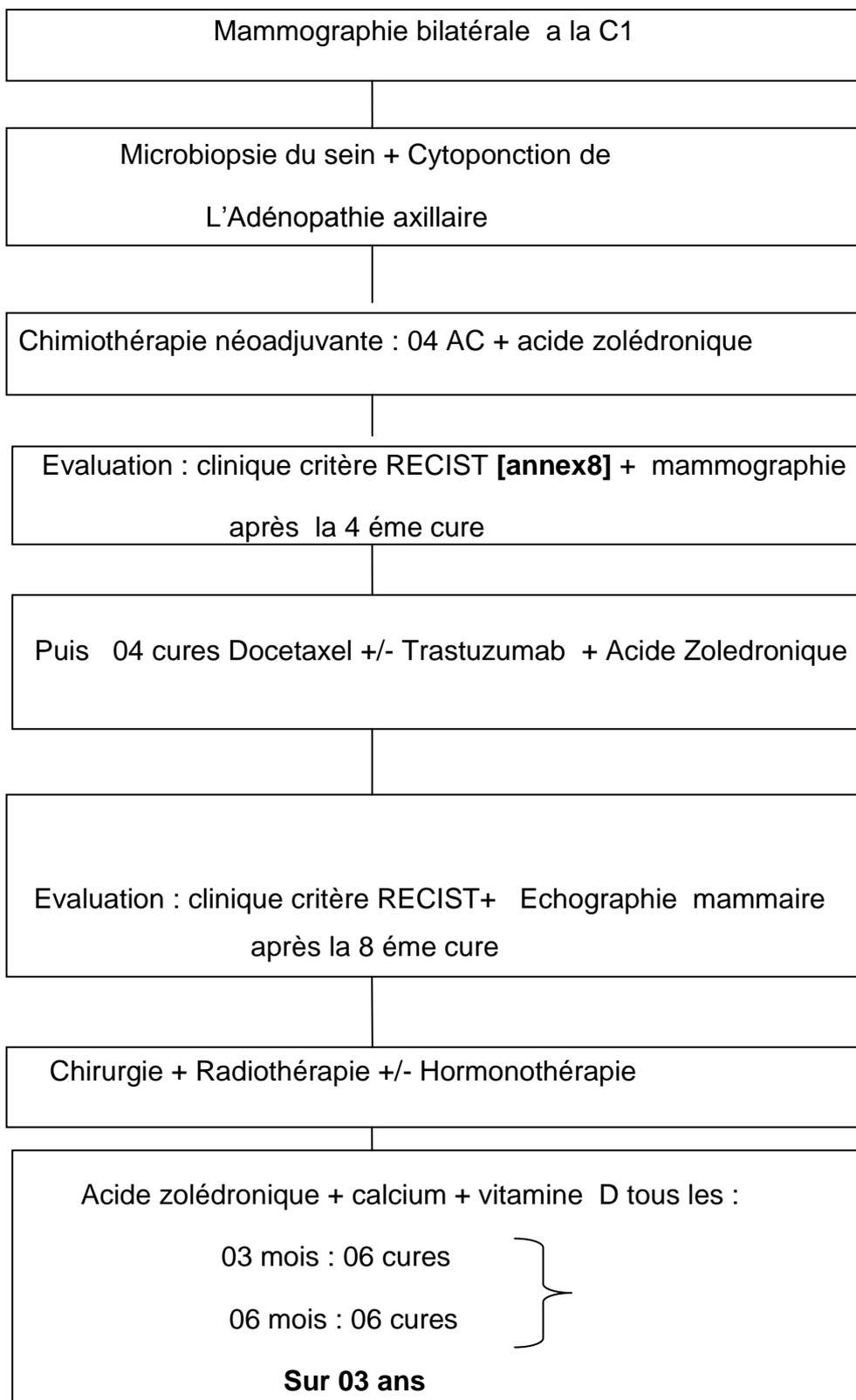


Figure 26 : Diagramme de l'Etude

III.2.6. Investigations pendant le traitement

III.2.6.1. Examen clinique

Evaluation de la réponse clinique au traitement, par les critères de RECIST par la mesure en centimètre des lésions palpables (RC, RP, Progression) avant chaque cure de chimiothérapie néoadjuvante, associée à l'acide zolédronique., associée à l'interrogatoire des patientes pour la toxicités du traitement et la mesure de la qualité de vie .

III.2.6.2. Bilan biologique

Avant chaque cure de traitement

- Une formule numération sanguine (Hb, GB, PN, PLQ)
- Un bilan rénal (urée, créatinine)
- Bilan hépatique (transaminases, phosphatases alcalines, bilirubinémie)
- Calcémie
- une formule numération sanguine (HB, GB, PN, PLQ) est faite au 10^{ème} jour de chaque cycle de chimiothérapie à la recherche d'une anémie, leucopénie, neutropénie et thrombopénie.

III.2.6.3. Imagerie

-Mammographie et faite après les 04 cures de Traitement pour évaluer la réponse radiologique.

-Echographie cardiaque : est faite avant la 01^{ère} cure et après 04 cures de Traitement.

- une échographie mammaire d'évaluation est faite après la 8^{ème} cure.
- DMO (ostéodensitométrie osseuse): est faite avant la 01^{ère} cure, et après La 08^{ème} cure de traitement.
- control dentaire après chaque cure (mesure de prévention contre L'Ostéonécrose mandibulaire) par un chirurgien-dentiste.

III.2.6.4. Expression des résultats

- évaluation de la réponse complète histologique (pCR) par la classification histologique de Sataloff **[annexe 4]**
- Evaluer la réponse clinique selon les critères de RECIST et radiologique.
- Estimer la densité osseuse avant et à la fin de la chimiothérapie
- Evaluation de la toxicité se fait selon les critères de l'OMS
- La survie globale et le temps jusqu'à progression sont calculée par la méthode de Kaplan-Meier et le test de log – rank est utilisé pour comparer les données.
- La qualité de vie est évaluée par le questionnaire de l'EORTC (QLQC30), **[annexe9)**

III.2.6.5 .Sortie de l'étude

Le traitement peut être interrompu :

- En cas de progression tumorale sous traitement : la patiente aura un Protocol standard.
- Apparition d'une toxicité menaçante pour la vie de la patiente : si suspicion de nécrose de la mâchoire, arrêt du traitement et présentation de son dossier à son chirurgien-dentiste.
- Refus de la patiente de poursuivre le traitement, elle continuera la chimiothérapie seule mais sans l'acide zolédronique.

III.3 Résultats

➤ Population globale

De 2012 à 2014, 438 patientes ont été incluses répondants au critère d'inclusion. C'est une étude prospective s'étendant sur une période de 3 ans. Sur l'ensemble des patientes (N = 438), 432 ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante associée à l'acide Zoledronique. Six d'entre elles ont progressé sous chimiothérapie après 04 cures et sont exclues de l'étude, A la fin de la chimiothérapie néoadjuvante, une patiente a refusé l'intervention chirurgicale donc pas d'évaluation de la pCR chez cette patiente qui est l'objectif principal de notre étude, Au total 7 patientes sorties d'étude, donc il reste 431 qui ont eu une mastectomie avec curage ganglionnaire vu le stade très avancée de la tumeur (IIIA,IIIB,IIIC) , ainsi que le retard de rendez-vous à la radiothérapie délai (7 – 15mois) . Aucun traitement conservateur n'a été pratiqué. Le suivi médian des patientes est de 42 mois.

.L'analyse a été faite avec le logiciel SPSS 14, Les caractéristiques des patientes sont présentées avec les méthodes classiques de la statistique descriptive : fréquences et pourcentages pour les variables catégorielles, médianes, valeurs extrêmes, pour les variables continues. L'association entre la pCR et les caractéristiques de la tumeur est évaluée à l'aide d'un test du Chi-2.

La survie globale est estimées par la méthode de Kaplan-Meier en tenant compte des délais depuis la date de la chimiothérapie ,elle est définie comme le temps écoulé entre la première cure de chimiothérapie et le décès de toute Cause. Elle est comparée parmi les groupes à l'aide du test du Logrank avec seuil de significativité égal à 0,05.

La survie sans progression est définie comme le temps écoulé entre la chimiothérapie et une progression documentée de la maladie ou le décès lié à la maladie.

III.3.1 Profil épidémiologique des patientes

III.3.1.1 Age au diagnostic

Les patientes étaient âgées entre 20 et 77 ans avec un âge moyen au diagnostic de 50 ans. Les patientes ont été réparties selon les groupes d'âges en 11 classes.

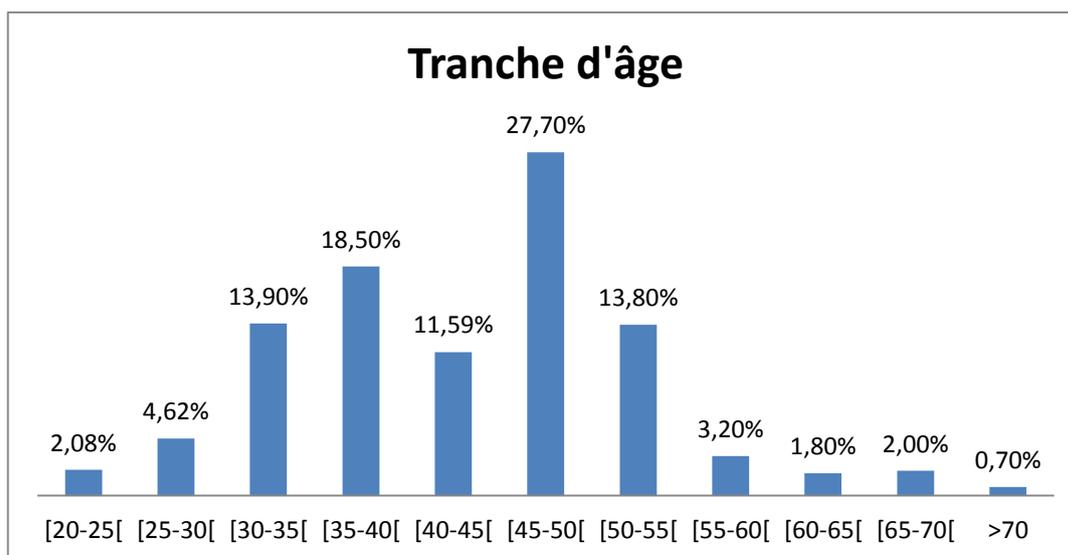


Figure 25 : Répartition des patientes en fonction de l'âge

III.3.1.2 Activité génitale

AG +	220	51 %
AG -	212	49 %

Tableau 1 : répartition des patientes en fonction de l'activité génitale

III.3.1.3 Parité

37,5% des patientes sont nullipares, 25,7% d'entre elles ont fait entre 1 et 3 grossesses, 36,8% ont fait plus de 3 grossesses.

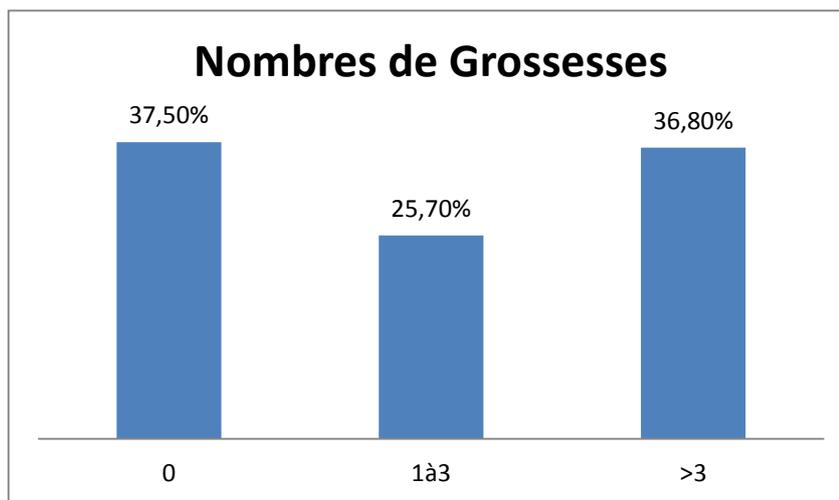


Figure 26 : Répartition des patientes en fonction de la parité

III.3.1.4 Age à la première grossesse

Parmi les 270 (62,5%) patientes qui ont fait des grossesses, environ 84,4% d'entre elles ont fait une première grossesse avant 30 ans. Seulement 15,5% ont fait une première grossesse tardive après 30 ans.

Avant 30 ans	N= 228	84,4%
Après 30 ans	N= 42	15,5%

Tableau 2 : Répartition des patientes en fonction de l'âge à la première grossesse

III.3.1.5 Antécédents familiaux

13% des patientes, ont des antécédents familiaux de cancer du sein

III.3.1.6 Taille tumorale

La taille tumorale était en moyenne de 8cm (entre 4 et 20 cm).

Taille Tumorale	Nombres de patientes	Pourcentage %
T3	101	23,8%
T4	16	3,7%
T4a	192	44,4%
T4b	57	13 %
T4c		
T4d	66	15%
Mastite inflammatoire		

Tableau 3 : répartition des patientes selon la taille tumorale

III.3.1.7 statut ganglionnaire

(cN)	N0	N1	N2	N3
	140 (32,4%)	223(51,6%)	65 (15,04%)	4 (0,9%)

Tableau 4 : Répartition des patientes selon leur statut ganglionnaires

III.3.1.8 Stade TNM c (UICC 2009)

Stade (TNM c)	IIIa	IIIb	IIIc
	13(3%)	281(65,04%)	138(31,94%)

Tableau 5: Répartition des patientes selon le stade TNMc

III.3.1.9 Diagnostic

Le diagnostic a été fait sur la Microbiopsie pour la tumeur, et Cytoponction sur les adénopathies axillaires.

III.3.1.10 Type histologique

Le type histologique le plus fréquent est le carcinome canalaire infiltrant dont 81,01% des cas. Le carcinome lobulaire infiltrant est retrouvé dans 12,73% des cas, le carcinome tubuleux dans 2,7% des cas. Le carcinome mucineux est retrouvé dans 2,31% des cas, et le carcinome avec différenciation apocrine dans 0,4% des cas.

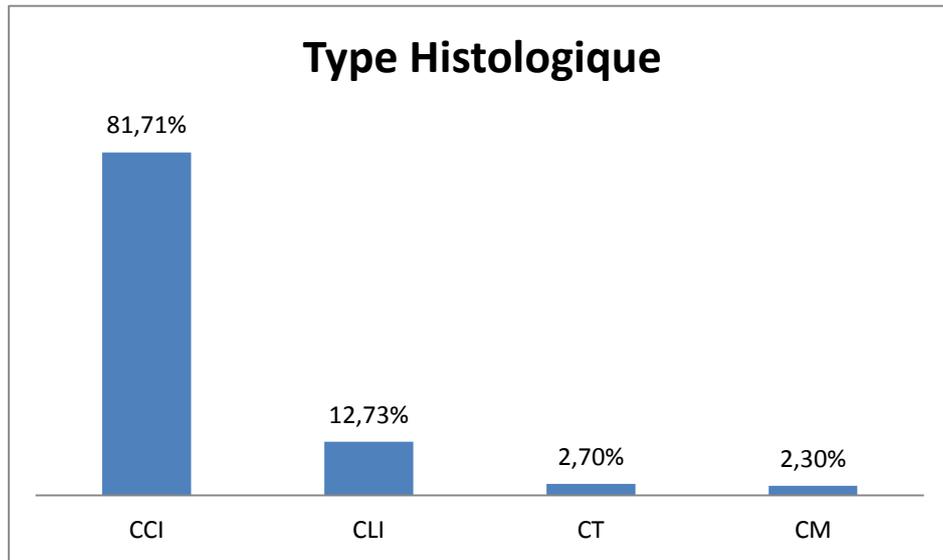


Figure 27 : Répartition des patientes en fonction du type histologique

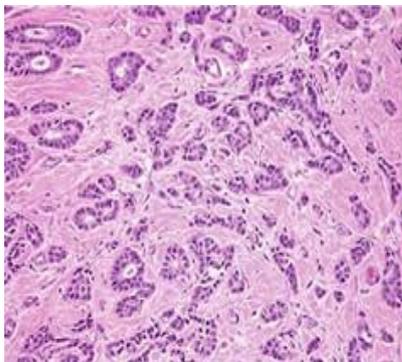


Figure 28 : carcinome canalaire infiltrant [10]

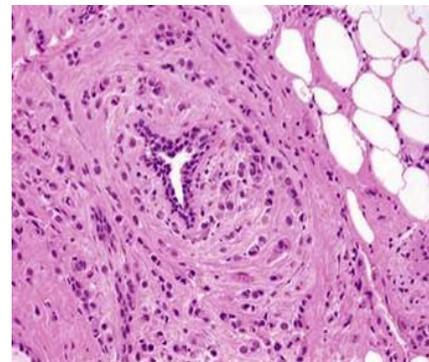


Figure 29: carcinome lobulaire infiltrant [10]

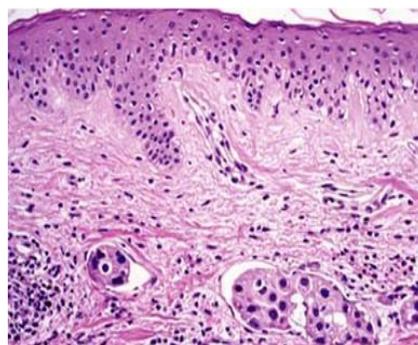


Figure 30 : carcinome inflammatoire [10]

III.3.1.8 Grade SBR

- Grade SBR I chez 10,4% (n=45) des patientes
- Grade SBR II chez 51,8% (n=224) des patientes
- Grade SBR III chez 37,7% (n= 163) des patientes

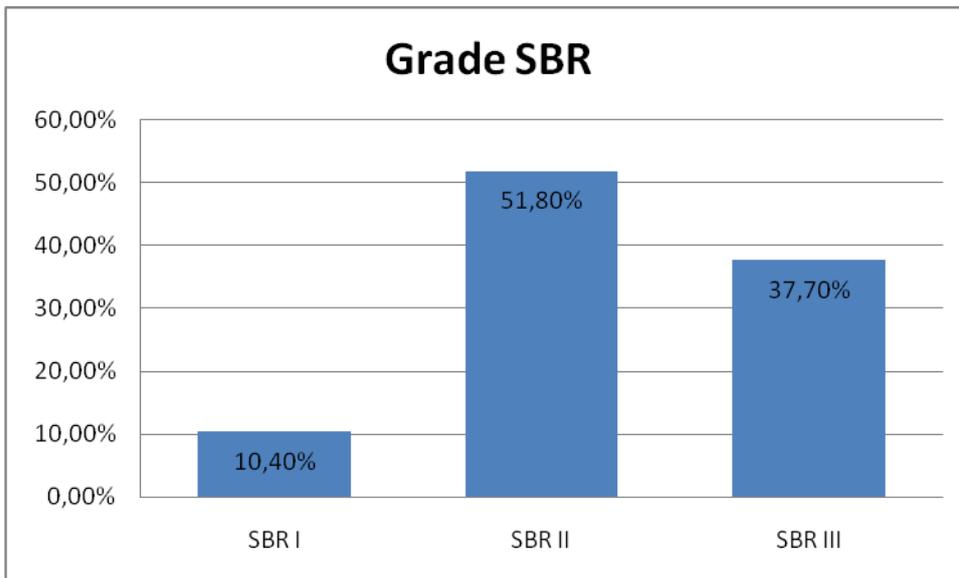


Figure 31 : répartition des patientes en fonction du grade SBR

III.3.1.9 Récepteurs hormonaux

- 63,19%(n = 273) des patientes ont des récepteurs hormonaux positifs.
- 36,8% (n= 159) des patientes ont des récepteurs hormonaux négatifs.

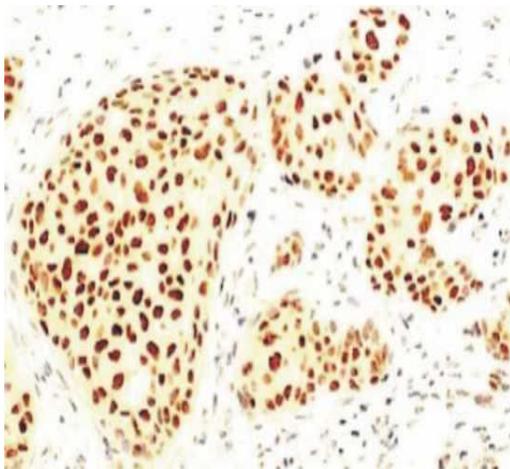


Figure 33 : RE positifs [10]

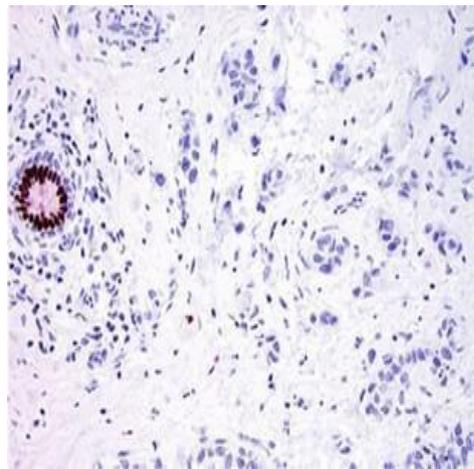


Figure 34: RE négatif [10]

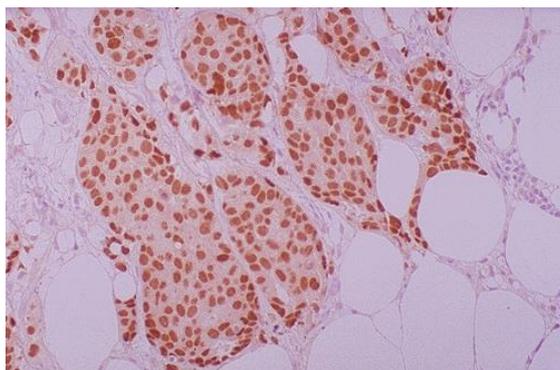


Figure 35 : RP positif [10]

III.3.1.10 statut Her2

56,7%(n=245) des patientes ont un **Her2 négatif (score 0, 1+)**, et **43,2% (n = 187)** des patientes ont une **surexpression de Her2**, c'est-à-dire score 3 à l'immunohistochimie entre le sous-groupe (Luminal RH+, HER2+) et le sous-groupe (RH -, Her2+).

03 patientes parmi les 245 ont eues un score 2 à l'immunohistochimie (IHC), ont été analysées par une deuxième lecture (IHC), les trois étaient Her2 négative, au total **(245 patientes Her2 négative, et 187 patientes Her2 positive)**.

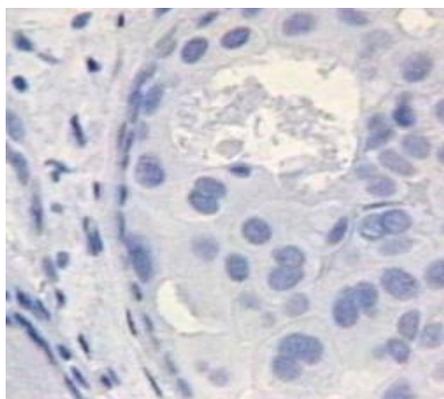


Figure 36: Her2 score 0 [10]

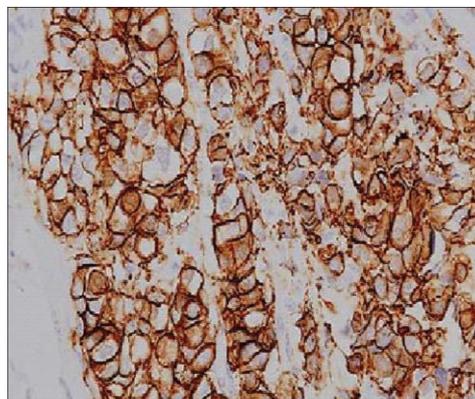


Figure 37: Her2 score 3 [10]

III.3.11 La Répartition des patientes selon la classification biomoléculaire (RH& Her2)

Le marqueur KI67 n'a pas été analysé pour toutes les patientes pour des problèmes de disponibilité à notre niveau.

-Les patientes ont été réparties en fonction du statut des (RH et de Her2) en quatre sous-groupes,

-le Luminal (A ou B) : 36,34% des patientes ont des récepteurs hormonaux positifs et un Her2 négatif.

-le Luminal /Her2 : 28,85% des patientes ont des récepteurs hormonaux positifs et un Her2 positif score3 + a l'immunohistochimie.

-le Her2 : 16,43%, des patientes ont des récepteurs hormonaux négatifs et une surexpression de Her2 score3 à l'immunohistochimie.

- le triple négatif : 20,37% ont des récepteurs négatifs et un Her2 négatif.

Sous-groupe	n	%
Luminal (RH+, Her2-)	157	36,34 %
Luminal (RH+, Her2score 3)	116	28,85%
Her2 (RH -, Her2 score3)	71	16,43%
TN (RH-, Her2-)	88	20,37%

Tableau 6 : répartition des patientes en fonction de la classification biomoléculaire

- Dans le groupe luminal

L'âge moyen au moment du diagnostic est de 49 ans, 78% des patientes sont ménopausées et 62,4% ont un IMC entre 25 – 30 kg / m². 78,3% d'entre elles présentent des carcinomes canalaire infiltrant. La majorité étaient classés stade IIIb de la classification TNM.

- Dans le groupe Luminal Her2

L'âge moyen au moment du diagnostic est de 49,5 ans, 61,20% des patientes sont non ménopausées et 81,9% ont un IMC < 25 kg / m². 82,7% étaient des carcinomes canaux infiltrant. La majorité étaient classés stade IIIC.

- Dans le groupe Her2

L'âge moyen au diagnostic est de 49 ans, 67,6% étaient non ménopausique, (70,4% étaient classées IIIb, 25,3% IIIC), formes très avancées du cancer du sein, 61,9% ont un IMC entre 25 – 30 kg / m²

-84,5% étaient des carcinomes canaux infiltrant.

- Dans le groupe Triple négatif

L'âge moyen au diagnostic est de 50 ans 77,3% sont non ménopausées, avec (65,9% stade IIIb, et 30,7% stade IIIC), 26,13% ont un IMC >30 kg / m²

-65,9% sont des carcinomes canalaire infiltrant

Sous-groupe biomoléculaire		Luminal	Luminal Her2	Her2	TN
N = 432		157(36,3%)	116 (26,8%)	71(16,4)%	88(20,37%)
Age (ans) : (extrême)		26-72	29-70	31-67	23-77
(médiane)		(49 ans)	(49,5ans)	(49 ans)	(50 ans)
Non ménopausée		33 (21%)	71 (61,20%)	48(67,6%)	68(77,3%)
Ménopausée		124 (78%)	45 (38 %)	23(32,4%)	20(22,7%)
IMC : < 25kg/m ²		50 (31, 8%)	95(81,9%)	15(21,12%)	11(12,5%)
25 – 30 kg/m ²		98(62, 4%)	15(12, 9%)	44(61,9%)	54 (61,3%)
> 30kg/ m ²		9 (5,7%)	6 (5,17%)	12(16,9%)	23(26,13%)
Stade	IIIa	5(3,18%)	2(1,72%)	3(4,22%)	3(3,4%)
	IIIb	136(86,6%)	37(31,9%)	50(70,4%)	58(65,9%)
	IIIc	16(10,2%)	77(66,37%)	18(25,35%)	27(30,7%)
Type histologique	CCI	129(82,1%)	96(82,7%)	60(84,5%)	65(73,8%)
	CLI	26 (16,5%)	17 (14,6%)	9 (12,6%)	3 (3,4%)
	AUTRE	2(1%)	3 (2,5%)	2(2,8%)	20(22,27%)

Tableau 7 : caractéristiques des patientes

III.3.1.12 Traitement chirurgical

-Sur les 438 patientes recrutées, 431 ont été opérée (mastectomie + curage ganglionnaire), avec 2 évaluations clinique et radiologique à la 4^{ème} et à la 8^{ème} cures de traitement.

Une patiente a refusé la chirurgie après 08 cures, et 06 ont progressées après 04 cures et ont suivies un Protocole standard.

➤ Taux de réponse histologique

Le taux de réponse histologique a été évalué selon la classification histologique de Sataloff, a l'avantage d'être reproductible, de mieux différencier les réponses partielles dans la tumeur initiale et de tenir compte à la fois de la réponse au niveau de la glande mammaire et au niveau ganglionnaire axillaire. Dans cette étude, la classification de Sataloff a été choisie comme critère de jugement principal de réponse à la chimiothérapie néoadjuvante.

Sur les 432 patientes étudiées, **173 (40,13%)** ont eu une **réponse histologique complète (pCR)**, sur la tumeur et sur les ganglions .

-258 soit (60%) des patientes non pas eu de réponse histologique complète, mais parmi elles (24,08%) ont eu une réponse complète sur la tumeur, et (28,6%) sur les ganglions (GG) après la chimiothérapie néoadjuvante associée à l'acide Zoledronique, et 120 patientes pas de réponse histologique complète (pCR).

pCR (Tumeur +GG) TANA	n = 173 (40,13%)
------------------------------	-------------------------

Tableau 8: réponse histologique complète

Non pCR n= 258 (60%) (partielle)	Réponse tumoral complète sur la tumeur (TA) mais pas sur les adénopathies (N)	n= 64 (24,8)%
	Réponse ganglionnaire complète pour les adénopathies (N+) (NA), mais pas sur la tumeur	n= 74 (28,6)%

Tableau 9 : réponse histologique partielle

Pas de réponse (absence d'effet thérapeutique) (TDND)	N=120 (46,5%)
--	----------------------

Tableau 10 : pas de réponse histologique

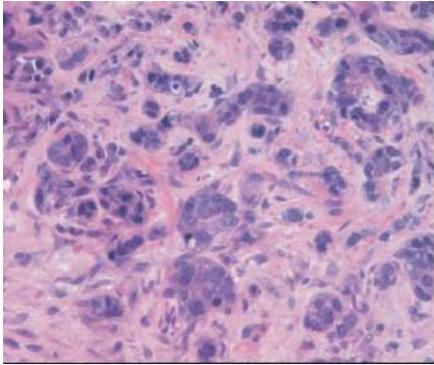


Figure 38 : Microbiopsie (CCI)

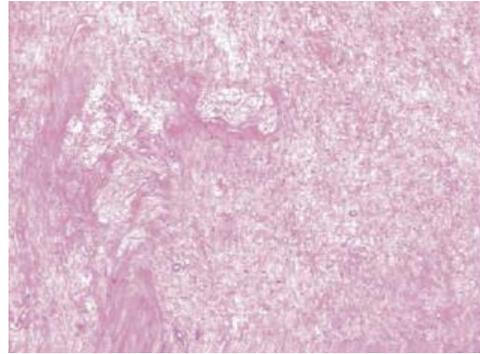


Figure 39 : (Réponse histologique Complète)

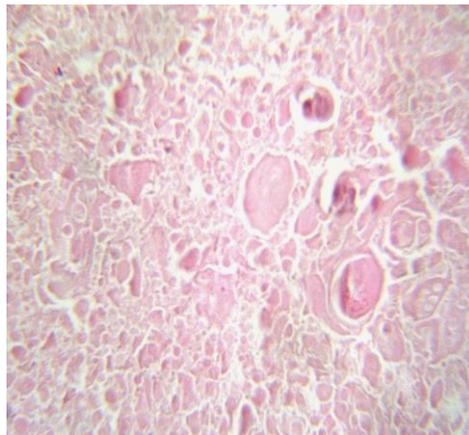


Figure 40 : effet thérapeutique total avec nécrose totale du tissu tumoral [266]

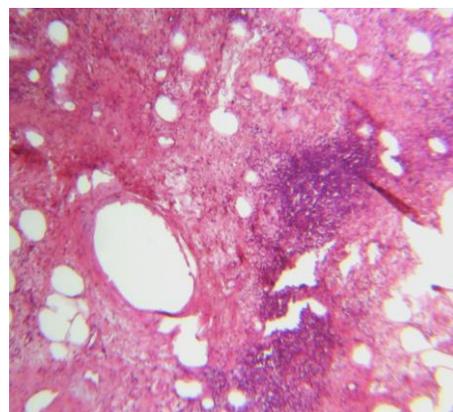
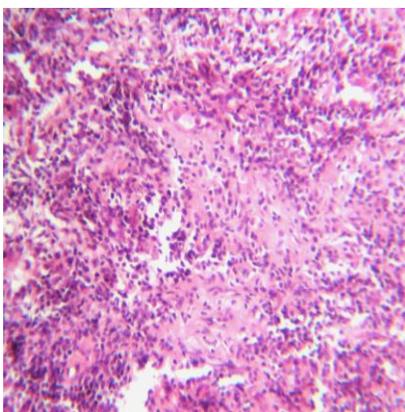


Figure 41 : effet thérapeutique ganglionnaire absence de reliquat tumoral [266]

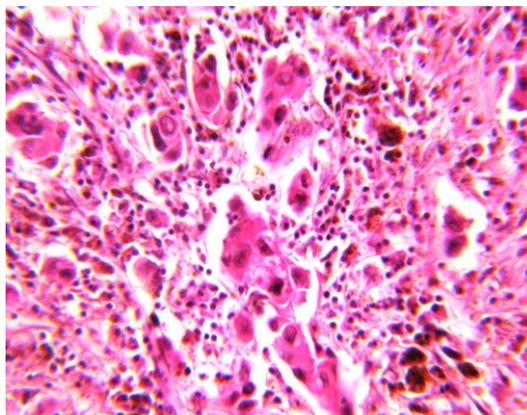


Figure 42 : persistance d'un, reliquat tumoral minime (réponse de plus de 50%) avec effet thérapeutique : réaction inflammatoire avec fibrose [266]

III.3.2 Analyse de la pCR selon le profil clinico-pathologique

La première analyse retrouve une association significative de la pCR avec l'IMC (indice de masse corporelle). 68,2% de pCR chez les patientes avec un poids normal, et 31,8% en cas de surpoids ($p=0,006$). Le grade tumoral élevé, le type histologique, ainsi qu'avec la négativité des récepteurs hormonaux. En effet, on observe que la pCR est associée de façon significative au grade SBR élevé (égal à 3) avec 4,6 % de pCR chez les tumeurs SBR II, et 95,4% chez les tumeurs de grade SBR III ($p=0,009$).

Le statut des récepteurs hormonaux négatifs est également retrouvé associé de façon significative (65,07% de pCR dans le groupe RH-, contre 32,57% en cas de RH+, $p=0,01$).

Le statut Her2 est aussi corrélé et associé à une différence significative avec 53,17% de pCR pour le statut Her2 positive (score 3), et 46,24% pour le statut Her2 =0, ($p=0,01$).

La pCR est aussi associée à une différence significative dans les sous-groupes (luminal, Her2, TN), elle est de **53,17% dans le groupe (luminal –**

Her2+, Her2 +) , 19,07% dans les triples négative, et 27,8% dans le groupe (Luminal, Her2 -) ; p= 0,01

En revanche, l'âge des patientes au moment du diagnostic, la taille tumorale, le stade de la tumeur, et l'activité génital ne sont pas associés à une différence significative. Par contre nous retrouvons un pourcentage supérieur de pCR de **51,4 %** chez les femmes ménopausées, et **49,55%** chez les femmes non ménopausée.

Caractéristiques tumorale (biopsie avant CT)	Nombre de patientes (%)	pCR, (%)	p
Age au diagnostic N=432			NS
< 35 ans	89 (20,6)	33 (19)	
35-50 ans	250 (57,8)	92(53,17)	
> 50 ans	93 (21,5)	48 (27,7)	
Activité génital			NS

ménopause	212(49,07)	89(51,4)	
non Ménopause	220(50,9)	84(48,55)	
IMC			P=0,006
<25kg/m ²	171 (39,58)	118(68,2)	
25 – 30kg/m ²	211 (48,84)	55 (31,8)	
>30 kg/m ²	50 (11,57)	0	
Taille tumorale (mm)		Corrélation entre la taille et pCR	NS
Moyenne minimum-maximum	80mm (40mm – 200mm)	100 mm (40mm -200mm)	
Stade de la tumeur			NS
IIIA	13 (3)	5 (2,9)	
IIIB	281 (65,04)	101 (58,4)	
IIIC	138 (31,94)	67 (38,7)	
Histologie	N (%)	pCR, n (%)	P= 0,001
CCI	350 (81,01)	160 (92,5)	
CLI	55 (12,73)	7 (4,04)	
Autre carcinome	27 (6,25)	6 (3,46)	
Grade SBR			P= 0,009
SBR 1	45 (10,4)	0	
SBR 2	224 (51,8)	8 (4,6)	

SBR 3	163 (37,7)	165 (95,4)	
Récepteurs Hormonaux			P=0,01
RH -	245 (56,7)	116 (67,05)	
RH +	187 (43,28)	57 (32,57)	
RE – RP -	245 (56,7)	116 (67,05)	P= 0,01
RE+ RP+	62(14,35)	11 (6,35)	
RE - RP+	1 (0,23)	1	
RE + RP -	124 (28,7)	45 (26,01)	
HER2 Status			P=0,01
Her2 =0	232 (53,8)	80 (46,24)	
Her2 = 1	13 (3)	1	
Her2= 3	187 (43,2)	92 (53,17)	
Sous groupe biomoléculaire			P=0,01
Luminal (RH+,Her2-)	157(36,34)	48 (27,8)	
(luminal/Her2+,Her2+)	187 (43,2)	92 (53,17)	
Triple negative (TN)	88 (20,37)	33 (19,07)	

Tableau 11 : Corrélation entre la pCR et les caractéristiques clinico-pathologique de la tumeur

III.3.3 Taux de réponse Clinique

Sur les 438 patientes recrutées dans l'étude, il y a eu 6 progressions après la 04^{ème} cure(C4) de chimiothérapie néoadjuvante associée a l'acide zolédronique. Le taux de réponse objective, défini comme le taux de réponse partielle et complète [annexe8] a été de 97% après la (C4), dont 3% stabilisations et de 99,3% après (C8), dont 0,7% stabilisations. La réponse clinique complète était respectivement de 28% après C4, et de 46,8 % après C8.

	C4 %	C8 %
RO	97 (n=419)	99,3 (429)
RC	28 (n= 121)	46,8 (202)
RP	69 (n = 298)	52,5 (227)
STABILISATION	3 (n= 13)	0,7 (3)

Tableau 12 : taux de réponse objective



Figure 43: C1 (avant la 1ère cure)



Figure 44 : C8 (après la 8ème cure)
(Réponse complète clinique)



Figure 45: C1 avant la 1ère cure



Figure 46 : C4 (réponse partiel)

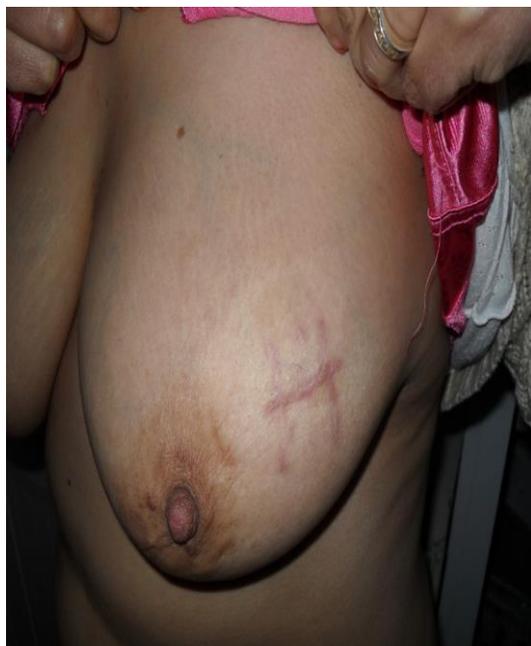


Figure 47 : C1 avant la 1ère cure
Œdème et inflammation
(Biopsie chirurgicale)

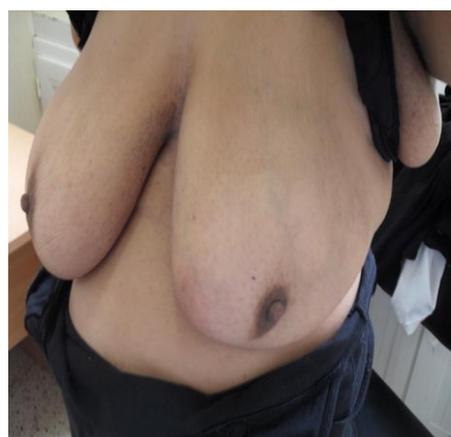
Figure 48 : C4 : réponse partiel



**Figure 49: C8 (réponse complète clinique)
Disparition de l'inflammation**



Figure 50: C1 (avant la 1 ère cure)



**Figure 51 : C8
(Réponse complète clinique)**

III.3.4 Taux de Réponse radiologique

-Sur les 438 patientes, l'évaluation par mammographie entre C1 – C4, le pourcentage de réduction tumoral moyen est de 58,8% avec un écart de réduction minimal de (-36,4% jusqu'à 100%) de réponse complète radiologique.

-L'évaluation échographique entre C1-C8 a démontré un pourcentage de réduction moyen de 69,4% avec un écart de réduction minimal de (- 37,6 % jusqu'à 100%) de réponse complète radiologique.

-IRM mammaire a été demandé pour quelques patientes en fonction de la disponibilité pour comparer les réponses radiologiques avec l'échographie entre C1 et C8. Sur les 438 patientes, 45 ont pu faire leur l'examen Le pourcentage de réduction tumoral moyen entre C1 et C8 est de l'ordre de 75% presque en même égalité avec l'échographie mammaire

Taille Résiduel	Mammographie	Echographie
	C1 – C4	C1 – C8
Taille médiane(min-max)(mm) :	85(70-100)	42,5 (35-60)
	35(31-0)	13 (16-0)
Pourcentage de réduction :		
moyenne	58,8 %	69,4%
Min	- 36 ,4 %	-37,6 %
Max	100 %	100%

Tableau 13 : taux de réponse radiologique



Figure 52: mammographie à la (C1)
(Opacité spéculée du QSE sein gauche)



Figure 53: réponse mammographiques
complète après C4



Figure54 : mammographie à la (C1)
(Opacité ronde irrégulière dans QSE)



Figure 55 : réponse complète
après (C4)

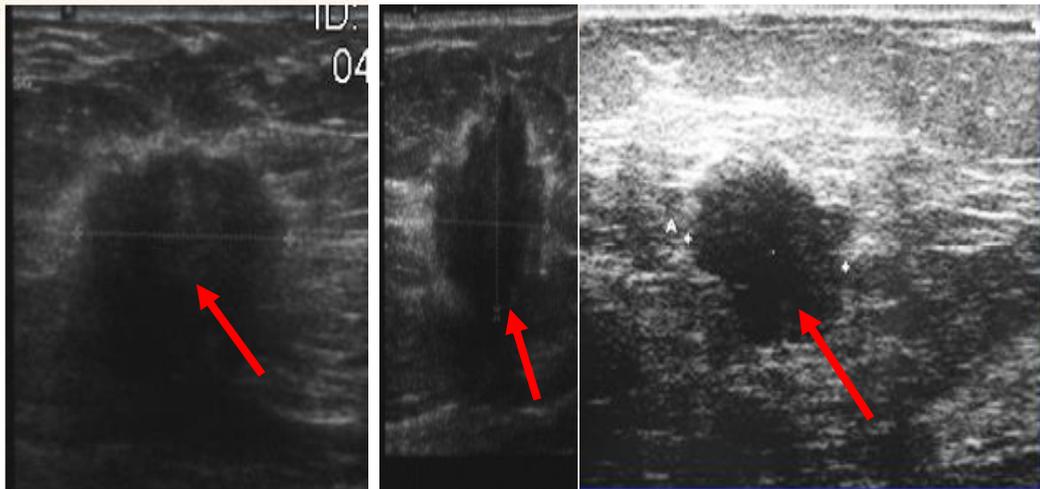


Figure 56 : image échographiques a la (C1), montrant une masse hypoéchogène mal limité aux contours irréguliers



Figure 57 : disparition complète de la masse après (C8)

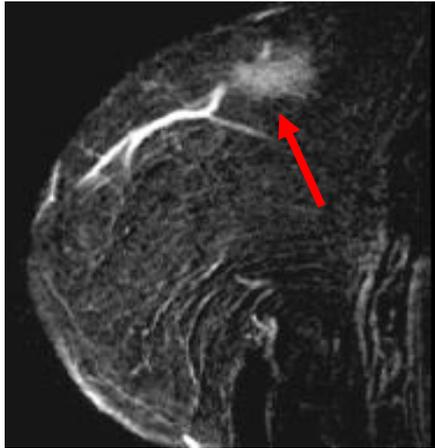


Figure 58 : masse concentrique à IRM (Avant C1)

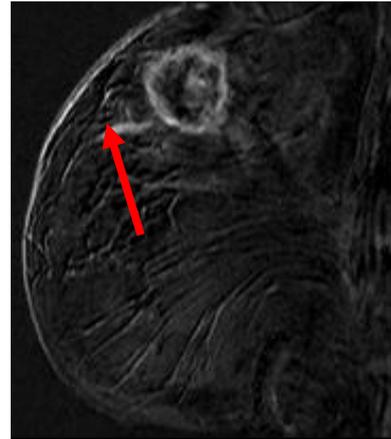


Figure 59 : diminution du volume de plus de 65% après (C8)

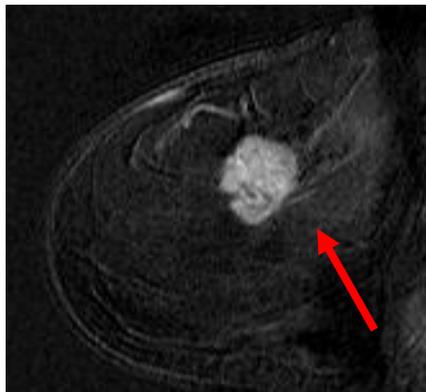


Figure 60 : masse concentrique à IRM (avant C1)



Figure 61 : diminution concentrique de la masse après (C8)

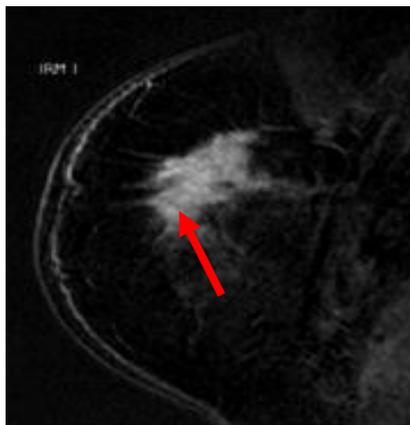


Figure 62 : masse QSE sein gauche à IRM (avant C1)

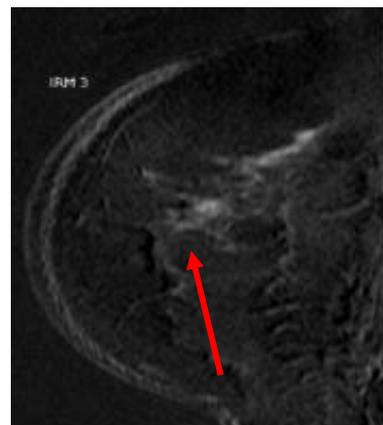


Figure 63 : réponse complète (C8)

III.3.5 Toxicité de la chimiothérapie néoadjuvante associée à l'acide zolédronique

III.3.5.1 observances

431 patientes ont été opérées après la 8^{ème} cure de chimiothérapie néoadjuvante. Toute les patientes ont reçu **04 cycles** de chimiothérapie type **(AC +AZ)** puis **04 cycles** de chimiothérapie type **(T+ AZ)** associée ou non au Trastuzumab, avec un examen odontologique à la 1^{ère} et à la 8^{ème} cure de chimiothérapie, un bilan rénal et calcique après chaque cure, avec une échographie cardiaque à la 1^{ère} et à la 8^{ème} cure.

Au total 3456 cycles de chimiothérapie néoadjuvante associée à l'acide zolédronique ont été administrés aux patientes.

Des reports de traitements liés à la chimiothérapie ont eu lieu dans 29 cycles et une diminution de dose de l'acide zolédronique chez 1 patientes qui a développé une insuffisance rénale de grade 2.

III.3.5.2 Toxicité

L'évaluation de la toxicité liée à la chimiothérapie néoadjuvante de type AC+AZ / T+ AZ associée ou non au trastuzumab a été faite selon les critères de toxicité de l'OMS [**annexe 7**].

III.3.5.2.1 Toxicité liée à la chimiothérapie

A / Toxicité hématologique

Sur les 432 patientes étudiées, 344 ont une toxicité hématologique grade 1 et 2, ne nécessitant pas de facteurs de croissance, la plus fréquente a été la leucopénie. Elle a représenté 31,4% des cycles (n=108). La toxicité de grade III et IV a été représentée par une neutropénie fébrile dans 0,5 % (n=2) des cycles .

	Grade 1 et 2	Grade 3 ou 4
Leucopénie	31,48% (n= 108)	
Neutropénie	28,7% (n= 99)	
Neutropénie fébrile		0,5% (n= 2)
Anémie	7,87% (n= 27)	
Thrombopénie	11,57% (n= 40)	

Tableau 14 : toxicité hématologique au NADIR J 10

B/ Toxicité non hématologique

Les effets secondaires de grade I et II les plus fréquentes ont été les nausées, et anorexie .Les effets secondaires de grade III les plus fréquents ont été l'alopécie.

Effets secondaires	Grade 1 et 2	Grade 3 et 4
Nausées	18 % (n= 62)	
Mucite	2 % (n= 7)	
Constipation	4% (n= 14)	
Asthénie	5 % (n=17)	
Anorexie	9,2% (n= 31)	
Alopécie	8% (n= 29)	92% (n= 316)
Toxicités des phanères	1% (n=6)	
Neuropathie	6 % (n=20)	
Cardiaque	0	0
Myalgies	6% (n= 20)	

Tableau 15 : toxicité non hématologique

III.3.5.2.2 Toxicité liée à l'acide zolédronique pendant la chimiothérapie

Les effets secondaires de grade I et II liée à l'acide zolédronique les plus fréquents ont été les algies osseuses, les hypocalcémies, avec une insuffisance rénale dans 1cas. Aucune toxicité de grade III n'a été signalée, et pas d'Ostéonécrose de la mâchoire.

Effets secondaires	Grade 1 et 2	Grade 3 et 4
Ostéonécrose de la mâchoire	0	0
Syndrome pseudo grippal	0	0
Algies osseuses	7,8% (n= 27)	
Hypocalcémie	7,8% (n=27)	
Insuffisance rénal	0,2% (n= 1)	

Tableau 16 : toxicité liée à l'acide zolédronique pendant la chimiothérapie

III.3.6 Traitement adjuvant par l'acide zolédronique après chirurgie

III.3.6.1 observances

431 patientes ont été opéré trois semaines après les 08 cures de chimiothérapie néoadjuvante + acide zolédronique, suivis de radiothérapie locorégionale.

-Le traitement adjuvant est constitué de 06 cures (d'acide zolédronique) tous les 03 mois, puis de 06 cures tous les 06 mois sur 03 ans, associée ou non au Trastuzumab et à l'hormonothérapie adjuvante, avec supplémentation systématique : calcium + vitamine D (500mg/ 400UI) /jour .

- Un bilan phosphocalcique et rénal est demandé systématiquement avant chaque perfusion de chimiothérapie associée à l'acide zolédronique, avec mise en état de la cavité buccal.

Au total 5172 cures d'acide zolédronique ont été administrées aux patientes sur 03 ans.

-Des reports de traitement lié à l'hypocalcémie ont eu lieu dans 5 cures ; aucune diminution de dose n'a été effectuée.

- une DMO de contrôle a été demandé à 12 mois, 24 mois, et 36 mois.

III.3.6.2 Toxicité liée à l'acide zolédronique en adjuvant

Les effets secondaires de grade I et II liés à l'acide zolédronique les plus fréquents ont été les hypocalcémies, avec absence de nécrose de la mâchoire et d'insuffisance rénale. Aucune toxicité de grade III n'a été signalée.

Effets secondaires	Grade 1 et 2	Grade 3 et 4
Ostéonécrose de la mâchoire	0	
Syndrome pseudo grippal	0	
Algies osseuses	0,6 % (n= 2)	
Hypocalcémie	1,16% (n= 4)	
Insuffisance rénale	0	
Cardiaque	0	

Tableau 17: toxicité liée à l'acide zolédronique en adjuvant

III.3.7 évaluation de la densité osseuse



Figure 64 : DMO utilisées dans le service de rhumatologie

Sur les 432 patientes étudiées, 235 ont pu faire leur ostéodensitométrie osseuse (DMO) avant la 1^{ère} cure (C1), et a la (C8), 185 étaient non évaluables pour des problèmes techniques de l'appareil.

Les valeurs entre la C1 et la C8 sont différentes, parmi les 96 patientes qui avait une ostéoporose ou une ostéopénie sur la DMO à la 1^{ème} cure, 62 ont eues une DMO normale [annexe 8] Après C8, ceux-là expriment une différence de variation, avec un pourcentage de modification de la densité osseuse entre C1 et C8 de 26,39% pour les patientes ostéopéniques et ostéoporotiques.

	DMO(C1) %	DMO (C8)%	Gain obtenu %
normal	n = 139 (59,14)	n=201 (85,53)	n=62 (26,39)
Osteopenie	n = 54 (22,97)	n= 21 (8,9)	n =33 (14,07%)
Ostéoporose	n = 42 (17,87)	n = 13 (5,53)	n =29 (12,34%)

Tableau 18: évaluation de la DMO avant et après chimiothérapie néoadjuvante

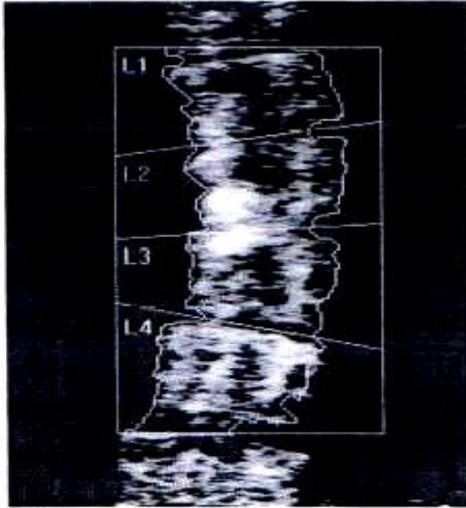
CDX

ID du patient : [REDACTED]
 DDN : 01 Septembre 1962

Sexe : Féminin
 Groupe ethnique : Blanc
 Age de Ménopause : 50

Taille : 152.0 cm
 Poids : 81.0 kg
 Age : 51

Médecin traitant :



73 x 126
 [BAP] 1.9 s (g*cm²)

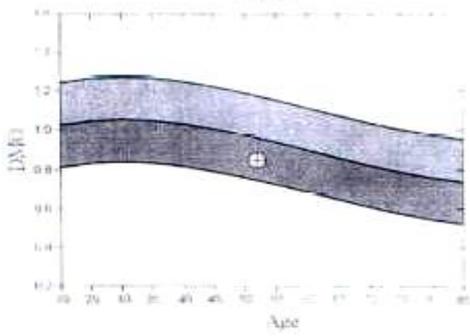
Information d'examen :
 Date d'examen : 06 Juillet 2014 ID : A07061404
 Type d'examen : Rachis Lombaire
 Analyse : 06 Juillet 2014 10:01 Version 13.2
 Spine (auto low density)
 Opérateur :
 Modèle : Discovery Wi (S/N 83571)
 Commentaire :

Résumé des résultats DXA :

Région	Surface (cm ²)	CMQ (g)	DMQ (g/cm ²)	T-score	Z-score
L1	12.50	8.55	0.684	-2.8	-2.0
L3	12.23	11.40	0.932	-1.4	-0.7
L4	14.36	13.22	0.920	-1.5	-0.4
Total	39.09	33.17	0.849	-1.9	-1.0

Total DMQ (g/cm²) : 0.849
 Classification OMS : Ostéopénie
 Risque fracturaire : Augmenté

Total



T-score vs. White Female; Z-score vs. White Female Source: Hologic

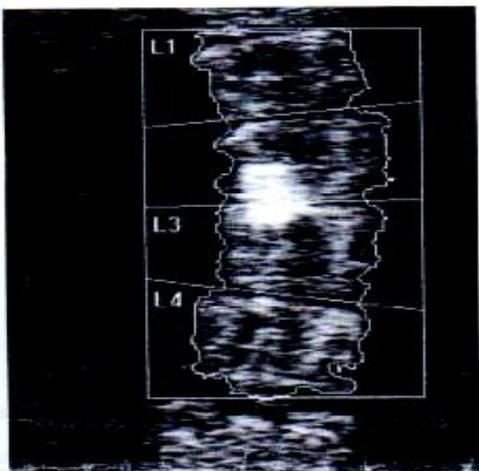
Commentaire :

Figure 65 : ostéodensitométrie osseuse à la C1
 Osteopenie : risque fracturaire augmenté

Sexe : Féminin Groupe ethnique : Blanc Age de Ménopause : 50	Taille : 153.0 cm Poids : 74.0 kg Age : 52
--	--

Nom du patient : XXXXXXXXXX
 DN : 01 Septembre 1962

Médecin traitant :



75 x 125
DAP: 1.8 cGy*cm²

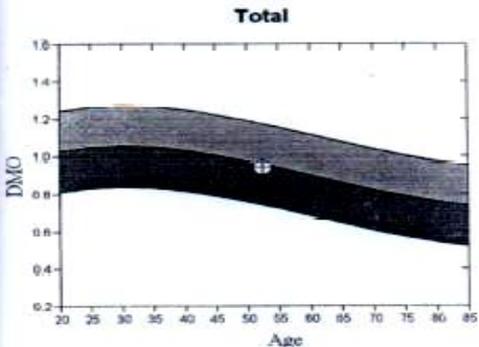
Information d'examen :

 Date d'examen : 21 Décembre 2014 ID : A1221140H
 Type d'examen : f Rachis Lombaire
 Analyse : 21 Décembre 2014 11:01 Version 13.2
 Colonne vertébrale
 Opérateur :
 Modèle : Discovery Wi (S/N 83571)
 Commentaire :

Résumé des résultats DXA :

Région	Surface (cm²)	CMO (g)	DMO (g/cm³)	T-score	Z-score
L1	12.10	9.69	0.801	-1.7	-0.9
L3	13.28	14.09	1.061	-0.2	0.7
L4	14.47	13.80	0.954	-1.0	0.0
Total	39.85	37.58	0.943	-1.0	-0.1

Total DMO CV L1: 0.943 g/cm³
 Classification OMS : Normal
 Risque fracture : Non augmenté



Total

DMO vs. White Female; Z-score vs. White Female. Source: Hologic



Commentaire :

HOLOGIC

Figure 66 : ostéodensitométrie osseuse à la C8
 Normale : risque fracturaire non augmenté

III.3.8 Evaluation de la qualité de vie par (QLQC30)

Le questionnaire QLQ-C30 [Annexe 9] comporte cinq dimensions relatives à l'activité (physique, professionnelle et loisirs, cognitive, émotionnelle et sociale), trois dimensions relatives aux symptômes (fatigue, douleur, nausées et vomissement) et six items indépendants, tous les items évaluent la qualité de vie durant la dernière semaine.

-Dans notre étude nous avons considérés la dernière semaine, comme l'évaluation après chaque cure de chimiothérapie néoadjuvante associée a l'acide zolédronique.

Quatre modalités de réponses sont disponibles : « Pas du tout », « Un peu », « Assez » et « Beaucoup » pour tous les items à l'exception des items de l'état de santé global dont les réponses varient de 0 à 7 (très mauvais à excellent).

-Les patientes répondaient oralement sur place lors des cures de chimiothérapie

-certaines difficultés ont été rencontrées avec plusieurs patientes, concernaient les mots qui n'avaient pas d'équivalent précis en dialecte arabe, ou berbère tels que « les loisirs », « tendu », « irritable », « qualité de vie » et le terme « évaluer », ainsi que l'écriture , et la compréhension , donc le report des résultat sur le questionnaire se faisait ultérieurement par nous-même à la fin de la chimiothérapie .

Sur 432 patientes, 106 étaient évaluables, les autres patientes n'étaient pas coopérantes, la qualité de vie générale ressentie par les patientes a été

analysé a travers deux « chapitres » regroupant chacun plusieurs questions du questionnaire QLQ C30 : les signes généraux et l'état psychologique.

Les scores obtenus à la (C8), à 06 mois et à 24 mois ont été comparés à ceux de l'évaluation initiale à la (C1). Pour les signes généraux, un faible score correspondant à peu de symptômes et donc a une bonne qualité de vie alors que pour l'état psychologique, un score important supérieur a 10, correspondant à une bonne santé psychique et donc a une bonne qualité de vie.

Dans notre étude, on retrouvait une aggravation des signes généraux associées à la dégradation de l'état psychique à la (C1) dans 60,73% des cas, en revanche à la (C8) ces signes généraux et l'état psychique s'améliorent, et à 24 mois de suivi le taux augmentent jusqu'à 80,60% des cas.

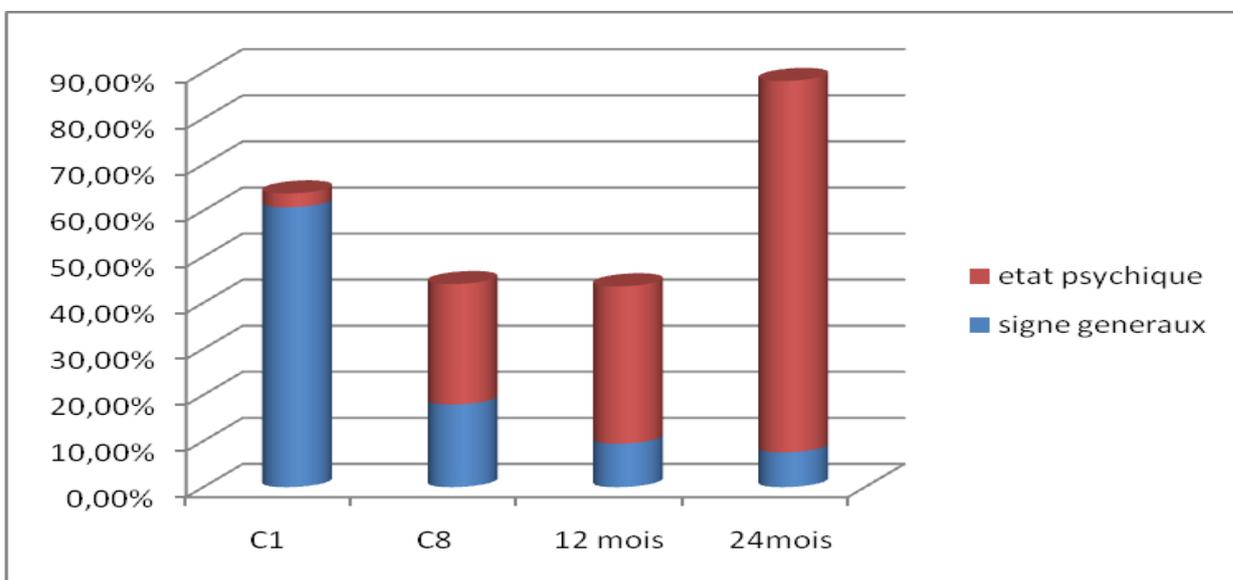


Tableau 19 : évaluation de la qualité de vie

III.3.9 - Courbes de Survie

III.3.9.1 – Survie Globale

L'estimation d'après Kaplan – Meyer montre que 2 événements (décès) se sont produits. La durée moyenne de la survie globale chez l'ensemble des patientes est de **45,07 mois** (valeurs extrêmes 43,54 à 45,81, (IC 95%).

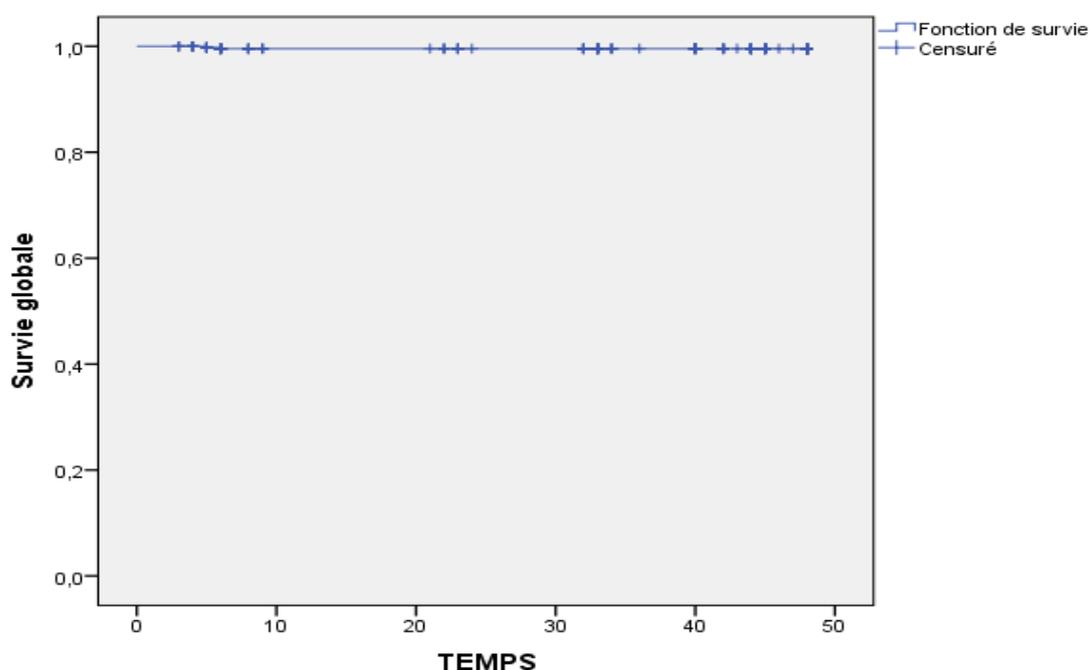


Figure 67 : Courbe de survie globale

➤ Temps jusqu'à progression

• Siège des rechutes

Les rechutes les plus fréquentes ont été locales, (cérébral et osseuse associées), pulmonaire, et absence de rechute osseuse isolées.

Local	n=22 (5%) après mastectomie
Cérébral + osseuse	n=9 (2,08%)
Pulmonaire	n=1 (0,23%)
Osseuse isolées	n=0
Décès	n=2 (0,46%)

Tableau 20 : sites des rechutes

- **Temps jusqu'à progression**

Estimation d'après Kaplan –Maier de la progression de la maladie : 34 événements se sont produits. Le temps moyen jusqu'à progression de l'ensemble des patientes est de 44,81 mois (valeurs extrêmes 44,00 à 45,75 mois) (IC 95%)

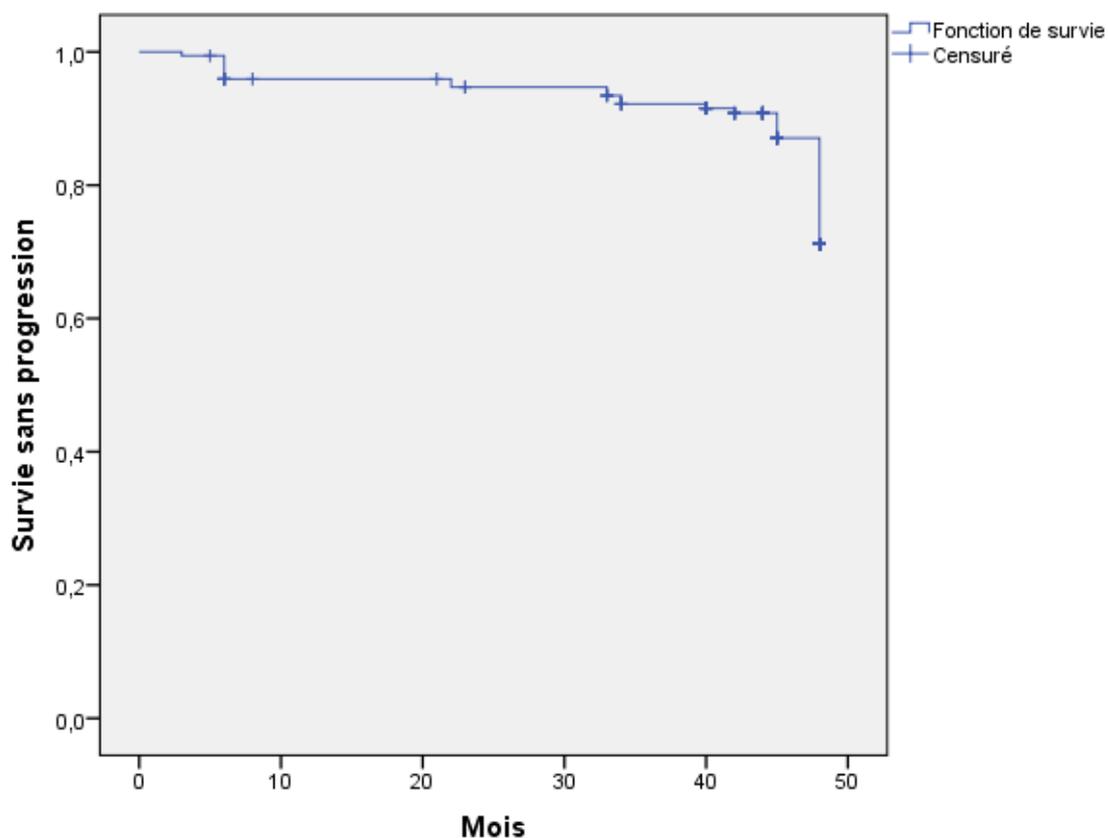


Figure 68 : Temps jusqu'à progression

III.3.9.2 Survie Globale en fonction de l'âge

Il y'a une différence significative en terme de durée moyenne de la survie globale entre les patientes de plus de 50 ans (45,18 mois (44,99- 45,36 mois), et entre 35-50 ans (45,46 mois (44,06- 46,85 mois), par rapport aux patientes de moins de 35 ans (42,89 mois (40,12- 45,66 mois).

(IC95, P=0,03 test de Log Rank).

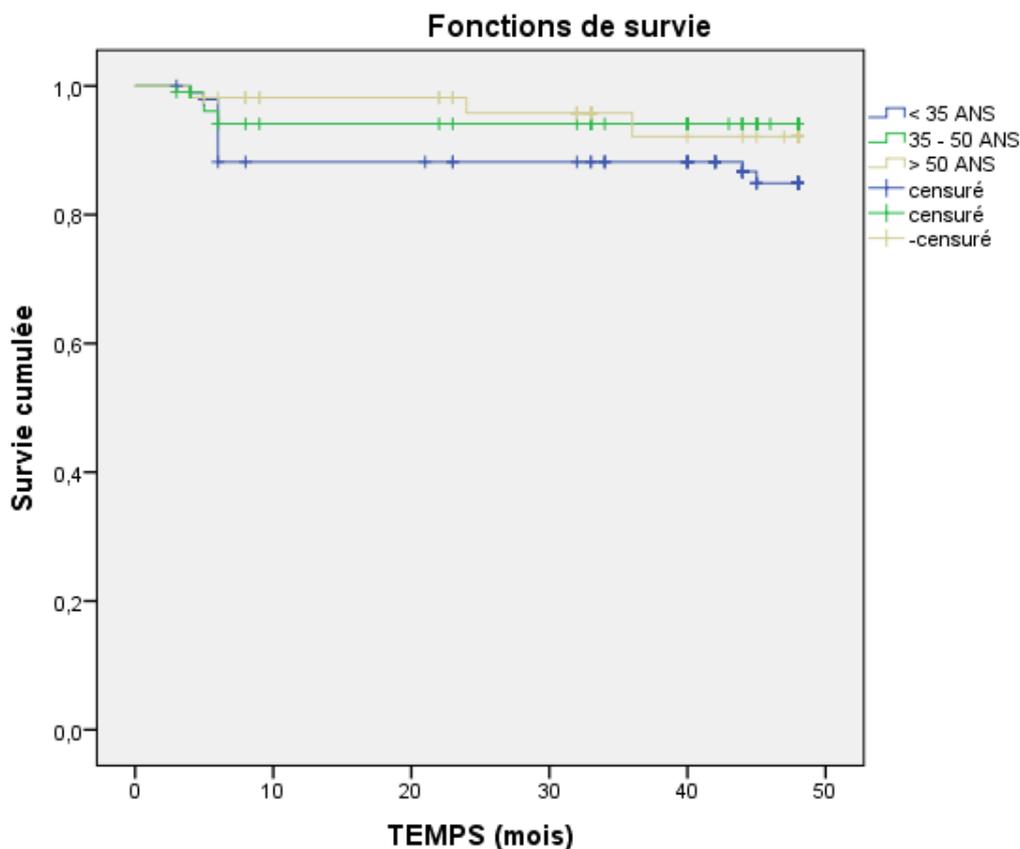


Figure 69: courbe de survie globale en fonction de l'âge

- Temps jusqu'à progression en fonction de l'âge

Il n'a pas de différence significative en termes de temps moyen jusqu'à progression entre le groupe de patientes de moins de 35 ans (45,63 mois (43,21 – 46,06 mois)) et les autres patientes (45,27 mois (43,58- 45,96 mois)) (IC95, p=0,5 test de Log Rank).

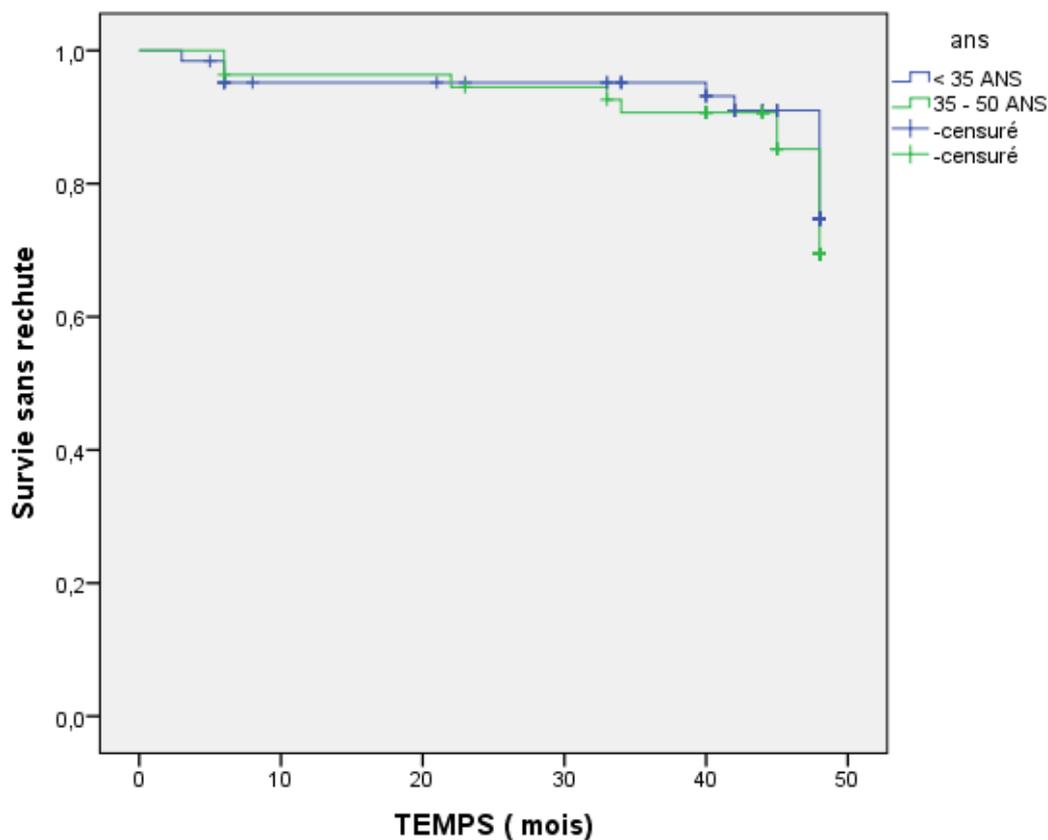


Figure 70 : Temps jusqu'à progression en fonction de l'âge

III.3.9.3 - Survie globale selon l'activité génitale

Il y'a une différence significative en survie globale dans le groupe des patientes ménopausées (45,31 mois (45,30-46,31mois)) par rapport au patientes non ménopausées (43,50 mois (41,63 – 45,38 mois)). (IC95%, $p=0,04$ test Log Rank).

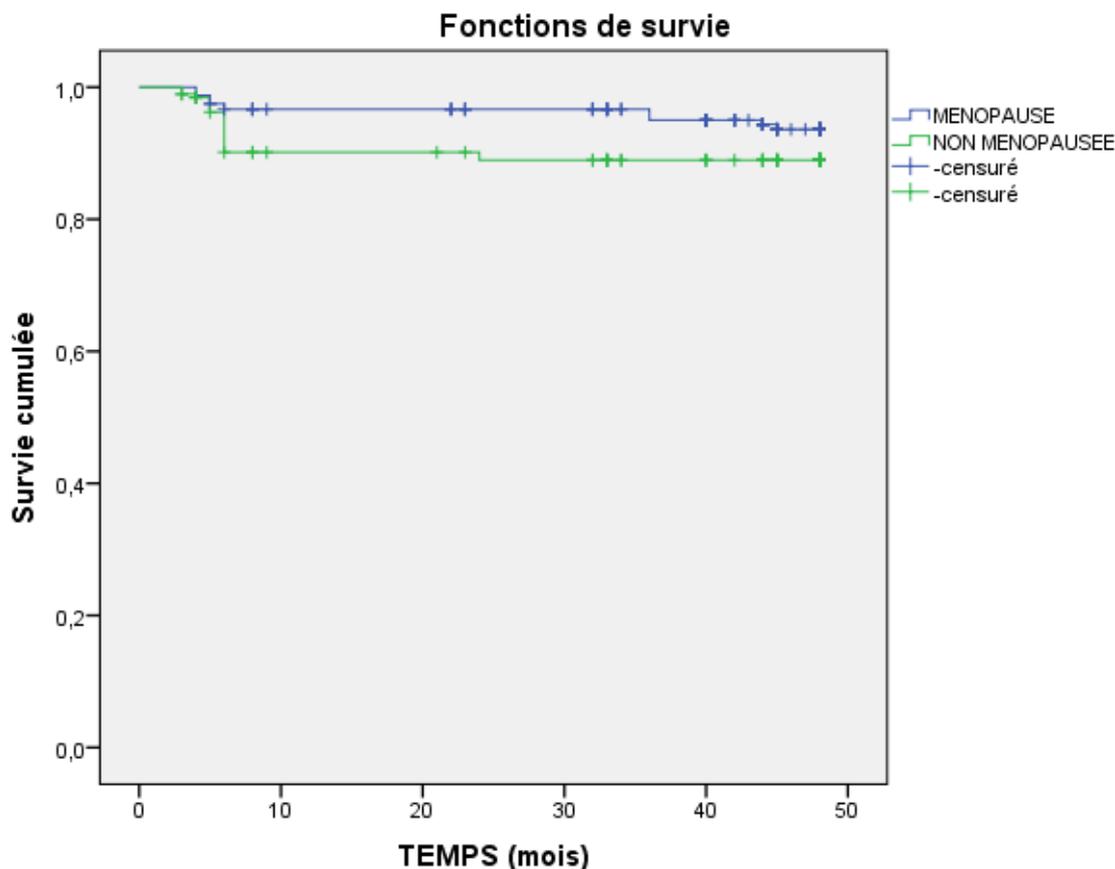


Figure 71 : courbe de survie globale en fonction de l'activité génitale

- Temps jusqu'à progression en fonction de l'activité Génitale

Il n'y a pas de différence significative en terme de temps moyen jusqu'à progression dans le groupe des patientes ménopausées (45,73 mois (44,02-46,43 mois)) par rapport aux patientes non ménopausées (44,99 mois (42,80- 46,18 mois)) IC95, $p=0,7$ test de Log Rank.

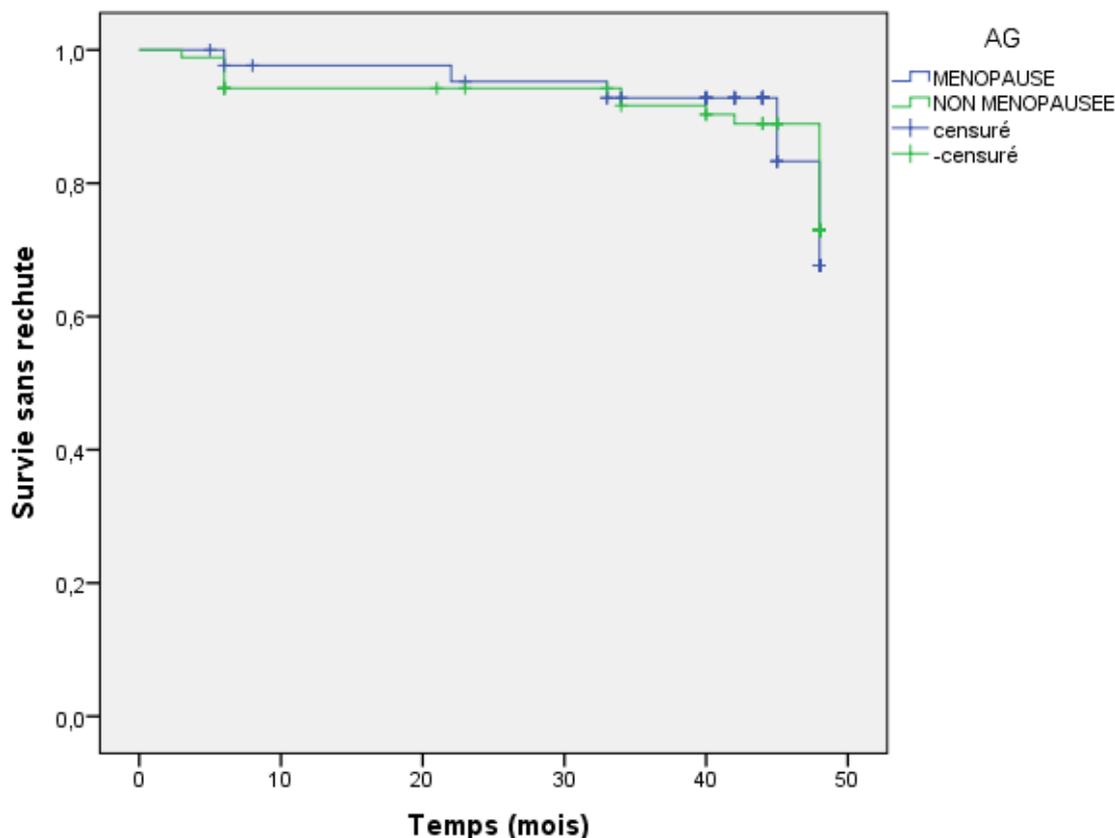


Figure 72 : Temps jusqu'à progression en fonction de l'activité Génitale

III.3.9.4 – survie globale en fonction de la réponse histologique complète

Il y'a une différence significative en terme de survie globale entre le groupe de patientes ayant eu une réponse histologique complète (pCR), (45,86 mois (45,59- 46,13 mois)) par rapport aux autres patientes (37,72 mois (34,47 – 40,96 mois) (IC95%, p=0,001 test de Log Rank.

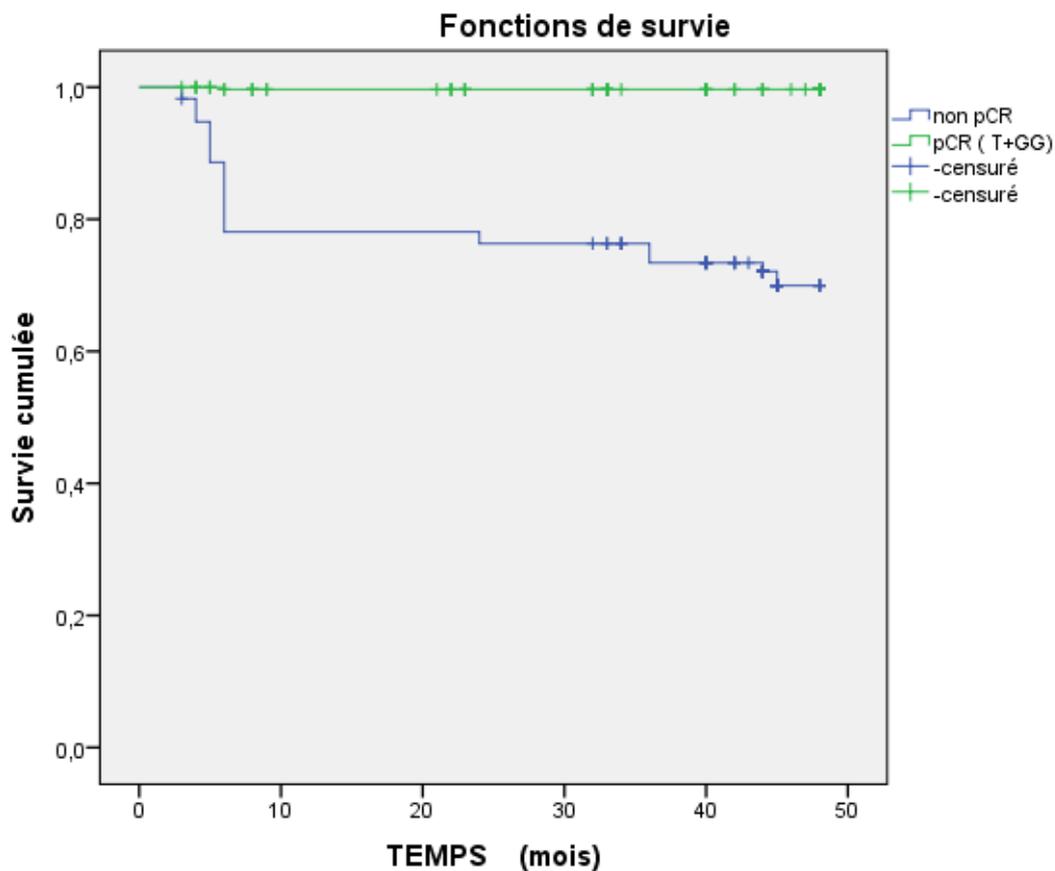


Figure 73 : courbe de survie globale en fonction de la réponse histologique complète

- Temps jusqu'à progression en fonction de la réponse histologique complète

Il y'a une différence significatrice en terme de temps moyen jusqu'à progression entre le groupe de patientes ayant eu une réponse histologique complète (pCR), (45,44 mois (45,65- 46,23 mois)) par rapport aux autres patientes (42,47 mois (39,62 – 45,33 mois) (IC95%, $p=10^{-3}$ test de Log Rank.

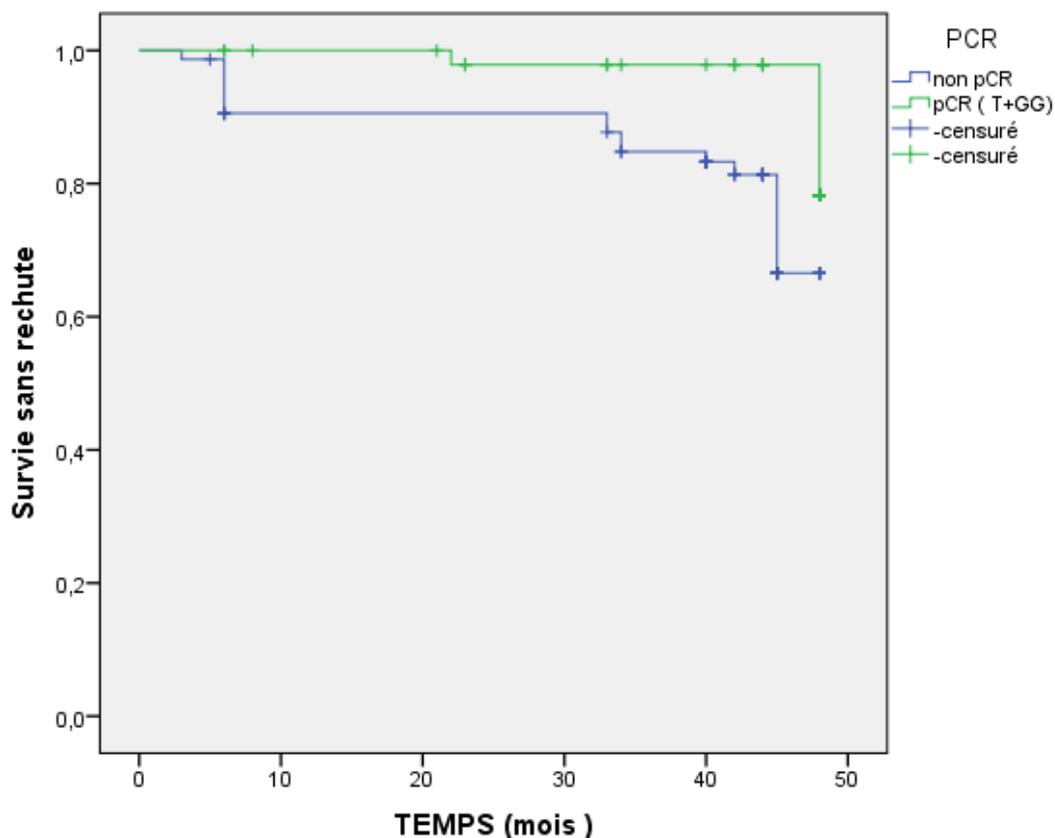


Figure 74 : Temps jusqu'à progression en fonction de la réponse histologique complète

III.3.9.5 - Survie globale par sous-groupes biomoléculaire

L'estimation d'après Kaplan – Maier :

Il y'a une différence significative en terme de durée moyenne de la survie globale entre le groupe (*luminal / Her2 , luminal , et Her2*), par rapport au groupe *TN* , cette survie est significativement Supérieure au seuil de 5% (IC95%, P=0,04 test de log Rank).

- dans le sous-groupe (luminal /Her2) : la durée moyenne de la survie globale est de **45,77 mois** (valeurs extrêmes 45,15 à 46,21 mois) IC95%.
- dans le sous-groupe luminal : la durée moyenne de la survie globale est de 44,37 mois (valeurs extrêmes 45,03 à 46,50 mois) IC 95%.
- dans le sous-groupe Her2 : la durée moyenne de la survie globale est de 45,32 mois (valeurs extrêmes 40,06 à 45, 30 mois) IC 95%.
- Dans le sous-groupe TN : la durée moyenne de la survie globale est de **40,11 mois** (valeurs extrêmes 36,16 à 41,06 mois) IC 95%.

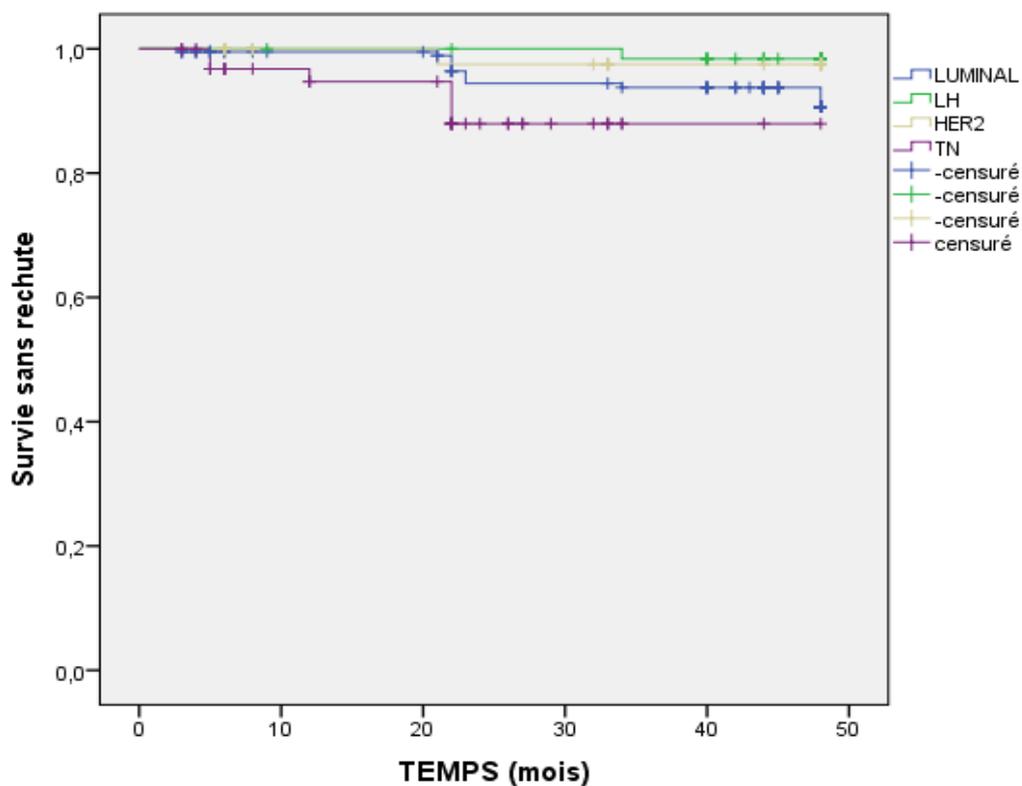


Figure 75 : courbe de survie globale par sous-groupes

- **Temps jusqu'à progression par sous-groupes biomoléculaire**

-Dans le sous -groupe luminal /Her2 : le temps moyen jusqu'a progression est de 45,18 mois (Valeurs extrêmes 45,33-46,21 mois) (IC 95%).

-Dans le sous –groupe luminal : le temps moyen jusqu'à progression est de 44,26 mois (Valeurs extrêmes 44,33-46,41 mois) (IC 95%).

- Dans le sous –groupe Her2 : le temps moyen jusqu'à progression est de 45,18 mois (Valeurs extrêmes 45,01-46,63 mois) (IC 95%).

-Dans le sous –groupe TN : le temps moyen jusqu'à progression est de 38,95 mois (Valeurs extrêmes 31,37- 40,53mois) (IC 95%).

Il y'a une différence significative en terme de temps jusqu'à progression entre le groupe (Luminal/Her2, Luminal, et Her2), significativement supérieur par rapport au groupe triple négatif (TN) au seuil de 5% (IC95%, P=0,01 test de log Rank).

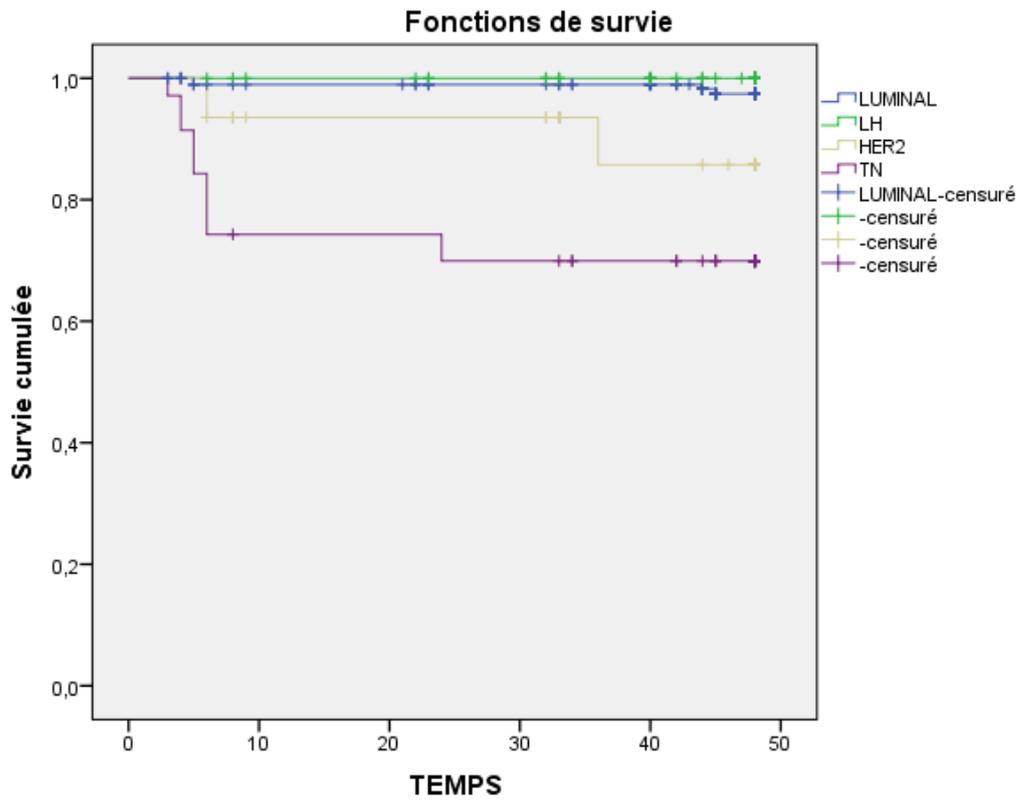


Figure 76 : Temps jusqu'à progression par sous-groupes

CHAPITRE III : ETUDE PRATIQUE
DISCUSSION

III.4 Discussion

L'étude de la chimiothérapie néoadjuvante associée à l'acide zolédronique dans le cancer du sein localement avancé cherche à identifier le profil des patientes qui sont répondeuses à la chimiothérapie à base d'anthracyclines et de taxanes associés à l'acide zolédronique, la réponse histologique complète selon Sataloff est décrite comme un bon marqueurs prédictif, elle est étudiée dans un échantillon composé de 432 patientes traitées toutes à notre niveau par 04 AC+AZ suivies de 04 Docetaxel +/- Trastuzumab +AZ.

III.4.1 Caractéristiques cliniques et histologiques

-Dans notre série d'étude, l'âge moyen au moment du diagnostic des **432** patientes a été étudié selon le profil biomoléculaire, il est de **49** ans dans le groupe (luminal) le plus important dans la série, Ce qui correspond à l'âge au diagnostic des différents registres Algérien [1], Cet âge est précoce, par rapport à celui des pays occidentaux 49 vs 60 ans

Clinical and pathological features of the training set and two validation sets.

	Training set Number(%)	Validation set 1 Number(%)	Validation set 2 Number(%)	Chi ² p value
All patients	1543 (100)	615 (100)	496 (100)	
Age (years)				
<60	973 (63.1)	330 (53.7)	296 (59.7)	1e-04
60–65	218 (14.1)	90 (14.6)	60 (12.1)	
>65	352 (22.8)	195 (31.7)	140 (28.2)	
ER (IHC)				
Positive	1343 (87)	557 (90.6)	458 (92.3)	0.0015
Negative	200 (13)	58 (9.4)	38 (7.7)	
HER2 (IHC-FISH)				
Positive	132 (8.6)	47 (7.6)	125 (25.2)	<0.0001
Negative	1411 (91.4)	568 (92.4)	371 (74.8)	
ER HER2(IHC-FISH)				
ERneg HER2neg	147 (9.5)	40 (6.5)	24 (4.8)	
ERpos HER2neg	1264 (81.9)	528 (85.9)	347 (70)	<0.001
ERpos HER2pos	79 (5.1)	29 (4.7)	109 (22)	
ERneg HER2pos	53 (3.4)	18 (2.9)	16 (3.2)	
Tumour size (mm)				

Tableau 21: Série Française Real et al. Plos One 2011

- **Le phénotype luminal (RH+, Her2-)**

Comme dans la littérature, Le phénotype luminal (RH+, Her2-) occupe dans notre série le premier rang en termes de fréquence avec un pourcentage de **36,3%**.

-Conformément à ces données, la majorité des carcinomes de ce phénotype était de type canalaire infiltrant avec un pourcentage de **78,3%**.

-certains types histologiques appartenant spécifiquement au **groupe luminal**, ont été retrouvées tels que les **carcinomes lobulaires classiques**, mucineux et tubuleux.

-En ayant recours à une analyse de la répartition des patientes selon le statut ménopausique, ou pas, notre étude montre, qu'une majorité de tumeurs de phénotype luminal documentées chez des femmes ménopausées avec un pourcentage de **79,6%**. **[Tableau 19]**

-La majorité des tumeurs appartenant à cette classe moléculaire, soit un pourcentage estimé à 86,6% sont du stade **p T4 pN1 ou pN2, IIIb**.

- la plupart des séries rapportées dans **la littérature** montraient une majorité de tumeurs plutôt de stade p T1 **[Tableau 20]**.

-Nos résultats montrent que ces carcinomes mammaires de phénotype luminal présentaient des métastases ganglionnaires axillaires, soulignant ainsi un caractère significativement plus lymphophile comparativement aux différentes séries **[Tableau 20]** occupant ainsi la troisième position après les tumeurs de phénotype triple négative et HER2. **[Tableau 20]**

From: [PLoS One. 2011; 6\(5\): e20297.](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020297)
 Published online 2011 May 31. doi: 10.1371/journal.pone.0020297
[Copyright/License](#) [Request permission to reuse](#)

3
1
2
2

Table 3
Multivariate logistic regression model to predict the probability of axillary metastases.

		Training Set. Institut Curie				Validation Set. Institut Curie				Validation Set. Tenon Hospital			
		N	OR	CI	pvalue	N	OR	CI	pvalue	N	OR	CI	pvalue
Tumor Size	mm	1543	1.08	1.06/1.1	<0.00001	615	1.07	1.04/1.1	<0.00001	496	1.04	1.01/1.06	0.005
LVI	No	1164	1			502	1			386	1		
	Yes	360	2.69	2/3.5	<0.00001	113	4.14	2.6/6.6	<0.00001	110	5.2	3.2/8.5	<0.000
Molecular Subtypes	ERneg HER2neg	147	1			40	1			24	1		
	ERneg HER2pos	53	2.95	1.4/6.3	0.005	18	3.8	0.9/16	0.07	16	12.5	1.6/95	0.01
	ERpos HER2neg	1264	2.9	1.8/4.6	0.00001	528	2.4	0.9/6.6	0.08	347	9.3	1.6/51.9	0.01
	ERpos HER2pos	79	1.8	0.9/3.5	0.08	29	2	0.55/7.8	0.27	109	8.2	1.4/47.4	0.02
Age	<= 60 (years)	973	1			330	1			296	1		
]60-65]	218	0.78	0.5/1.1	0.16	90	0.77	0.4/1.4	0.4	60	1.3	0.7/2.5	0.32
	>65	352	0.56	0.4/0.7	0.0001	195	0.6	0.4/1.03	0.06	140	0.6	0.3/0.9	0.04

Tableau 22 : Real et al Plos One 2011

- **Phénotype Luminal Her2 (RH+, Her2+)**

-Dans notre série, le sous groupe moléculaire (luminal /Her2) se retrouve en 2ème position après le sous type luminal dans **26,8%** de l'ensemble des tumeurs mammaires.

-Conformément aux données de la littérature, la majorité des carcinomes de ce phénotype étaient de type canalaire infiltrant avec un pourcentage de **87,9%**.

-contrairement à la plupart des données de la littérature [**Tableau 20**] la majorité des tumeurs appartenant à cette classe moléculaire correspondait à

des patientes relativement jeune avec un âge médian au diagnostic de **49,5 ans**.

- la répartition des patientes selon le statut ménopausique, ou non, notre étude montre, une majorité de tumeurs de phénotype (luminal Her2) documentées chez des femmes non (ménopausées incluant les prés ménopausées) avec un taux de **(61,20%)**. Ce dernier est très proche du taux retrouvés dans une série espagnol [Arresta et al . an Sist Nav 2011].

Tabla 2. Asociación de los parámetros clínico-patológicos con el fenotipo molecular del cáncer de mama

Parámetro	Basal N=22 (8, 4%)	HER2 N=27 (9,9%)	Luminal A N=170 (62,5%)	Luminal B N=49 (18%)	Normal N=4 (1,4%)	p-valor
Edad						0,378
≤50 años	3 (13,6%)	8 (30%)	44 (25,8%)	16 (32,6%)	0 (0%)	
>50 años	19 (86,3%)	19 (70%)	126 (74,2%)	33 (67,3%)	4 (100%)	
Tamaño tumoral						0,004
pT1	5 (22,7%)	13 (48,1%)	115 (67,6%)	29 (59,1%)	1 (25%)	
pT2	13 (59%)	8 (29,6%)	44 (25,8%)	18 (36,7%)	3 (75%)	
pT3	3 (13,6%)	3 (11,1%)	5 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	
pT4	1 (4,5%)	3 (11,1%)	6 (3,5%)	2 (4,1%)	0 (0%)	
Tipo histológico						0,166
CLI	0 (0%)	1 (4%)	25 (14%)	4 (8,2%)	0 (0%)	
CDI	20 (91%)	22 (81%)	108 (64%)	34 (69,4%)	4 (100%)	
Otros	2 (9%)	4 (15%)	37 (22%)	11 (22,4%)	0 (0%)	
Grado						0,0004
I	1 (5%)	3 (12,5%)	56 (43%)	17 (38%)	0 (0%)	
II	5 (25%)	5 (20,8%)	53 (41%)	19 (42%)	1 (25%)	
III	14 (70%)	16 (66,6%)	21 (16%)	9 (20%)	3 (75%)	
Tipo operación						0,0014
Radical	16 (72,7%)	15 (55,5%)	59 (35%)	18 (37%)	3 (75%)	
Conservadora	6 (27,2%)	12 (44,4%)	111 (65%)	31 (63%)	1 (25%)	

Tableau 23 : Arresta et al. An Sist Nav 2011

-La majorité des tumeurs appartenant à cette classe moléculaire, soit un pourcentage estimé à 31,9 % sont du stade p T4 pN1 ou pN2, IIIb

-Nos résultats montrent que ces carcinomes mammaires de phénotype (luminal-Her2) présentaient des métastases ganglionnaires axillaires, montrant contrairement avec des études où les triples positives ont un caractère moins lymphophile [Tableau 20] par rapport au phénotype luminal, 2 cas de carcinome mucineux, et 17 cas de carcinome lobulaire sont également observés.

- **Phénotype HER2 (RH-, Her2+)**

-Dans notre série, la classe moléculaire HER2 occupe la dernière position en termes de fréquence avec un pourcentage de **16,4%** de l'ensemble des tumeurs mammaires. Ce résultat concorde avec la plupart des séries de la littérature où elle occupe le dernier rang après les sous-groupes luminaux et le groupe Triple négative.

-Conformément aux classes moléculaires déjà présentées dans notre série, la majorité des tumeurs appartenant à la classe moléculaire HER2 correspondait à des patientes avec un âge médian au moment du diagnostic de **49** ans. Conformément à la littérature où l'âge moyen dans une série espagnole est inférieur à 50 ans dans le groupe HER2 (série espagnole). [Tableau 21]

-Nos résultats montrent que ces carcinomes mammaires de phénotype Her2 présentaient des métastases ganglionnaires axillaires, montrant, comme de nombreux auteurs, un caractère plus lymphophile par rapport au phénotype luminal. **70,4%** sont classés IIIb, et **50,7%** classés IIIc, la majorité était de type canalaire infiltrant dans 77,5% des cas.

- **Phénotype Triple négative (TN)**

-88 tumeurs triples négatives ont été retrouvées dans notre série, soit un pourcentage de **20,37%** compte tenu de toutes les classes moléculaires dans notre série, il se rapproche à celui du groupe (luminal –Her2).

-La majorité des tumeurs appartenant à cette classe moléculaire correspondait à des patientes dont l'âge médian au moment du diagnostic est de 50 ans.

-De nombreuses études montrent que le phénotype triple négatif touchait une population plus âgée [**Tableau 21**], pour l'ensemble de ces cas les marqueurs permettant de différencier le phénotype basal like, des non basal tel que la CK5-6 et/ou la p53 n'étaient pas disponibles.

- Comme la plupart des séries, une stratification de nos patientes selon leur statut ménopausique ou pas montrait une prédominance du phénotype triple négative chez les femmes non ménopausées avec un pourcentage de **77,3%** probablement ce sont **des triple négative non basal**, Puisque la majorité des études montrent que le **phénotype basal like** est prédominant chez les femmes ménopausées [**nomogramme Real et al. Plos One 2011**].

-Dans notre série, 65,9% des carcinomes mammaires de phénotype triple négative présentaient des métastases ganglionnaires, axillaire, sus claviculaire homolatéral manifestant ainsi un caractère plus lymphophile par rapport aux autres classes moléculaires.

-La majorité était de type carcinome canalaire infiltrant dans 73,3% des cas, certains types histologiques sont retrouvés, 3 cas de carcinome lobulaire infiltrant.

III.4.2 Taux de réponses

Plusieurs études internationales ont évalué la chimiothérapie néoadjuvante associée à l'acide zolédronique dans le traitement du cancer du sein localement avancée.

Études	Age (ans)	Stade	N	Protocole (mg/m ²)	Statut Her2	pCR %	RO % Réponse objective
Neozotac	≥ 18	II-III	250	Doxorubicine 50 Cyclophosphamide 500 Docetaxel 75 ZOL 4mg Cycle de 3 semaines x 4	Her2 négatif	17	-
Jonie-1	≥ 20	IIA- IIIB	90	5FU 500 Epirubicine 100 Cyclophosphamide 500+ paclitaxel Hebdomadaire x4 ZOL 4mg	Her2 Négati	18,4	21,2 RC 62,4 RP
Néo Azure	Non précisé	II-III	102	Doxorubicine 50 Docetaxel 75 ZOL 4mg 06cures	Non stratifiée sur Her2	11,7	

Anzac	Non précisé		40	Epirubicine 100 Docetaxel 75 ZOL 4mg 06 cures			
Aft et al.		II-III	120	Epirubicine 100 Docetaxel 75 ZOL 4mg 06 cures		22	
Notre étude	≥ 18	IIIa 13 IIIb 281 IIIc 138	432	Doxorubicine 60 Cyclophosphamid600 ZOL 4mg <u>Cycle de 3 semaines</u> <u>x 4</u> Docetaxel 100 +/- Trastuzumab 8mg/kg C1 6mg /kg C2-C8 ZOL 4 mg <u>Cycle de 3 semaines</u> <u>x 4</u>	Her2+ Her2-	40,13	46,8 RC 52,5 RP

Tableau 24 : différentes études de chimiothérapie néoadjuvante associée à l'acide zolédronique [61]

Etude NEO AZURE

Dans l'étude AZURE (n = 3 360 patientes incluses), 205 patientes ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante (étude Néo-AZURE) ont été analysées rétrospectivement selon leur groupe de traitement (chimiothérapie seule versus chimiothérapie + acide zolédronique 4 mg i.v. toutes les 3-4 semaines pendant 6 mois) [5-6]. Le critère principal de jugement était la taille tumorale résiduelle (TTR, en mm) après traitement au moment de la chirurgie.

Les critères secondaires étaient le nombre de ganglions axillaires envahis et le pourcentage de réponse complète pathologique (pCR, définie comme l'absence de résidu tumoral invasif au niveau du sein et des ganglions). Il n'existait aucune différence entre les 2 groupes en termes de caractéristiques initiales, avec un nombre médian de 6 cycles de chimiothérapie reçue (minimum : 6, maximum : 8). Dans le bras chimiothérapie seule (n = 104), la chimiothérapie néoadjuvante contenait dans 97,1 % des cas une anthracyclines, associée à un Taxane dans 53,8 % des cas. On retrouvait des pourcentages comparables dans le bras chimiothérapie + acide zolédronique (n = 101), avec 93,1 % d'anthracyclines et 48,3 % de taxanes.

La TTR était plus limitée dans le bras chimiothérapie néoadjuvante + acide zolédronique (30 mm) versus chimiothérapie seule (38,5 mm) : en analyse multivariée, une différence statistiquement significative de – 14,1 mm est observée (TTR moyenne ajustée : chimiothérapie seule : 42,4 mm ; chimiothérapie + acide zolédronique : 28,2 mm ; p = 0,002). Il en était de même pour le pourcentage de pCR (5,8 % versus 10,9 % ; p = 0,03), Les résultats avec expression (Her2, et RH) non pris en compte (critères d'inclusion).

Etude NEOZOTAC

Ont évalué 250 patientes présentant un cancer du sein au stade II ou III, **Her2 négatives**, furent randomisées en deux bras, chimiothérapie de type TAC (docetaxel, adriamycine, Cyclophosphamide) avec ou sans acide zolédronique toutes les 3 semaines pendant les 6 cycles de traitement. Le taux de réponse pathologique complète (qui était le but primaire de l'étude) fut quasi identique dans les deux bras (18% dans le groupe TAC et 18,2% dans le groupe TAC + ZOL ; $p=1,00$). Il n'y avait pas d'influence du statut menopausal sur le taux de réponse, par contre il y'a eu une bonne tolérance du Protocole [59].

Etude JONIE-1

Ils ont pris 180 patientes présentant un cancer du sein au stade II ou III, **Her2 négative**, furent randomisées en deux bras, chimiothérapie de type FEC suivi par du paclitaxel hebdomadaire avec ou sans acide zolédronique toutes les 3 semaines pendant les 7 cycles de traitements. Le taux de réponse pathologique complète (qui était le but primaire de l'étude) fut de 7,8% dans le groupe chimiothérapie seule et de 14,8% dans le groupe chimiothérapie associée à l'acide zolédronique ($p=0,068$), et, chez les femmes ménopausées, de 5,4% dans le groupe chimiothérapie seule et de 18,4% dans le groupe chimiothérapie associée à l'acide zolédronique ($p=0,015$).

Les résultats étaient significatifs dans le sous-groupe des patientes ménopausées présentant une tumeur « triple négative ». [59]. Les réponses objectives cliniques étaient de 83,6% (21,2 réponse complète, et 62,4 réponse partielle).

Notre Etude

Sur les 432 patientes étudiées le taux de réponse histologique complète observée selon la classification de Sataloff est de **40,13%**, dont 14,8% sur la

tumeur, et 17,16% sur les ganglions. Un taux de réponse objective de 99,3 % (46,8% réponse clinique complète, et 52,5% réponse clinique partielle) a été observé après la 8^{ème} cure de chimiothérapie néoadjuvante associée à l'acide zolédronique.

Nous constatons que ce résultat est différent selon la littérature. Si on prend l'étude **NEOAZURE**, la présentation des résultats était globale, sans stratification sur les récepteurs hormonaux, ni sur la classification biomoléculaire. Malgré que la majorité des patientes surexprimés les récepteurs hormonaux dans 65% des cas, le statut Her2 + était exprimée chez 34 patientes.

- L'étude JONIE -1 et NEOZOTAC, ont pris uniquement les patientes qui ne surexpriment pas le statut Her2 (Her2 négatives), la réponse histologique complète était faible. Les patientes qui étaient positive Her2 (score 3) étaient exclues de l'étude. S'ajoute aussi au manque de puissance pour ces deux études avec échantillons faibles.

III.4.3 Toxicité

A/ Toxicité de la chimiothérapie

Au total 3456 cycles de chimiothérapie néoadjuvante associée à l'acide zolédronique ont été administrées aux patientes. Le Protocole a été bien toléré, aucune patientes n'a reçu de facteurs de croissance à visée prophylactique. Des reports de traitements ont eu lieu dans 29 cycles. La toxicité hématologique de grade I et II la plus fréquente liée à la chimiothérapie a été la leucopénie, elle représente 31,48% des cycles. La neutropénie a été observée dans 28,7% des cycles, et la toxicité de grade III est représentée par la neutropénie fébrile dans 0,5% des cycles.

Dans l'étude NEOAZURE et NEOZOTAC, la neutropénie fébrile étaient plus importante de l'ordre de 14%. Dans notre étude, elle est de 0,5%.

B/ Toxicité liée à l'acide zolédronique en néoadjuvant

- Les effets secondaires de grade I et II liée à l'acide zolédronique les plus fréquents pendant la chimiothérapie ont été les algies osseuses dans 7,8% des cycles idem avec les hypocalcémies. Ce pourcentage est supérieur par rapport à l'étude NEOZOTAC de l'ordre de 1%.

-Une patiente a développé une insuffisance rénale de grade 2 suite à une déshydratation extra cellulaire, la clairance à la créatinine était entre 50-60ml/min, décision de diminuer la dose de l'acide zolédronique à 3,5mg pour tout le cycle.

-dans l'étude azure 0,7% d'Ostéonécrose de la mâchoire a été signalé, dans notre étude aucune nécrose.

Toxicité %	NEOAZURE	NEOZOTAC	Notre Etude
Grade I & II	[5-6]	[59]	
Neutropénie	11,1	8	28,7
Neutropénie fébrile	14	7	0,5
Thrombopénies	-	-	11,47
Nausée	5	1,2	18
Allergie	1	-	0
Choc anaphylactique			
Asthénie	-	6	5
Hypocalcémie	-	1	7,8
Douleur osteo articulaire	-	1	7,8
Insuffisance rénale	-	-	0,2
Ostéonécrose mâchoire	-	0,7	0

Tableau 25 : toxicité liée au protocole de chimiothérapie néoadjuvante associée a l'acide zolédronique

C/ Toxicité liée à l'acide zolédronique en adjuvant après chirurgie

Au total 5172 cures d'acide zolédronique ont été administrées aux patientes sur 03 ans.

-Le traitement adjuvant est constitué de 06 cures (d'acide zolédronique) tous les 03 mois, puis de 06 cures tous les 06 mois sur 03 ans, associée ou non au Trastuzumab et à l'hormonothérapie adjuvante, avec supplémentation systématique : calcium + vitamine D (500mg/ 400UI) /jour .

- Des reports de traitement lié à l'hypocalcémie de grade II ont eu lieu dans 5 cures, elles représentent 1,16% non précisé dans l'étude AZURE, aucune diminution de dose de l'acide zolédronique n'a été effectuée.

- dans l'étude AZURE 1% des patientes se plaignait de douleurs osseuse, dans notre étude était moindre (1 vs 0,6)%

- dans notre étude aucune insuffisance rénale n'a été signalée, idem avec essai azure en situation adjuvante.

- dans l'étude AZURE 2,1% d'Ostéonécrose de la mâchoire a été signalé, dans notre étude aucune nécrose, toutes les patientes ont été suivies par des examens de la cavité buccal chaque 3 mois, puis chaque 06 mois avant chaque perfusion d'acide zolédronique.

Effets secondaires	Neoazure	Notre étude
Ostéonécrose de la mâchoire	2,1%	0
Syndrome pseudo grippal		0
Algies osseuses	1 %	n=2 (0,6%)
Hypocalcémie	-	n= 4 (1,16%)
Insuffisance rénal	-	0
Cardiaque	-	0

Tableau 26 : toxicité liée à l'acide zolédronique en adjuvant

III.4.4 facteurs prédictifs de réponse de la chimiothérapie néoadjuvante associée à l'acide zolédronique

III.4.4.1 liés à la chimiothérapie

L'étude histopathologique des biopsies pré thérapeutiques permet de mettre en évidence des facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie néoadjuvante associée à l'acide zolédronique. Les éléments qui ressortent de la littérature sont. :

Le grade histopronostique : les tumeurs de haut grade sont associées à de meilleurs taux de réponse. Les marqueurs de prolifération (ki67, phase S) seraient également prédictifs de réponse histologique mais les études à ce sujet sont actuellement contradictoires.

Le statut hormonal : l'absence de récepteurs aux œstrogènes semble associée à une meilleure réponse.

Le type histologique : les carcinomes de type lobulaires (CLI) répondent moins bien à la chimiothérapie néoadjuvante. Plusieurs études ont comparé la chimiosensibilité du type lobulaire au type canalaire et retrouvent - quel que soit le Protocole de chimiothérapie utilisées – un taux de pCR plus faible en cas de CLI (1 à 3% vs 8 à 15%).

La taille tumorale : les meilleurs taux réponse histologique et cliniques sont observés pour des tumeurs de petites tailles

La surexpression de CerbB2 (Her2) : en **2005 Rouzier [267]** à retrouve un taux de pCR plus élevé (45%) chez les patientes dont la tumeur surexprime Her2, **sans utilisation du Trastuzumab.**

-Le dosage plasmatique de Her2 a également été proposé récemment pour prédire et monitorer la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante.

III.4.4.2 liée à l'acide zolédronique

L'addition de l'acide Zoledronique en neoadjuvant a été démontrée pour améliorer la réponse de la chimiothérapie dans le cancer du sein localement avancé.

Certaines études suggèrent que l'acide Zoledronique a un effet plus important sur la réponse tumorale primitive et la récurrence de la maladie chez les patientes avec récepteurs ostrogéniques négatif par opposition aux récepteurs ostrogénique positif.

In vitro, l'acide Zoledronique inhibe la prolifération et induit l'apoptose de la lignée cellulaire **récepteurs ostrogéniques négatives MDA-MB-231**, un effet ne se voit pas dans les lignées des récepteurs ostrogéniques positives MCF7.

A/ Follistatine

L'étude Anzac, a évalué les effets biologiques de l'addition de l'acide Zoledronique dans le premier cycle de chimiothérapie néoadjuvante, et ont démontré des niveaux sériques de **follistatine** diminué de manière significative après l'administration de l'acide Zoledronique chez les femmes ménopausées.

La Follistatine est un antagoniste de l'activine paracrine, les deux modifient les protéines de prolifération cellulaire du cancer du sein.

L'Activine est produite par des cellules du cancer du sein, ce qui inhibe leur prolifération, la follistatine se lie à l'activine et empêche la liaison du récepteur, ainsi La promotion de la prolifération.

Les récepteurs ostrogéniques négatives ont été démontré selon l'étude ANZAC[156] être insensibles aux effets – anti prolifératifs de l'activine, Ces

données indiquent que l'effet neutralisateur exogène de l'activine, c'est à dire la follistatine, sont responsables de l'absence d'inhibition de la prolifération en réponse à l'activine dans la lignée des récepteurs ostrogéniques négatives, plutôt que l'absence des récepteurs / activine non fonctionnels.

Et l'acide Zoledronique peut affecter l'activine par voie de signalisation spécifiquement dans les récepteurs ostrogéniques négatives du cancer du sein Par diminution de la sécrétion de follistatine et augmentation de l'apoptose. Par action directe sur la cellule cancéreuse, et effet indirect dans le microenvironnement osseux du cancer du sein où la charge de la maladie résiduelle est susceptible d'être à l'intérieur des niches tels que l'os.

B/ le récepteur Her

- selon des études publiées récemment dans les actes de l'académie des sciences américaine (PNAS) [269]

montrant que les biphosphonates à savoir l'acide zolédronique à la capacité de bloquer les signaux de croissance anormale transmis via les récepteurs **Her (Her1,Her2,Her3,Her4)** par lesquels passe un signal de croissance anormal, ces études ont démontré que l'acide zolédronique peut inhiber les tyrosines kinase même en cas de mutation secondaires et donc de potentialiser et de traiter le cancer du sein devenues résistantes au traitement primaire.

- Dans notre étude, pour **l'analyse de la corrélation entre la pCR obtenu sur 173 patients** et les sous-groupes biomoléculaires Les patientes ont été réparties en 3 sous-groupes :

-sous- groupe luminal (RH+, Her2-) : 36,34 %, ont des récepteurs positif, et Her2 négative

-sous-groupe Her2 (Luminal - Her2, Her2+) : 43,28% ont des récepteurs négatif ou positif et Her2 3+.

-sous - groupe Triple négative : 20,37 % ont des récepteurs négatif, et Her2 négative

Nous avons constaté que la corrélation entre la pCR et le taux de réponse histologique complète (n=173) a été le plus élevé dans le sous-groupe (Her2+), avec 53,17%, sur (p=0,01), les luminal se retrouve à la 2 eme position avec 27,8%, et un taux faible pour les triple négative avec 19,07%, selon la classification de Sataloff. Ces résultats concordent avec les études du PNAS (Proceedings of the national Academy of sciences), et étude Rouzier publiée sur EUR J Cancer en 2010.

	Luminal	Her2+	TN
Classification de Sataloff	27,8 %,	53,17%	19,07%

Tableau 27: réponse histologique complète en fonction des sous-groupes

Etude NEOAZURE

Sur 205 patientes reparties en 2 groupe traitées par soit de la chimiothérapie seule ou associée à l'acide zolédronique, 68% des patientes surexprimées les **récepteurs hormonaux** (RE+, RP+), et 34 avait un statut **Her2 score 3 soit 16.6%**, la pCR était de 10,9% dans le groupe qui a reçu de l'acide zolédronique vs 5,8% chimiothérapie seule. **(la p CR est faible dans cette étude, elle rejoint les taux observés avec les protocoles de chimiothérapie classiques à savoir le FAC50 qui donne 10-15% de réponse pathologique complète)**

Dans notre étude le statut Her2, ainsi que les récepteurs hormonaux ont été pris en considération. La corrélation de la pCR avec les sous-groupes est de 53,17% pour le groupe Her2 score 3, elle est de 46,24% pour Her2 négative. La pCR est aussi corrélée aux récepteurs hormonaux, elle est de 67,05% pour RH négatives, et 32,57% pour RH positives.

Dans l'étude NEOZOTAC, sur 250 patientes prises, les 250 étaient **Her2 négative**, la pCR était identique dans les 2 groupes de traitement, ceux qui reçoivent la chimiothérapie seule, à ceux qui associent l'acide zolédronique avec la chimiothérapie, 18% vs 18,2%, le Protocole de chimiothérapie était différent de type TAC + ZOL (6 cycles), et le résultat n'a pas été stratifié sur les récepteurs hormonaux. Pas d'influence du statut ménopausique.

Dans l'étude JONIE-1, sur 180 patientes, 180 étaient **Her2 négative**, la pCR était de 14,8% dans le groupe qui reçoit chimiothérapie associée à l'acide zolédronique, et 7,8% dans le groupe chimiothérapie seule. Le résultat était significatif dans le sous-groupe des patientes ménopausées triple négative. ce n'est pas le cas dans notre étude, Comme dans l'étude NEOZOTAC non stratifiée sur les récepteurs hormonaux.

Dans notre étude, nous avons retrouvé comme facteur prédictif de la réponse histologique complète ; c'est l'absence de récepteurs aux œstrogènes, le grade SBR III, et la surexpression de Her2. Ces résultats sont donc concordant avec la littérature. La taille tumorale qui a été décrite comme facteur prédictif, après l'analyse il existait une tendance non significative.

Un autre facteur prédictif qui est clinique, est celui de l'indice de masse corporelle (IMC), a été corrélée à une meilleur pCR, avec 68,2 % chez les

patientes normales ($p=0,006$), et zéro chez les patientes obèses. Ceci a été décrit dans la littérature [59].

Une étude a été faite entre 1990 à 2004, les auteurs ont traité 1 169 cancers du sein infiltrant non métastasés par chimiothérapie néoadjuvante avant chirurgie. Les patientes ont été classées en trois catégories presque de même effectif ; poids normal (indice de masse corporelle –IMC-) $<25 \text{ kg/m}^2$, surpoids (SP) si l'IMC était entre 25 et 30, et obésité morbide (OM) au-delà de 30. La chimiothérapie néoadjuvante a été basée sur les anthracyclines chez 91 % des patientes, associées le plus souvent à un Taxane. La chirurgie a été conservatrice (447 cas), mutilante. (714) ou non réalisée pour cause d'apparition de métastases sous chimiothérapie néoadjuvante Le Tamoxifène a été proposé aux femmes après la ménopause, ou, avant elle, si les récepteurs ostrogéniques (RO) étaient positifs les malades qui étaient en surpoids avaient moins de chances d'obtenir une réponse complète histologique que celles en poids normal. Les auteurs ont déduit Qu'un indice de masse corporelle élevé est associé à un taux plus faible de réponses anatomopathologiques complètes après chimiothérapie néoadjuvante et à une moindre survie globale des malades porteuses de cancer du sein.

III.4.5 Facteurs pronostic liée à l'acide zolédronique

D'après le consensus de saint gallen 2009, l'âge , le type histologique, la taille tumoral , le grade histologique , l'invasion vasculaire , la surexpression Her2 sont identifiés comme des facteurs pronostic classique . Actuellement de nouveaux facteurs tels que l'Oncotype DX (identification des 21 gènes), et le Mammaprint (27 gènes) ; recommandation NCCN

- **L'Age**

Dans notre étude la tendance est de voir la pCR nettement supérieure dans le groupe d'âge qui se situe entrée (35-50 ans) avec 53,17%. Ceux qui ont

plus de 50 ans en 2^{ème} position avec 27,7% et Chez la femme jeune inférieure à 35 ans la pCR est de 19%, statistiquement non significatif,

Vue la puissance de l'échantillon dans notre étude, sur 432 patientes on a pu séparer les groupes d'âge en fonction du statut ménopausées ou pas, et la pCR était en faveur du groupe ménopausées dans 51, 4%, et 48, 55% chez les femmes non ménopausées, statistiquement non significatif donc pas d'influence du statut ménopausées dans notre travail sur la pCR comme dans l'étude **Neozotac**.

Dans notre étude La survie globale est meilleure chez les femmes ménopausées sup à 50 ans. 45,18 vs 42,89 mois chez les femmes non ménopausées.

Ce résultat est concordant avec étude jonie -1, où la survie sans récurrence est meilleure chez les femmes ménopausées, récepteurs oestrogéniques négatives.

- **La réponse histologique complète**

Dans l'étude récente de Von Minckwitz [55-56-60], la survie des patients est indépendante de la réponse histologique complète chez les tumeurs RH+, tandis qu'elle est significativement liée à la pCR pour les patients RH- . La méta analyse de Von Minckwitz analyse la pCR en fonction de ces sous-groupes en reprenant 7 essais de 1998 à 2006 portant sur des chimiothérapies néoadjuvante Il est observé que l'absence de pCR n'est pas péjoratif dans les tumeurs Luminal A (HR 1.305 IC95% (0.71-2.39)) ou les tumeurs Luminal B/Her2+. Cependant, dans le cadre des tumeurs triples négatives (HR 6.0, IC 95% (3.92-9.25)), des tumeurs Luminal B/Her2- (HR 5.95, IC95 (1.46-24.25)) et des tumeurs Her2+ (non luminal) (HR 8.7, IC95% (3.17-24.1)), la pCR conserve son importante valeur pronostique.

Ainsi, même si au départ ces sous types sont considérés comme plus agressifs, ils présentent une meilleure évolution en cas de pCR après chimiothérapie .

Dans notre étude, la réponse histologique complète selon la classification de Sataloff après chimiothérapie néoadjuvante par l'acide Zoledronique est corrélée à une meilleure survie globale.et survie sans progression

- **Classification biomoléculaire en fonction des RH et Her2,
Groupe (luminal, Her2, et TN)**

La durée moyenne de la survie globale est respectivement de **45,77** mois dans le sous-groupe **luminal – Her2**, de **44,37** mois dans le sous-groupe **luminal**, de **45,32** mois dans le sous-groupe **Her2**, et **40,11 mois** pour les **TN**. Une différence significative en termes de durée moyenne de la survie globale entre le groupe (luminal –Her2 et Her2), la survie est significativement supérieur dans ces deux groupes par rapport au groupe TN au seuil 5% (IC95, p=0,04 test de Log Rank).

Dans une étude coréenne [61], et l'étude de Carey publiée en 2007, la survie sans rechute et la survie globale était significativement inférieurs chez les triples négatifs.

Dans d'autres études la survie globale étaient de 30 mois dans le groupe des triples négatifs elle est de 40,11 mois supérieur par rapport à la littérature.

Dans notre étude, le statut Her2 +, est corrélé à une meilleure survie, quel que soit les récepteurs par rapport à ceux qui ne surexpriment pas Her2, ce résultat, ne concorde pas avec l'essai NEOZOTAC, et JONIE-1, où ils ont pris uniquement le statut Her2 négative. Mais concorde avec étude PNAS.

III.4.6 Acide zolédronique et Survie globale en fonction du traitement adjuvant

L'acide Zoledronique a fait la preuve de son activité anticancéreuse dans le cadre de plusieurs études en situation adjuvante dans le cancer du sein, on a observé une réduction statistiquement significative de 41 % du risque de récurrence ou de décès chez des patientes qui recevaient de l'acide Zoledronique en plus d'un inhibiteur de l'aromatase (IA) ($p=0,017$) [**SABCS 2009, résumé 4082**].

L'étude AZURE, ZOFAS, ABCSG-12 [**115-116-117**] ont réellement démontré l'efficacité de l'acide Zoledronique en situation adjuvante. Pour les trois études les patientes n'ont pas bénéficié d'acide Zoledronique en néoadjuvant.

La comparaison statistique des 1800 patientes de l'essai ABCSG XII et des 1200 patientes non ménopausées de l'essai AZURE a fait ressortir une hétérogénéité significative ($p=0,02$) de même qu'une tentative d'explication des résultats en apparence contradictoires. «Les résultats de l'essai AZURE diffèrent nettement de ceux de l'essai ABCSG XII, une hétérogénéité hautement significative de l'effet en fonction du statut ménopausique, la survie sans rechutes et la survie globale s'étant améliorées chez les patientes ménopausées depuis plus de 5 ans.

L'acide Zoledronique n'a pas été associé à une incidence accrue d'effets indésirables comparativement au traitement hormonal seul.

l'analyse a objectivé un avantage de l'acide Zoledronique pour chacun des événements compromettant la survie sans rechute : récurrence globale (65 vs 92), récurrence à distance (44 vs 56), métastases osseuses (21 vs 32), récurrence locorégionale (15 vs 30), cancer du sein controlatéral (6 vs 8) et tumeur maligne secondaire (11 vs 16).

- Dans notre étude nous avons eu moins d'événements par rapport à l'étude AZURE 34 vs 53, cela pourrait s'expliquer par l'introduction précocement de l'acide Zoledronique en néoadjuvant, cela pourrait jouer un rôle très important dans le microenvironnement de la cellule cancéreuse.

Les récurrences locales étaient de **5% (dans notre étude)** vs 15%, cela pourrait expliquer le retard lié à certaines patientes pour la radiothérapie locorégionale, délai entre (7-15mois). Sur les 431 patientes opérées, 232 n'ont pas fait leur radiothérapie à temps, parmi elles 22 n'avaient pas eu de réponse histologique complète à l'Anapath et qui ont fait la récurrence, par contre celles qui ont eu une pCR malgré les retards à la radiothérapie et les stades évolués (IIB, IIIA,B,C), n'ont pas observées des récurrences locales.

Les rechutes locales dans notre étude étaient moindres que dans l'étude AZURE cela semble s'expliquer par l'importance des réponses pathologiques complètes que nous avons obtenues.

- on n'a pas noté de récurrence osseuse isolée.

-Les patientes qui ont développées des métastases cérébrales avaient eu en même temps des localisations secondaires osseuses dans 2,08% des cas, non précisé dans l'étude AZURE, ou 11% de patientes ont développées des localisations secondaires autres.

-Les 2,08% des patientes qui ont développées des métastases cérébrales et osseuses, avaient un statut hormonal soit (RE+, RP+, Her2+), dans 1 cas (IMC >

30), et statut hormonal négative avec Her2 négatif dans 8 cas, ces patientes n'avait pas de réponse histologique complète.

-Les rechutes cérébrale et osseuse étaient supérieures dans le groupe triple négatif, 8 cas vs 1 cas dans le groupe triple positif.

-les décès étaient dus aux métastases cérébrales.

	AZURE n= 205	Notre Etude (n=431)
Locale	15%	N=22 (5%)
Osseuse	21%	0
Controlatérale	6%	0
Pulmonaire	Non précisé	n=1 (0,23%)
Cérébral + osseuse	Non précisé	n= 9 (2,08%)
Décès	6,4%	n= 2 (0,46%)

Tableau 28 : comparaison de récidence

➤ Effet osteoprotecteur de l'acide zolédronique

Le suivi de 5 ans d'un autre essai clinique l'étude ZO-FAST (*Zometa-Femara Adjuvant Synergy Trial*) [117], était efficace pour prévenir la perte osseuse chez des patientes qui reçoivent une hormonothérapie type(antiaromatases) dans le cancer du sein.

Des chercheurs de 28 pays ont randomisé 1065 patientes atteintes d'un cancer du sein de stade I à IIIa de façon à ce qu'elles reçoivent de l'acide Zoledronique – d'emblée ou ultérieurement – en association avec un traitement hormonal adjuvant par le Letrozol.

Les patientes qui ne recevaient pas d'acide Zoledronique dès le départ étaient autorisées à le recevoir plus tard uniquement si leur densité minérale osseuse (DMO) diminuait au point d'atteindre un score T =2 ou d'être associée à une fracture clinique ou à une fracture asymptomatique à 36 mois, Le paramètre principal était la variation de la DMO de la colonne lombaire après 12 mois. Au nombre des paramètres secondaires figuraient les fractures, la récurrence du cancer, le décès et la variation des taux de marqueurs du renouvellement osseux.

L'analyse du paramètre principal à 12 mois a révélé que la DMO de la colonne lombaire avait augmenté de 2 % chez les patientes ayant reçu l'acide Zoledronique d'emblée alors qu'elle avait diminué de 3,8 % dans l'autre groupe ($p < 0,0001$).

Après 60 mois de suivi, les patientes randomisées de façon à recevoir de l'acide Zoledronique d'emblée associée à l'hormonothérapie bénéficiaient d'un avantage global de 9,7 % avec une différence de la DMO ($p < 0,0001$).

Le suivi de 60 mois de l'étude ZO-FAST a confirmé que la DMO rapportée antérieurement s'était maintenue, voire qu'elle avait augmenté sous l'effet du traitement immédiat par l'acide Zoledronique, par comparaison à l'administration différée du traitement. Cette différence de DMO entre les groupes de traitement s'est maintenue avec l'administration de l'acide Zoledronique.

-Dans notre étude nous avons analysés l'ostéodensitométrie osseuse (DMO) avant la 1 ère et après la 8 ème cure de chimiothérapie néoadjuvante associée à l'acide Zoledronique, dans le but de savoir si l'association pourrait augmenter la densité osseuse avec chimiothérapie, et avoir un impact sur la

qualité de vie. Sur 235 patientes évaluables celles qui ont présentées une DMO normale à la C1 (59,14 %) donnent un gain de 26,39 % à la C8, cela exprime que parmi les 96 patientes qui était osteopenique et ostéoporotique à la C1, 62 ont obtenues une DMO normale après la C8, et rejoignent les patientes qui avaient une DMO normale à la C1.

	DMO(C1) %	DMO (C8)%	Gain obtenu %
Normal	n = 139 (59,14)	n=201 (85,53)	n=62 (26,39)
Osteopenie	n = 54 (22,97)	n= 21 (8,9)	n =33 (14,07%)
Ostéoporose	n = 42 (17,87)	n = 13 (5,53)	n =29 (12,34%)

Tableau 29 : variation de la DMO avant et après chimiothérapie

- la DMO de contrôle a été faite à 12 mois, 24 mois, et 36 mois avec stabilisation des scores.

-Après un suivi de 36 mois, aucunes patientes n'a développées de fracture que ce soit avec ou sans hormonothérapie (Tamoxifène chez les patientes non ménopausées, antiaromatases chez les patientes ménopausées), avec une meilleure qualité de vie.

Nos résultats sont corrélées à la littérature [116-117-122]

en situation adjuvante associé à l'hormonothérapie , et même en neoadjuvant , l'acide zolédronique peut apporter un bénéfice osteoprotecteur et maintenir une bonne qualité de vie sur la survie chez les femmes ménopausées ou non .

CHAPITRE III : ETUDE PRATIQUE
CONCLUSION

III.5 Conclusion

Notre étude prospective a permis d'évaluer l'association de l'acide zolédronique associée à la chimiothérapie en situation néoadjuvante dans le traitement des cancers du sein localement avancé.

-Dans le cadre de notre étude, 438 patientes ont été recrutées entre (2012 - 2014), parmi elles 432 ont été évaluées et l'âge médian au moment du diagnostic était de 49 ans retrouvé dans le groupe luminal. dont **57,8%** des patientes avaient entre **35-50 ans**.

- L'âge médian au diagnostic retrouvé dans le groupe Her2 était de 49 ans comparables avec le groupe luminal. il était de 50 ans dans le groupe des triples négatif. Les patientes les plus jeunes étaient dans le groupe triple négatif avec **77,3%**.

-Le taux de réponse objective, a été de 97% après (C4) dont 3% stabilisations et de 99,3% après C8 dont 0,7% stabilisations. La réponse clinique complète était respectivement de 28% après C4, et de 46,8 % après C8.

Le taux de réponse histologique complète a été de **40,13%** selon la classification de Sataloff.

Nous avons observé que le taux de réponse histologique complète a été le plus élevé dans le groupe Her2 incluant les (luminal Her2 et Her2) ; **le plus faible dans le groupe triple négatif** selon la classification de Sataloff. Ces résultats concordent avec une seule étude de la littérature c'est l'étude Rouzier où la réponse complète histologique à la chimiothérapie néoadjuvante chez les patientes qui surexpriment Her2 + est obtenu même en absence du **Trastuzumab** . Cela laisse suggérer que la réponse est guidée par des facteurs biologiques spécifiques aux tumeurs Her2 + et l'acide zolédronique pourrait jouer un rôle en inhibant ses tyrosine kinases avec potentialisation du traitement. Ainsi les patientes triple négative sont peu sensibles à l'acide zolédronique en néoadjuvant.

Au total 3456 cycles de chimiothérapie néoadjuvante associée à l'acide Zoledronique ont été administrées aux patientes en neoadjuvant.

Des reports de traitements ont eu lieu dans 29 cycles (due à la neutropénie fébrile + hypocalcémie) aucune diminution de doses n'a été effectuée. La toxicité hématologique de grade I et II la plus fréquente a été la leucopénie. Elle représente 31,48% des cycles. La neutropénie a été observée dans 28,7% des cycles et la neutropénie fébrile a été observée dans 0,5% des cycles. Les hypocalcémies étaient de l'ordre de 7,8% plus par rapport à la littérature étude (Neozotac) de l'ordre de 0,6%.

Une patiente a eu une insuffisance rénale de grade II, non précisé dans la littérature.

En situation adjuvante 5172 cures d'acide Zoledronique ont été administrées aux patientes sur 03 ans.

-Des reports de traitement liés à l'hypocalcémie ont eu lieu dans 5 cures ; aucune diminution de dose n'a été effectuée.

L'acide Zoledronique est bien tolérée, avec absence d'insuffisance rénale et ostéonécrose de la mâchoire en adjuvant.

Parmi les facteurs prédictifs étudiés nos résultats ont retrouvé comme facteur prédictif de la réponse pathologique complète l'absence de récepteurs aux œstrogènes, le grade SBR III, et la surexpression de Her2. Ces résultats sont donc concordants avec la littérature. La taille tumorale qui a été décrite comme facteur prédictif, après l'analyse il existait une tendance non significative.

Un autre facteur prédictif qui est clinique, est celui de l'indice de masse corporelle (IMC), a été corrélé à une meilleure pCR, avec 68,2 % chez les patientes normales ($p=0,006$), et zéro chez les patientes obèses. Ceci a été décrit dans la littérature [59].

Parmi les facteurs pronostiques, nous avons retrouvé que la réponse histologique complète était corrélée à une meilleure survie sans rechute selon la classification de Sataloff.

Nous avons constaté que la pCR est nettement supérieur dans le groupe d'âge qui se situe entre (35-50 ans) avec 53,17%. Ceux qui ont plus de 50 ans en 2^{ème} position avec 27,7% > par rapport à la femme jeune < à 35 ans la pCR est de 19%, statistiquement non significatif.

La pCR était aussi en faveur du groupe ménopausique dans 51,4%, et 48,55% chez les femmes non ménopausée, statistiquement non significative

Cela pourrait s'expliquer par le mécanisme à laquelle l'acide zolédronique pourrait interagir sur un milieu pauvre en œstrogène en stabilisant le microenvironnement avec diminution de la prolifération cellulaire tumoral.

La durée moyenne de survie sans progression a été également significativement dans le sous-groupe

(Luminal –Her2, Her2) par rapport au triple négative. Elle est de 45,18 mois dans le groupe (luminal – Her2+) vs 38,95 dans le groupe triple négatif,

Par contre la survie globale est améliorée dans les 4 groupes avec 45,77 mois pour les(luminal – Her2) , 45,32 mois pour le groupe Her2, 44,37 mois pour les luminal , et 44,11 mois pour le groupe TN.

Nous avons constaté qu'il y'a eu moins d'événements par rapport à la littérature 34 vs 53.

Les récurrences locales était de 5% vs 15%, Par contre pas de récurrence osseuse isolée si l'on compare avec l'étude Neoazure 17 cas de récurrence osseuse.

-Les patientes qui ont développés des métastases cérébrales avaient eu en même temps des localisations secondaires osseuses dans 2,08% vs 11% dans la littérature.

-Les 2,08% des patientes qui ont développés des métastases cérébrale et osseuse, avait un statut hormonal soit (RE+, RP+, Her2 +), dans 1 cas et statut hormonal négative

(RE -, RP, Her2 -) dans 8 cas, ses patientes n'avait pas de réponse histologique complètes.

-Les rechutes cérébrale et osseuse étaient plus dans le groupe triple négatif.

-les décès étaient dus aux métastases cérébrales.

- on a observé dans notre étude une différence de la qualité de vie entre la (C1) à l'admission de la patiente, et après la (C8) , On retrouvait des signes généraux et une dégradation de l'état psychologique à la C1, en revanche à la C8 ces signes généraux et l'état psychique s'améliorent, allant jusqu'à 12, et 24 mois.

- dans notre étude y'a un effet osteoprotecteur de l'acide zolédronique associée à la chimiothérapie néoadjuvante prouvée sur une DMO à la C1 et C8, avec un gain de 26,39%. Les patientes qui étaient osteopenique et ostéoporotique a la (C1) ont basculée vers une DMO normale à la (C8) avec effet protecteur, puisque après un suivies de 48 mois, aucunes patientes n'a développées de fracture que ca soit avec ou sans hormonothérapie avec une meilleur qualité de vie.

Nos résultats sont corrélés à la littérature en situation adjuvante associé à l'hormonothérapie et en neoadjuvant , l'acide zolédronique peut apporter un bénéfice osteoprotecteur en empêchant la diminution de la DMO et de maintenir une bonne qualité de vie pour la survie.

-Une nouvelle méta-analyse publiée par groupe EBCTCG dans le journal Lancet [268] sur les biphosphonates (acide zolédronique) en situation adjuvante ont permis d'améliorer la survie globale avec diminution de risque de rechutes métastatique, osseuse en particulier, décès liée au cancer et des décès de toute cause.

CHAPITRE IV : CONCLUSION & PERSPECTIVE

CHAPITRE IV : conclusion & perspective

La chimiothérapie néoadjuvante associée à l'acide zolédronique depuis quelques années a démontré des propriétés intéressantes en termes de réponse clinique, avec augmentation de la réponse histologique complète.

La pCR, avec l'acide zolédronique est augmentée en fonction du grade tumoral élevé et du statut hormonal négatif, mais aussi des sous-types moléculaires Her2 du cancer du sein.

L'importance de l'identification de facteurs prédictifs de pCR, et donc de patientes répondeuses et non répondeuses précoces à la chimiothérapie associée à l'acide zolédronique .

Avec notre étude l'acide zolédronique a présenté un effet synergique antitumoral avec la doxorubicine en situation néoadjuvante .L'acide zolédronique constitue un bon modèle ad hoc pour évaluer in vivo l'efficacité sur la réduction du volume tumoral d'un traitement associé à la chimiothérapie.

La surexpression de Her2, apporte une meilleure réponse histologique complète après l'ajout de l'acide zolédronique, se concordant avec la littérature où le bénéfice d'une chimiothérapie par anthracyclines paraît surtout et seulement chez les patientes Her2 positif, versus Her2 négative, et l'acide zolédronique potentialise cet effet. Donc l'identification des facteurs biologique spécifique aux tumeurs Her2+ est importante pour la réponse complète à la chimiothérapie néoadjuvante.

- les études qui ont été publiées récemment dans les actes de l'académie des sciences américaine (PNAS) montrant que les biphosphonates à savoir l'acide zolédronique à la capacité de bloquer les signaux de croissance anormale transmis via les récepteurs HER, ces études ont démontré que l'acide zolédronique peut inhiber les tyrosines kinase même en cas de

mutation secondaires et donc de potentialiser et de traiter le cancer du sein devenues résistants au traitement primaire.

-Ces résultats cliniques viennent souligner à nouveau l'existence d'un éventuel effet antitumoral osseux et extra-osseux de l'acide zolédronique, indépendant de son activité antirésorption osseuse.

Cette nouvelle compréhension et confirmation de ce mécanisme établit l'opportunité et la promesse de l'acide zolédronique pour la prévention des rechutes (métastases) et le traitement de plusieurs cancers caractérisés par ces oncogènes (HER) en l'occurrence le cancer du sein.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification TNM et Stadification du cancer du sein 2009).

T : Tumeur primitive

TX : Détermination de la tumeur primitive impossible

T0 : Pas de signe de tumeur primitive

Tis : Carcinome in situ :

Tis (DCIS) : Carcinome canalaire in situ

Tis (LCIS): Carcinome lobulaire in situ

Tis (Paget): Maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable

Note : une maladie de Paget avec tumeur décelable est à classer en fonction de la taille de la tumeur.

T1 : Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T1mic : Micro invasion $\leq 0,1$ cm dans sa plus grande dimension

Note : La Micro-invasion est une extension des cellules cancéreuses, au-delà de la membrane basale

sans dépasser 0, 1 cm. Quand plusieurs sites de micro invasion existent, le plus important est pris en compte pour classer la micro-invasion (ne pas prendre en compte la somme des sites). La présence de multiples sites de micro-invasion doit être notée.

T1a : $0,1 \text{ cm} \leq T \leq 0,5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T1b : $0,5 \text{ cm} < T \leq 1 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T1c : $1 \text{ cm} < T \leq 2 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T2 : Tumeur $2 \text{ cm} < T \leq 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T3 : Tumeur >5 cm dans sa plus grande dimension

T4 : Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (a) et/ou à la peau (b)

T4a : extension à la paroi thoracique

Note : la paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et grand dentelé, mais ne comprend pas le muscle pectoral.

T4b : Oedème (y compris la « peau d'orange »), ou ulcération du sein, ou nodules de perméation

cutanés limités au même sein.

T4c : A la fois 4a et 4b

T4d : Carcinome inflammatoire

Note : le carcinome inflammatoire du sein est caractérisé par une induration cutanée diffuse, d'aspect charnu, à bords érysipéloïdes, habituellement sans tumeur palpable sous-jacente. Si la biopsie de la peau est négative et s'il n'y a pas de cancer primitif localisé, mesurable, un carcinome inflammatoire clinique (T4d) est classé pTx sur le plan histopathologique. Pour la classification pT, la taille de la tumeur est fondée sur la composante invasive. S'il y a un important contingent d'in situ (de 4 centimètres par exemple) et une petite composante invasive (de 0,5 centimètre par exemple), la tumeur sera codée pT1a. Une dépression cutanée, la rétraction du mamelon ou toute autre modification des téguments, à l'exception de celles retenues pour la catégorie T4, peuvent exister avec T1, T2 ou T3 sans influencer sur le classement.

N : Adénopathies régionales

NX : Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)

N0 : Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional

N1 : Ganglions axillaires homo latéraux mobiles

N2 : Ganglions axillaires homo latéraux fixés entre eux ou à d'autres structures, ou présence

clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires

N2a : Ganglions axillaires homo latéraux fixés

N2b : Ganglions mammaires internes homos latéraux cliniquement apparents sans adénopathies axillaires cliniques

N3 : Ganglions sous claviculaires homo latéraux ou mammaires internes avec la présence d'adénopathies axillaires ou ganglions sus claviculaires présents (avec ou sans la présence de ganglions axillaires ou mammaires internes)

N3a : ganglions sous claviculaires et axillaires

N3b : ganglions mammaires internes avec ganglions axillaires

N3c : ganglions sus claviculaires

pN : Adénopathies régionales (étude anatomopathologique)

pNX : Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire

pN0 : Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologiques, absence d'études supplémentaires pour la recherche de cellules isolées

pN0 (i-) : Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologiques, étude négative en immunohistochimie

pN0 (i+): Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologiques, étude positive en immunohistochimie, envahissement < 0.2mm

pN0 (mol-): Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologiques, étude moléculaire négative (RT-PCR)

pN0 (mol+): Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologiques, étude moléculaire positive (RT-PCR)

pN1mi : Micro métastases (entre 0.2 et 2 mm)

pN1 : Métastases ganglionnaire axillaire dans un à trois ganglions et/ou mammaire interne avec un envahissement microscopique repéré par la technique du ganglion sentinelle mais non cliniquement

pN1a : Métastases dans un à trois ganglions axillaires

pN1b : Métastases ganglionnaires mammaires interne microscopiques repérées par la technique du ganglion sentinelle mais non suspectées cliniquement

pN1c : Métastases ganglionnaire axillaire dans un à trois ganglions et métastase mammaire interne avec un envahissement microscopique repéré par la technique du ganglion sentinelle mais non cliniquement

pN2 : Métastases ganglionnaire axillaire dans quatre à neuf ganglions ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires

pN2a : Métastases ganglionnaires axillaires dans 4 à 9 ganglions (au moins un envahissement > 2 mm)

pN2b : Métastases ganglionnaires mammaires internes cliniques en l'absence d'envahissement axillaire

pN3 : Métastases ganglionnaires axillaires touchant au moins 10 ganglions, ou envahissement sous claviculaire, ou envahissement mammaire interne et axillaire concomitant, ou envahissement axillaire touchant plus de 3 ganglions avec présence de micro métastases mammaires internes détectées par la technique du ganglion sentinelle (pas d'envahissement clinique mammaire interne) ou ganglion supra claviculaire envahie.

pN3a : Envahissement ganglionnaire axillaire touchant au moins 10 ganglions (avec un envahissement < 2mm au minimum) ou métastase ganglionnaire sous claviculaire

pN3b : Métastase ganglionnaire mammaire interne cliniquement visible avec envahissement au moins d'un ganglion axillaire, ou au moins dans trois ganglions axillaires avec envahissement micro métastatique

N : Adénopathies régionales

NX : Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)

N0 : Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional

N1 : Ganglions axillaires homo latéraux mobiles

N2 : Ganglions axillaires homo latéraux fixés entre eux ou à d'autres structures, ou présence

clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires

N2a : Ganglions axillaires homo latéraux fixés

N2b : Ganglions mammaires internes homos latéraux cliniquement apparents sans adénopathies axillaires cliniques

N3 : Ganglions sous claviculaires homo latéraux ou mammaires internes avec la présence d'adénopathies axillaires ou ganglions sus claviculaires présents (avec ou sans la présence de ganglions axillaires ou mammaires internes)

N3a : ganglions sous claviculaires et axillaires

N3b : ganglions mammaires internes avec ganglions axillaires

N3c : ganglions sus claviculaires

pN : Adénopathies régionales (étude anatomopathologique)

pNX : Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire

pN0 : Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologiques, absence d'études supplémentaires pour la recherche de cellules isolées

pN0 (i-) : Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologiques, étude négative en immunohistochimie

pN0 (i+): Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologiques, étude positive en immunohistochimie, envahissement < 0.2mm

pN0 (mol-): Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologiques, étude moléculaire négative (RT-PCR)

pN0 (mol+): Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologiques, étude moléculaire positive (RT-PCR)

pN1mi : Micro métastases (entre 0.2 et 2 mm)

pN1 : Métastases ganglionnaire axillaire dans un à trois ganglions et/ou mammaire interne avec un envahissement microscopique repéré par la technique du ganglion sentinelle mais non cliniquement

pN1a : Métastases dans un à trois ganglions axillaires

pN1b : Métastases ganglionnaires mammaires interne microscopiques repérées par la technique du ganglion sentinelle mais non suspectées cliniquement

pN1c : Métastases ganglionnaire axillaire dans un à trois ganglions et métastase mammaire interne avec un envahissement microscopique repéré par la technique du ganglion sentinelle mais non cliniquement

pN2 : Métastases ganglionnaire axillaire dans quatre à neuf ganglions ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence

d'adénopathies cliniques axillaires

pN2a : Métastases ganglionnaires axillaires dans 4 à 9 ganglions (au moins un envahissement > 2 mm)

pN2b : Métastases ganglionnaires mammaires internes cliniques en l'absence d'envahissement axillaire

pN3 : Métastases ganglionnaires axillaires touchant au moins 10 ganglions, ou envahissement sous claviculaire, ou envahissement mammaire interne et axillaire concomitant, ou envahissement axillaire touchant plus de 3 ganglions avec présence de micro métastases mammaires internes détectées par la technique du ganglion sentinelle (pas d'envahissement clinique mammaire interne) ou ganglion supra claviculaire envahie.

pN3a : Envahissement ganglionnaire axillaire touchant au moins 10 ganglions (avec un envahissement < 2mm au minimum) ou métastase ganglionnaire sous claviculaire

pN3b : Métastase ganglionnaire mammaire interne cliniquement visible avec envahissement au moins d'un ganglion axillaire, ou au moins dans trois ganglions axillaires avec envahissement micro métastatique mammaire interne repéré par la technique du ganglion sentinelle mais non apparent cliniquement

pN3c : Métastases ganglionnaires sus claviculaires homo latérales

M : Métastases à distance

MX : Détermination impossible de l'extension métastatique

M0 : Absence de métastases à distance

M1 : Présence de métastases à distance

Stadification des cancers du sein

M0	T1	T2	T3	T4
N0	I	II A	II B	III B
N1	II A	II B	III A	III B
N2	III A	III A	III A	III B
N3	III C	III C	III C	III C

Annexe 2 :

Classification en six catégories des images mammographies en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique (en dehors des images construites et des variantes du normal) – Correspondance avec le système BIRADS

De l'*American College of Radiology* (ACR)

ACR 0 : Des investigations complémentaires sont nécessaires : comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc. C'est

une classification « d'attente », qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis, avant que le second avis soit obtenu ou que le bilan d'imagerie soit complété et qu'ils permettent une classification définitive.

ACR 1 : Mammographie normale.

ACR 2 : Il existe des anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire :

- Opacité ronde avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste)
- Ganglion intramammaire
- Opacité(s) ronde(s) correspondant à un/des kyste(s) typique(s) en échographie
- Image(s) de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux)
- Cicatrice(s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture
- Macrocalcifications sans opacité (adénofibrome, kyste, adiponécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcifications vasculaires, etc.)
- Microcalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques
- Calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffus .

ACR 3 : Il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée :

- Microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérulentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé
- Petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome
- Opacité(s) bien circonscrite(s), ronde(s), ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidiennes en échographie

- Asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse

ACR 4 : Il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique :

- Microcalcifications punctiformes régulières nombreuses et/ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales
- Microcalcifications pulvérulentes groupées et nombreuses
- Microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuses
- Image(s) spiculée(s) sans centre dense
- Opacité(s) non liquidienne(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqués, ou ayant augmenté de volume
- Distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable
- Asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisé(s) à limites convexes ou évolutif(s)

ACR 5 : Il existe une anomalie évocatrice d'un cancer :

- Microcalcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, nombreuses et groupées
- Groupement de microcalcifications quelle que soit leur morphologie, dont la topographie est galactophorique
- Microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité

- Microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou microcalcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes
- Opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers
- Opacité spiculée à centre dense

La classification tiendra compte du contexte clinique et des facteurs de risque. La comparaison avec des documents anciens ou le résultat d'investigations complémentaires peuvent modifier la classification d'une image : une opacité ovale régulière classée ACR 3 mais présente sur des documents anciens peut être reclassée ACR 2, quelques calcifications résiduelles après prélèvement percutané contributif bénin d'un amas classé ACR 4 peuvent être reclassées ACR 2, etc.

calcifications d'aspect carré ou rectangulaire de face, losangiques ou trapézoïdales de profil, à étudier sur des

Annexes 3 :

Classification histologique OMS 2012

Carcinome infiltrant de type non spécifique (canales TNS)

- Carcinome de type mixte
- Carcinome pléomorphe
- Carcinome avec cellules géantes ostéoclastiques

Carcinome avec aspects choriocarcinomateux

Carcinome avec aspects mélanocytaires

Carcinome lobulaire infiltrant

Carcinome tubuleux

Carcinome cribriforme infiltrant

Carcinome médullaire Carcinome produisant de la mucine

Carcinome mucineux

Cystadénocarcinome et carcinome à cellules cylindriques sécrétantes

Carcinome à cellules en bague à chaton

Tumeurs neuroendocrines du sein

Carcinome neuroendocrine de type solide

Carcinoïde atypique

Carcinome à petites cellules

Carcinome neuroendocrine à grandes cellules

Carcinome papillaire infiltrant

Carcinome micropapillaire infiltrant

Carcinome apocrine

Carcinome métaplasique

Carcinome métaplasique de type épithélial pur

a. Carcinome épidermoïde

- b. Adénocarcinome avec métaplasie à cellules fusiformes
- c. Carcinome adénoquameux
- d. Carcinome mucoépidermoïde
- Carcinome métaplasique mixte à composante épithéliale et conjonctive

Carcinome à cellules riches en lipides

Carcinome sécrétant

Carcinome oncocytique

Carcinome adénoïde kystique

Carcinome à cellules acineuses

Carcinome à cellules claires (riches en glycogène)

Carcinome sébacé

Carcinome inflammatoire

Annexe 4 :

Évaluation anatomopathologique de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein

Classification de Feldman (1986)
- Groupe A : absence de tumeur résiduelle macroscopique
- Groupe B : tumeur résiduelle
Classification de Chevallier (1993b)
- Classe 1 : rémission complète = disparition tumorale complète macroscopique et microscopique dans le sein et l'aisselle
- Classe 2 : carcinome in situ, pas d'atteinte ganglionnaire
- Classe 3 : carcinome invasif avec altération stromale
- Classe 4 : rares altérations ou absence d'altérations des cellules tumorales
Classification de Sataloff (1995)
Réponse sur le sein :
- TA : effet thérapeutique total ou pratiquement total
- TB : effet thérapeutique supérieur subjectivement à 50 %
- TC : moins de 50 % d'effet thérapeutique mais effet évident
- TD : pas d'effet thérapeutique
Réponse ganglionnaire :
- NA : effet thérapeutique évident, pas de métastases
- NB : pas d'effet thérapeutique, pas de métastases
- NC : aspects d'effet thérapeutique, mais présence de métastases
- ND : pas d'effet thérapeutique, métastases viables
Classification de Viens (1998)

- Grade I : réponse complète = absence de tumeur résiduelle
- Grade II : bon répondeur = reliquat de carcinome in situ ou tumeur invasive résiduelle minime de moins de 5 mm ou embole résiduel nécrotique
- Grade III : répondeur partiel = carcinome invasif avec altérations cellulaires tumorales et/ou stromales

- Grade III : répondeur partiel = carcinome invasif avec altérations cellulaires tumorales et/ou stromales
- Grade IV : non répondeur = plus de 75 % de tumeur résiduelle sans altération
Classification de Honkoop (1998)
Maladie résiduelle minime
- pCR (pathologique complète réponse) : réponse complète
- mPR (microscopique pathologique réponse) : macroscopie normale, rares cellules néoplasiques. dispersées (sein ou ganglions)
Maladie résiduelle macroscopique :
- Macroscopique
- Diffuse
Stratification de la réponse ganglionnaire :
- Pas de métastases
- 1 à 3 ganglions envahis (N+)
- 4 à 10 N+
- plus de 10 N+
Classification d'Aberdeen (Costa 1999)
- Grade 1 : aucun changement
- Grade 2 : persistance de foyers tumoraux

- Grade 3 : réduction majeure du nombre de cellules tumorales
- Grade 4 : quelques cellules tumorales résiduelles
- Grade 5 : aucune cellule tumorale identifiable

Annexe 5 :

Classement OMS des grades de toxicité

Toxicité	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
Hématologique					
(Adulte) Hémoglobine	≥ 11 g/100 ml ou ≥ 6,8 mmol/l	9,5-10,9 g/100 ml ou 5,6-6,7 mmol/l	8-9,4 g/100 ml ou 4,95-5,5 mmol/l	6,5-7,9 g/100 ml ou 4-4,5 mmol/l	< 6,5 g/100 ml ou < 4 mmol/l
Leucocytes (x 1000/mm ³)	≥ 4	3-3,9	2-2,9	1-1,9	< 1
Polyneutrophiles (x 1000/mm ³)	≥ 2	1,5-1,9	1-1,4	0,5-0,9	< 0,5
Plaquettes	≥ 100	75-99	50-74	25-49	< 25

($\times 1000/\text{mm}^3$)					
Hémorragie	Absence	Pétéchies	Modérée	Moyenne	Très importante
Gastro-intestinale					
Bilirubine	< 1,25 N(a)	$\times 1,25-2,5 \times N$	2,6-5 $\times N$	5,1-10 $\times N$	> 10 $\times N$
Transaminases	< 1,25 N(a)	$\times 1,25-2,5 \times N$	2,6-5 $\times N$	5,1-10 $\times N$	> 10 $\times N$
Phosphatases alcalines	< 1,25 N(a)	$\times 1,25-2,5 \times N$	2,6-5 $\times N$	5,1-10 $\times N$	> 10 $\times N$
<u>Muqueuse buccale</u>	Sans changement	Douleurs, ulcères	Érythèmes, ulcères Alimentation impossible	Ulcération Alimentation liquide seulement	Alimentation impossible
Nausées vomissements	Absence	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements nécessitant traitement antiémétique	Vomissements incoercibles
Nausées vomissements	Absence	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements nécessitant traitement antiémétique	Vomissements incoercibles
Urinaire					
Protéinurie	Absence	1	+2 + 3 +4 0,3-1 g/100		+Syndrome

	e	< 0,3 g/100 ml	ml	> 1 g/100 ml	néphrotique
Hématurie	Absence	Microscopique	Macroscopique	Macroscopique + caillot	Anurie
<i>Pulmonaire</i>	Absence	Léger symptôme	Dyspnée d'effort	Dyspnée de repos	Repos au lit complet
<i>Fièvre médicamenteuse</i>	Absence	< 38 °C	38 °C- 40 °C	> 40 °C	Fièvre avec hypotension
<i>Réaction allergique</i>	Absence	Oedème	Bronchospasme n'appelant pas réanimation	Bronchospasme appelant réanimation	Choc anaphylactique
<i>Cutanée</i>	Absence	Érythème	Desquamation Vésicules Prurit	Suintement Desquamation Ulcération	Dermatite exfoliative Nécrose appelant exérèse
<i>Alopécie</i>	Absence	Minime	Modérée plaques	Complète mais réversible	Alopécie irréversible
<i>Infectieuse</i>	Aucune	Mineure	Modérée	Majeure	Choc infectieux
<i>Neurologique</i>					
Etat de conscience	Vigile	Assoupissements	Somnolence < 50% des	Somnolence > 50% des	Coma

			heures d'éveil	heures d'éveil	
Périphérique	Absence	Paresthésie et/ou diminution des réflexes tendineux	Paresthésies sévères et/ou faiblesse modérée	Paresthésies intolérables et/ou diminution importante de la force motrice	Paralysie
Constipation (b)	Absence	Légère	Modérée	Météorisme abdominal	Météorisme et vomissements
Douleur (c)	Absence	Légère	Modérée	Sévère	Intolérable
Cardiaque	Absence	Ne nécessitant pas l'arrêt du traitement (à détailler)	Nécessitant l'arrêt du traitement (à détailler)		

Annexe 6 :

Indice de Karnofsky

Description simple % Critères

Peut mener une activité normale Pas de prise en charge particulière

Incapable de travailler Séjour possible à la maison Soins personnels possibles

Incapable de s'occuper de lui-même Soins institutionnels souhaitables

Etats terminaux

100 % Etat général normal – Pas de plaintes, ni de signes de maladie

90 % Activité normale – Symptômes mineurs – Signes mineurs de maladie

80 % Activité normale avec difficultés – Symptômes de la maladie

70 % Capable de s'occuper de lui-même – Incapable de travailler normalement

60 % Nécessite une aide occasionnelle, mais peut prendre en charge la plupart de ses soins personnels

50 % Besoin constant d'une assistance avec des soins médicaux fréquents

40 % Handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers

30 % Sévèrement handicapé, l'hospitalisation est indiquée – Pas de risque imminent de mort

20 % Très invalide – Hospitalisation nécessaire – Nécessite un traitement de soutien actif

10% Moribond, processus fatal évoluant rapidement

0 % Décédé

Annexe 7

Indice de performance de l'OMS

0 : activité totale, capacité de maintenir toutes les performances accomplies antérieurement à la maladie, sans restriction

1 : diminution de l'activité physique mais possibilité de se déplacer et capacité d'accomplir des travaux ménagers, le travail de bureau

2 : possibilité de se déplacer et de se prendre en charge mais incapacité d'effectuer quelque travail que soit debout plus de 50% de la journée

3 : capacité de prise en charge limite, couchée ou assis plus de 50% de la journée

4 : incapacité totale, incapacité d'assurer sa prise en charge. Assis ou couchée 100% de la journée

5 : décès

Annexes 8 : **définition de la réponse en fonction des critères**

RECIST 2009

Modifications apportées par RECIST 1.1	RECIST 1.0 (2000)	RECIST 1.1 (2009)
Lésions cibles	10/patient 5/organe	5/patient 2/organe
Ganglions	Grand axe \geq 10 mm	Petit axe \geq 15 mm
Réponse complète Lésions cibles	SPGD = 0 mm	SPGD => ganglions < 10 mm
Progression Lésions cibles	Δ SPGD \geq +20%	Δ SPGD \geq +20% et \geq 5 mm
Progression Lésions noncibles	Non-équivoque	Exemples, (si mesuré > 75%)
Nouvelles lésions		Utilisation de la TEP possible

JFR 2009

).

Annexe 9 :**QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITE DE VIE****EORTC QLQ-C30 version 3**

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de "bonne" ou de "mauvaise" réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.						
Initiales :						
Date de naissance :						
Date d'aujourd'hui :						
	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup		
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?	1	2	3	4		
2. Avez-vous des difficultés à faire une longue promenade ?	1	2	3	4		
3. Avez-vous des difficultés à faire un petit tour dehors ?	1	2	3	4		
4. Êtes-vous obligé(e) de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée ?	1	2	3	4		
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux W.C. ?	1	2	3	4		
Au cours de la semaine passée :	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup		
6. Avez-vous été gêné(e) pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours ?	1	2	3	4		
7. Avez-vous été gêné(e) dans vos activités de loisir ?	1	2	3	4		
8. Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4		
9. Avez-vous eu mal ?	1	2	3	4		
10. Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4		
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?	1	2	3	4		
12. Vous êtes-vous senti(e) faible ?	1	2	3	4		
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4		
14. Avez-vous eu des nausées (mal au cœur) ?	1	2	3	4		
15. Avez-vous vomit ?	1	2	3	4		
Au cours de la semaine passée :	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup		
16. Avez-vous été constipé(e) ?	1	2	3	4		
17. Avez-vous eu la diarrhée ?	1	2	3	4		
18. Êtes-vous fatigué(e) ?	1	2	3	4		
19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?	1	2	3	4		
20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses par exemple lire le journal ou regarder la télévision ?	1	2	3	4		
21. Vous êtes-vous senti(e) tendu(e) ?	1	2	3	4		
22. Vous êtes-vous fait du souci ?	1	2	3	4		
23. Vous êtes-vous senti(e) irritable ?	1	2	3	4		
24. Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e) ?	1	2	3	4		
25. Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses ?	1	2	3	4		
26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans votre vie familiale ?	1	2	3	4		
27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans vos activités sociales (par exemple sortir avec des amis, aller au cinéma...) ?	1	2	3	4		
28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ?	1	2	3	4		
Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation ?						
29. Comment évalueriez-vous votre état de santé au cours de la semaine passée ?						
1	2	3	4	5	6	7
Très mauvais			Excellent			
30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée ?						
1	2	3	4	5	6	7
Très mauvais			Excellent			

Annexe 10

Calcémie normale : 2,2 - 2,5 mmol/l

Calcémie basse : inférieur à 2,75 mmol/l

Annexe 11

Bilan rénale :

Créatinine normale : 7 à 13 mg / L ou 60 à 115 μ mol / L

Clairance de la créatinine: 80 à 130 ml / mn

Bilan hépatique :

ASAT: inférieure à 35 UI / L

ALAT: inférieure à 30 UI / L

Bilirubine libre: inférieure à 10 mg / L ou 17 μ mol / L

Annexe 12 Interprétation de l'IMC adulte

IMC	Interprétation
+ de 40	Obésité morbide ou massive
35 à 40	Obésité sévère
30 à 35	Obésité modéré
25 à 30	Surpoids
18,5 à 25	Corpulence normale
16,5 à 18,5	Maigreur
Moins de 16,5	Famine

Annexe 13

-La densité normale : La DMO = (T score > -1)

-L'ostéopénie correspond à une densité faible : La DMO est comprise entre de référence (-2,5 < T-score < -1).

-L'ostéoporose correspond à une densité normale très faible : La DMO est inférieure (T score < -2,5

Abréviations

HB : taux d'hémoglobine

ACE : antigène carcino – embryonnaire

RE : récepteurs aux œstrogènes

RP : récepteurs aux progestatifs

HER2: human epidermal growth factor receptor 2

IHC : immunohistochimie

CCI : carcinome canalaire infiltrant

IK : indice de Karnofsky

PS : performance statut

RO : réponse objective

RC : réponse complète

RP : réponse partielle

PCR : réponse complète histologique

AC : doxorubicine / cyclophosphamide

T : docetaxel

OMS : organisation mondiale de la santé

ZOL : acide Zoledronique ; zolédronate

Zolédronate : acide zolédronique

BPs : Biphosphonates

TTR : taille tumorale résiduel

EGF: epidermal growth factor

Ipp : isopentenyl pyrophosphate

FPPS: farnesyl pyrophosphate synthase

MICA et MICB: antigene membranaire

P : degré de signification

NS : non significative

TTP : temps jusqu'à progression

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

BIBLIOGRAPHIE

1. K. Bouzid. *Enquête national du comité cancer. ALGER: 2005.*
2. A. Tardivon , *cancer du sein épidémiologie, facteurs de risque, imagerie 2009 Elsevier Masson*
3. L.Jost & AL; *Guidance on the use of bisphosphonate in solid tumors: recommendation of an international expert panel, Annals of oncology advance access published September 28, 2007*
- 4 .Aapro .A , *bisphosphonate et cancer du sein : du traitement à la prévention congrès de gynécologie , 16 sep 2010 .*
- 5.Colman R , *Zoledronique acid with neoadjuvant chemotherapy may boost pathological response in breast cancer patients Cancer /oncology; clinical trial / drug trials 11 Dec 2008(Neoazure)*
- 6 .R.Colman *Etude azure clinica trial oncology Dec 2008*
7. RE Coleman ; *Handbook of cancer related bone disease: published by bioscientifica*
- 8 . Aft R , *Effect of zoledronique acid on disseminated tumor cells in women with locally advanced breast cancer: an open label, randomized, phase 2 trial Lancet oncology, volume 11, issue 5, pages 421- 428, may 2010J .Y.Pierga, chimiothérapie néoadjuvante du cancer du sein : Lettre du cancérologue année 2011*
- 9 . Y.Pierga, *chimiothérapie néoadjuvante du cancer du sein : Lettre du cancérologue année 2011*
- 10 . K.Pherson, *medical journal breast cancer volume 309*
11. *Froidart hormone therapy and breast cancer 2007*

12. *Marchbanks N Engl .j .Med 346 2002*
13. *patrick. M, Gynécologie obstétrique et fertilité 39 (2011) 81 – 86*
- 14 . *C.Coupillon quand faire la chimiothérapie néoadjuvante, stade I, III Institut curie*
- 15 .*Branica M , Current opinion in supportive and palliative care Vol 5 NO 3: September 2011*
16. *Sami .S (2011) thèse de doctorat en science médicales. Chimiothérapie néoadjuvante dans le traitement des cancers du sein localement avancée et trastuzumab en situation adjuvante dans les formes qui sur expriment Her2*
17. *C ABRIAL ,cancer du sein ,109 éme congres français de chirurgie octobre 200726- quand faire de la chimiothérapie neoadjuvante stades II et III : cancer du sein C.Abrial, F.Penault-Llorca, M-A.Mouret-Reynier, H.Curé, P.Chollet année 2007*
- 18.*MOISE NAMER ,Cancer du sein: Compte rendu du cours supérieur francophone de cancérologie .Par Moïse Namer, Michel Ha(c)Ry, Joseph Gligorov, Daniel Serin, Marc Spielmann*
19. *Fisher B, Brown A, Mamounas E et al. Effect of preoperative chemotherapy local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical / Adjuvant Breast and Bowel Project B- 18. J Clin Oncol 1997;15:2483-93.*
20. *Mauriac L, MacGrogan G, Avril A et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a uni centre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). Ann Oncol 1999;10:47-52*
- 21 . *Pierga JY, Mouret E, Laurence V et al. Prognostic factors for survival after neoadjuvant chemotherapy inoperable breast cancer. Eur J Cancer 2003;39:1089-96.*
- 22 .*Rajan R, Poniecka A, Smith TL et al. Change in tumor cellularity of breast carcinoma after neoadjuvant chemotherapy as a variable in the pathologic assessment of response. Cancer 2004;100:1365-73.*

- 23 . Peintiger F, Kuerer HM, Mc Guire SE et al. Residual specimen cellularity after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Br J Surg* 2007;dec 28(Epub ahead of print).
- 24 .Chen JH, Feig B, Agrawal G et al. MRI evaluation of pathologically complete response and residual tumors in breast cancer after néoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2008;112(1):17-26.
- 25 .Kuerer HM, Buzdar AU, Singletary SE. Biologic basis and evolving role of aromatase inhibitors in the management of invasive carcinoma of the breast. *J Surg Oncol* 2001;77(2):139-47.
- 26 .Mamounas EP. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy. *Surg Clin North Am* 2003;83:931-42.
- 27 . Coleman RE. Bisphosphonates: clinical experience. *Oncologist*. 2004;9(suppl 4):14-27.
28. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer*. 1997;80(suppl):1588-1594.
29. Lipton A. Pathophysiology of bone metastases: how this knowledge may lead to therapeutic intervention. *J Support Oncol*. 2004;2:205-213; discussion follows.
30. Saad F. New research findings on zoledronic acid: survival, pain, and anti-tumor effects. *Cancer Treat Rev*. 2008;34: 183-192.
31. Patel N, Adatia R, Mellemgaard A, Jack R, Moller H. Variation in the use of chemotherapy in lung cancer. *Br J Cancer*. 2007;96:886-890.
32. Major P. Optimal management of metastatic bone disease. *Eur J Oncol Nurs*. 2007;11(suppl 2):S32-S37.
33. Kretschmar A, Wiege T, Al-Batran SE, et al. Rapid and sustained influence of intravenous zoledronic acid on course of pain and analgesics consumption in patients with cancer with bone metastases: a multicenter open-label study over 1 year. *Support Cancer Ther*. 2007;4:203-210.

34. Lipton A, Zheng M, Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer*. 2003;98:962-969.

35. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer*. 2003;98:1735-1744.

36. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al. Longterm efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non small cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial *Cancer*. 2004;100 2613-2621

37. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:879-882.

38. Wardley A, Davidson N, Barrett-Lee P, et al. Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomised, crossover study of community vs hospital bisphosphonate administration. *Br J Cancer*. 2005;92:1869-1876.

39. Guise TA. Antitumor effects of bisphosphonates: promising preclinical evidence. *Cancer Treat Rev*. 2008;34(suppl1):S19-S24.

40. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;360:679-691.

41. Frassoldati A, Brufsky A, Bundred N, et al. The effect of zoledronic acid on aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 24-month integrated follow-up of the Z-FAST and ZO-FAST trials [poster]. Poster presented at: 33rd Congress of the European Society for Medical Oncology; September 12-16, 2008; Stockholm, Sweden. Abstract 185 PD.

42. Winter MC, Thorpe HC, Burkinshaw R, Beevers SJ, Coleman RE. The addition of zoledronic acid to néoadjuvant chemotherapy may influence pathological response—exploratory evidence for direct anti-tumor activity in breast cancer [poster]. Poster presented at: 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10-14, 2008; San Antonio, Texas. Abstract 5101.

43. Winter MC, Holen I, Coleman RE. Exploring the antitumour activity of bisphosphonates in early breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2008;34:453-475.

44. Green JR. Preclinical pharmacology of zoledronic acid. *Semin Oncol.* 2002;29(suppl 21):3-11.

45. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer.* 2002;2:584-593.

46. Coxon JP, Oades GM, Kirby RS, Colston KW. Zoledronic acid induces apoptosis and inhibits adhesion to mineralized matrix in prostate cancer cells via inhibition of protein prenylation. *BJU Int.* 2004;94:164-170.

47. Kobune M, Chiba H, Kato J, et al. Wnt3/RhoA/ROCK signaling pathway is involved in adhesion-mediated drug resistance of multiple myeloma in an autocrine mechanism. *Mol Cancer Ther.* 2007;6:1774-1784.

48. Estève J. *Epidémiologie des cancers du sein. Données françaises. Nouvelles techniques, nouvelles thérapeutiques, nouvelles stratégies. XXVème Journées Nationales de la Société Française de Sénologie et de pathologie mammaire.* . Nice : sn., 17-19 Septembre 2003. VolsNice 17-19 Septembre 2003

49. SEER: *Surveillance Epidemiology and End Results.* 2000-2003.

50. cherehbil y: *Zoledronic Acid be Beneficial for Promoting Tumor Response in Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. Clin. Med. 2013, 2, 188-200; doi:10.3390/jcm204018*

51. Beuzeboc : *Acide Zoledronique dans le cancer du sein : métastases osseuses Zoledronic acid in breast cancer: beyond metastases*

52. collemen *The effects of adding zoledronic acid to néoadjuvant chemotherapy on tumor response: exploratory evidence for direct anti-tumor activity in breast cancer British Journal of Cancer (2010), 1 –7*

53. yoshie H :*NEOZOTAC TRIAL san Antonio breast cancer symposium- dec 2012*

54 . M.gnant *The differential anti-tumour effects of zoledronic acid in breast cancer – evidence for a role of the activin signaling pathway Wilson et al. BMC Cancer (2015) 15:5 DOI 10.1186/s12885-015-1066-7*

55. Von Minckwitz G, Untch M, Nüesch E, Loibl S, Kaufmann M, Kümmel S, et al. *Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. Breast Cancer Res Treat. janv 2011;125(1):145-156.*

56. Von Minckwitz G, Blohmer JU, Costa SD, Denkert C, Eidtmann H, Eiermann W, et al. *Response-Guided Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 oct 2013;31(29):3623-3630.*

57. Yoshida Gj, *breast cancer BMC cancer . nov 2007*

58. carolina breast cancer study . *jama , 295:2492-2502*

59. Jean-Fred Warlin Litton JK et coll. : *Relationship between obesity and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy among women with operable breast cancer. J Clin Oncol., 2008; 26: 4072-7.*

60 .von Minckwitz G, Rezai M, Eidtmann H, et al: Post neoadjuvant treatment with zoledronate in patients with tumor residuals after anthracyclines-taxane-based chemotherapy for primary breast cancer: The phase III NATAN study (GBG 36/ABCSG XX). 2013 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract S5-05. Presented December 13, 2013.

61. K eam B, prognostic impact of clinicopathologic parameters in stage II/III breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel and doxorubicin chemotherapy *BMC Cancer* .2007

62 .Yan T, Yin W, Zhou Q et al. The efficacy of zoledronic acid in breast cancer adjuvant therapy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer* 2012;48(2):187-95.

63. Hiraga T, Ueda A, Tamura D, et al. Effects of oral UFT combined with or without zoledronic acid on bone metastasis in the 4T1/luc mouse breast cancer. *Int J Cancer*. 2003;106:973-979.

64. Jagdev SP, Coleman RE, Shipman CM, Rostami HA, Croucher PI. The bisphosphonate, zoledronic acid, induces apoptosis of breast cancer cells: evidence for synergy with paclitaxel. *Br J Cancer*. 2001;84:1126-1134.

65 Melisi D, Caputo R, Damiano V, et al. Zoledronic acid cooperates with a cyclooxygenase-2 inhibitor and gefitinib in inhibiting breast and prostate cancer. *Cancer*. 2005;12:1051-1058.

66. Neville-Webbe HL, Evans CA, Coleman RE, Holen I. Mechanisms of the synergistic interaction between the bisphosphonate zoledronic acid and the chemotherapy agent paclitaxel in breast cancer cells in vitro. *Tumour Biol*. 2006;27:92103.

67. Neville-Webbe HL, Rostami-Hodjegan A, Evans CA, Coleman RE, Holen I. Sequence- and schedule-dependent enhancement of zoledronic acid induced apoptosis by doxorubicin in breast and prostate cancer cells. *Int J Cancer*. 2005;113:364-371.

68. Ottewill PD, Deux B, Monkkonen H, et al. Differential effect of doxorubicin and zoledronic acid on intraosseous versus extra osseous breast tumor growth in vivo. *Clin Cancer Res*. 2008;14:4658-4666.

69. Ottewell PD, Monkkonen H, Jones M, Lefley DV, Coleman RE, Holen I. Antitumor effects of doxorubicin followed by zoledronic acid in a mouse model of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:1167-1178.

70. Ural AU, Avcu F, Candir M, Guden M, Ozcan MA. In vitro synergistic cytoreductive effects of zoledronic acid and radiation on breast cancer cells. *Breast Cancer Res.* 2006;8:R52.

71. Vogt U, Bielawski KP, Bosse U, Schlotter CM. Breast tumour growth inhibition in vitro through the combination of cyclophosphamide/metotrexate/5-fluorouracil, epirubicin/cyclophosphamide, epirubicin/paclitaxel, and epirubicin/docetaxel with the bisphosphonates ibandronate and zoledronic acid. *Oncol Rep.* 2004;12:1109-1114.

72. Witters LM, Crispino J, Fraterrigo T, Green J, Lipton A. Effect of the combination of docetaxel, zoledronic acid, and a COX-2 inhibitor on the growth of human breast cancer cell lines. *Am J Clin Oncol.* 2003;26:S92-S97.

73. Ottewell PD, Lefley DV, Cross SS, Evans CA, Coleman RE, Holen I. Sustained inhibition of tumor growth and prolonged survival following sequential administration of doxorubicin and zoledronic acid in a breast cancer model. *Int J Cancer.* 2010;126:522-532.

74. Corey E, Brown LG, Quinn JE, et al. Zoledronic acid exhibits inhibitory effects on osteoblastic and osteolytic metastases of prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2003;9:295-306.

75. Daubine F, Le Gall C, Gasser J, Green J, Clezardin P. Antitumor effects of clinical dosing regimens of bisphosphonates in experimental breast cancer bone metastasis. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:322-330.

76. Padalecki SS, Carreon M, Grubbs B, Cui Y, Guise TA. Androgen deprivation enhances bone loss and prostate cancer metastases to bone: prevention by zoledronic acid [abstract]. *Oncology.* 2003;17(suppl 3):32.

77. Peyruchaud O, Winding B, Pecheur I, Serre C-M, Delmas P, Clezardin P. Early detection of bone metastases in a murine model using fluorescent human breast cancer cells: application to the use of the bisphosphonate zoledronic acid in the treatment of osteolytic lesions. *J Bone Miner Res.* 2001;16:2027-2034.
78. Hiraga T, Williams PJ, Ueda A, Tamura D, Yoneda T. Zoledronic acid inhibits visceral metastases in the 4T1/luc mouse breast cancer model. *Clin Cancer Res.* 2004;10:4559-4567.
79. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007;357:1799-1809.
80. Fournier P, Boissier S, Filleur S, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res.* 2002;62:6538-6544.
81. Santini D, Vincenzi B, Avvisati G, et al. Pamidronate induces modifications of circulating angiogenetic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2002;8:1080-1084.
82. Santini D, Vincenzi B, Galluzzo S, et al. Repeated intermittent low-dose therapy with zoledronic acid induces an early, sustained, and long-lasting decrease of peripheral vascular endothelial growth factor levels in cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2007;13:4482-4486.
83. Vincenzi B, Santini D, Dicuonzo G, et al. Zoledronic acid-related angiogenesis modifications and survival in advanced breast cancer patients. *J Interferon Cytokine Res.* 2005;25:144-151.
84. Traina TA. Bevacizumab in the treatment of metastatic breast cancer. *Oncology (Williston Park).* 2009;23:327-332.
85. Girardi M. Immunosurveillance and immunoregulation by cd T cells. *J Invest Dermatol.* 2006;126:25-31.

86. Kunzmann V, Bauer E, Feurle J, Weissinger F, Tony H-P, Wilhelm M. Stimulation of cd T cells by aminobisphosphonates and induction of antiplasma cell activity in multiple myeloma. *Blood*. 2000;96:384-392.

87. Sato K, Kimura S, Segawa H, et al. Cytotoxic effects of cd T cells expanded ex vivo by a third generation bisphosphonate for cancer immunotherapy. *Int J Cancer*. 2005;116: 94

88. Santini D, Martini F, Fratto ME, et al. In vivo effects of zoledronic acid on peripheral cd T lymphocytes in early breast cancer patients. *Cancer Immunol Immunother*. 2009;58:31-

89. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:563-572.

90. Lin A, Park J, Melisko M, et al. Zoledronic acid as adjuvant therapy for women with early stage breast cancer and occult tumor cells in bone marrow [poster]. Poster presented at: 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 13-16, 2007; San Antonio, Texas. Abstract 510.

91. Lin AY, Park JW, Scott J, et al. Zoledronic acid as adjuvant therapy for women with early stage breast cancer and disseminated tumor cells in bone marrow [poster]. Poster presented at: 44th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 30-June 3, 2008; Chicago, Illinois. Abstract 559.

92. Rack BK, Jueckstock J, Genss E-M, et al. Effect of zolédronate on persisting isolated tumor cells in the bone marrow of patients without recurrence of early breast cancer(abstract). *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106(suppl 1):S40.Abstract 511.

93. Solomayer EF, Gebauer G, Hirnle P, et al. Influence of zoledronic acid on disseminated tumor cells (DTC) in primary breast cancer patients [poster]. Poster presented at: 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10-14 2008; San Antonio, Texas. Abstract 2048

94. Aft R, Chavez-MacGregor M, Trinkaus K, Naughton M, Weilbaecher K. Effect of zoledronic acid on bone loss in women undergoing chemotherapy for breast cancer [abstract]. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106(suppl 1):S38. Abstract505.

95. Lipton A, Cook R, Saad F, et al. Normalization of bone markers is associated with improved survival in patients with bone metastases from solid tumors and elevated bone resorption receiving zoledronic acid. *Cancer*. 2008;113:193-201.

96 Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo- controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1458-1468.

97. Saad F, Lipton A, Cook R, Chen YM, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer*. 2007;110:1860-1867.

98. Saad F, Lipton A. Zoledronic acid is effective in preventing and delaying skeletal events in patients with bone metastases secondary to genitourinary cancers. *BJU Int*. 2005;96:964-969.

99. Saad F. Bisphosphonates can prevent skeletal complications of malignant bone disease from prostate cancer and renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2007;6(suppl):683-688.

100. Mystakidou K, Katsouda E, Parpa E, Kelekis A, Galanos A, Vlahos L. Randomized, open label, prospective study on the effect of zoledronic acid on the prevention of bone metastases in patients with recurrent solid tumors that did not present with bone metastases at baseline. *Med Oncol*. 2005;22:195-201.

101. Musto P, Petrucci MT, Brinthen S, et al. A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. *Cancer*. 2008;113:1588-1595.

102. Aviles A, Nambo MJ, Neri N, Castaneda C, Cleto S, Huerta-Guzman J. Antitumor effect of zoledronic acid in previously untreated patients with multiple myeloma. *MedOncol*. 2007;24:227-230.

103. Zaghoul MS, Boutrus R, El-Hosiény H, A-Kader Y, El-Attar I, Nazmy M. A controlled prospective randomized placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer patients [abstract]. *J Clin Oncol.* 2008;26(suppl):257s. Abstract 5033.

104. Zarogoulidis K, Boutsikou E, Zarogoulidis P, et al. The impact of zoledronic acid therapy in survival of lung cancer patients with bone metastasis. *Int J Cancer.* 2009;125:1705-1709.

105. Mitsiades CS, Bogdanos J, Karamanolakis D, Milathianakis C, Dimopoulos T, Koutsilieris M. Randomized controlled clinical trial of a combination of somatostatin analog and dexamethasone plus zoledronate vs. zoledronate in patients with androgen ablation-refractory prostate cancer. *Anticancer Res.* 2006;26:3693-3700.

106. Coleman RE, Major P, Lipton A, et al. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol.* 2005;23:4925-4935.

107. Brown JE, Cook RJ, Major P, et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:59-69.

108. Hirsh V, Major PP, Lipton A, et al. Zoledronic acid and survival in patients with metastatic bone disease from lung cancer and elevated markers of osteoclast activity. *J Thorac Oncol.* 2008;3:228-236.

109. Lipton A, Cook RJ, Major P, Smith MR, Coleman RE. Zoledronic acid and survival in breast cancer patients with bone metastases and elevated markers of osteoclast activity. *Oncologist.* 2007;12:1035-1043. Zoledronic Acid Survival Benefits/Coleman et al. *Cancer* January 1, 2011 21

110. Coleman RE, Cook RJ, Saad F, et al. Meta-analysis of effects of zoledronic acid on survival in patients with metastatic bone disease and high bone turnover [poster]. Poster presented at: VII International Meeting on Cancer Induced Bone Disease; June 29-July 2, 2008; Edinburgh, Scotland. Poster P81.

111 Hadji P, Body JJ, Aapro MS, et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol.* 2008;19:1407-1416.

112. Brufsky A, Harker WG, Beck JT, et al. Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:829-836.

113. Brufsky AM, Bosserman LD, Caradonna RR, et al. Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST study 36-month follow-up results. *Clin Breast Cancer.* 2009;9:77-85

114. Bundred N, Campbell I, Coleman R, et al. Zoledronic acid in the prevention of cancer treatment-induced bone loss in postmenopausal women receiving letrozole as adjuvant therapy for early breast cancer (ZOFAST study) [abstract]. *Eur J Cancer.* 2006;4(suppl):48. Abstract 12.

115. Bundred NJ, Campbell ID, Davidson N, et al. Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: ZO-FAST study results. *Cancer.* 2008;112:1001-1010.

116. Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2007;25:820-828.

117. Schenk N, Lombart A, Frassoladti A, et al. The E-ZOFAST trial: zoledronic acid (ZA) effectively inhibits aromatase inhibitor associated bone loss (AIBL) in postmenopausal women (PMW) with early breast cancer (EBC) receiving adjuvant letrozole (Let) [abstract]. *Eur J Cancer.* 2007;5(suppl 5):186-187. Abstract 2008.

118. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncol.* 2008;9:840-849.

119. Eidtmann H, Bundred N, de Boer R, et al. The effect of zoledronic acid on aromatase inhibitor associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving letrozole: 36 months follow-up of ZO-FAST [oral presentation]. Presented orally at: 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10-14, 2008; San Antonio, Texas. Abstract 44.

120. Brufsky A, Bundred N, Coleman R, et al. Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. *Oncologist*. 2008;13:503-514.

121. Llombart A, Frassoldati A, Pajja O, et al. Effect of zoledronic acid on aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: E-ZO-FAST [abstract]. Paper presented at: American Society of Clinical Oncology 2009 Breast Cancer Symposium; October 8-10, 2009; San Francisco, California. Abstract 213.

122. Coleman R, Bundred N, de Boer R, et al. Impact of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST, ZO-FAST, and E-ZO-FAST [poster]. Poster presented at: 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 9-13, 2009; San Antonio, Texas. Abstract 4082.

123. University of Sheffield. Chemotherapy and/or Hormone Therapy With or Without Zoledronate in Treating Women With Stage II or Stage III Breast Cancer. *ClinicalTrials.gov* Identifier, NCT00072020.gov/ct2/show/NCT00072020. Accessed December 14, 2009.

124. Powles T, Paterson A, McCloskey E, et al. Reduction in bone relapse and improved survival with oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer [ISRCTN83688026] [serial online]. *Breast Cancer Res*. 2006;8:R13.

125. Powles T, Paterson S, Kanis JA, et al. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:3219-3224.

126. Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med.* 1998;339:357-363.

127. Saarto T, Blomqvist C, Virkkunen P, Elomaa I. Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients: 5-year results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2001;19:10-17.

128. Ha TC, Li H. Meta-analysis of clodronate and breast cancer survival. *Br J Cancer.* 2007;96:1796-1801.

129. German Breast Group. Study in Elderly Patients With Early Breast Cancer (ICE) ibandronate. Accessed December 14, 2009.

130 German Breast Group. A Study to Compare ETC vs EC-TX and Ibandronate vs Observation in Patients With Node-Positive Primary Breast Cancer (GAIN). December 14, 2009.

131. Paterson AH. The role of bisphosphonates in early breast cancer. *Oncologist.* 2006;11(suppl 1):13-19. 93. Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust. Investigating the Biological Effects of the Addition of Zoledronic Acid to Pre-Operative Chemotherapy in (ANZAC).breast zoledronic acid chemotherapy. Accessed December 14, 2009.

132 German Breast Group. Postoperative Use of Zoledronic Acid in Breast Cancer Patients After Neoadjuvant Chemotherapy (NATAN). *ClinicalTrials.gov Identifier, NCT00512993.* December 14, 2009.

133. The SUCCESS Study Group. [News from the SUCCESS, December 14, 2009.

134. Southwest Oncology Group. Zoledronate, Clodronate, or Ibandronate in Treating Women Who Have Undergone Surgery For Stage I, Stage II, or Stage III Breast Cancer. 2009.Review Article22 *Cancer* January 1, 2011

135 Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Ames FC, Blumenschein GR. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res.* 1986;46:2578-2581.

136. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16:2672-2685.

137. O'Regan RM, Von Roenn JH, Carlson RW, et al. Final results of a phase II trial of preoperative TAC (docetaxel/ doxorubicin/cyclophosphamide) in stage III breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2005;6:163-168.

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

139. Stearns V, Singh B, Tsangaris T, et al. A prospective randomized pilot study to evaluate predictors of response in serial core biopsies to single agent neoadjuvant doxorubicin or paclitaxel for patients with locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2003;9:124-133.

140. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after néoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007;25:4414-44

141. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. 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 Monogr.* 2001;(30):96-102.

142. Colleoni M, Viale G, Zahrieh D, et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. *Clin Cancer Res.* 2004;10:6622-6628.

143. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1999 ; 17:460-469. Coleman R. Bisphosphonates: clinical experience. *Oncologist.* 2004;9(suppl 4):14-27.

144. Pavlakis N, Schmidt R, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3): CD003474.

145. Naidu A, Dechow PC, Spears R, Wright JM, Kessler HP, Opperman LA. The effects of bisphosphonates on osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;106:5-13.

146. Ottewell PD, Lefley DV, Cross SS, Evans CA, Coleman RE, Holen I. Sustained inhibition of tumor growth and prolonged survival following sequential administration of doxorubicin and zoledronic acid in a breast cancer model. *Int J Cancer.* 2010;126:522-532.

147. Ottewell PD, Monkkonen H, Jones M, Lefley DV, Coleman RE, Holen I. Antitumor effects of doxorubicin followed by zoledronic acid in a mouse model of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:1167-1178.

148. Tenta R, Tiblalexi D, Sotiriou E, Lembessis P, Manoussakis M, Koutsilieris M. Bone microenvironment-related growth factors modulate differentially the anticancer actions of zoledronic acid and doxorubicin on PC-3 prostate cancer cells. *Prostate.* 2004;59:120-131.

149. Chlebowski RT, Chen Z, Cauley JA, et al. Oral bisphosphonate use and breast cancer incidence in postmenopausal women. *J Clin Oncol.* 2010;28:3582-3590

150. Rennert G, Pinchev M, Rennert HS. Use of bisphosphonates and risk of postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:3577-3581.

151. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Staging system for breast cancer: revisions for the 6th edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *Surg Clin North Am.* 2003;83:803-819.

152. The World Health Organization. *Histological Typing of Breast Tumors—2nd ed.* The World Organization. *Am J Clin Pathol.* 1982;78:806-816.

153. Black MM, Speer FD. Nuclear structure in cancer tissues. *Surg Gynecol Obstet.* 1957;105:97-102.

154. Coleman RE, Winter MC, Cameron D, et al. The effects of adding zoledronic acid to neoadjuvant chemotherapy on tumour response: exploratory evidence for direct antitumour activity in breast cancer. *Br J Cancer*. 2010;102: 1099-1105.

155. Aft R, Naughton M, Trinkaus K, et al. Effect of zoledronic acid on disseminated tumour cells in women with locally advanced breast cancer: an open label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:421-428.

156. Inter MC, Syddall SP, Cross SS, et al. ANZAC: a randomized neoadjuvant biomarker study investigating the anti-tumor activity of the addition of zoledronic acid to chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res*. 2010;70:P1-11-01.

157. Powles T, Paterson S, Kanis JA, et al. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:3219-3224.

158. Saarto T, Blomqvist C, Virkkunen P, Elomaa I. Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients: 5-year results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2001;19:10-17.

159. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;360:679-691.

160. Mauri D, Valachis A, Polyzos NP, et al. Does adjuvant bisphosphonate in early breast cancer modify the natural course of the disease? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8:279-286.

Original Article 332

161 .Janet E Brown, Breast cancer research The present and future role of bisphosphonates in the management of patients with breast cancer Janet E Brown and Robert E Coleman

162 – M. Gnant *Maintaining Bone Density in Patients Undergoing Treatment for Breast Cancer: Is There an Adjuvant Benefit?* Michael Gnant,¹ Peter Dubsky,¹ Florian Fitzal, Peter Blaha,¹ Sebastian Schoppmann,¹ Gunther Steger,² Christian Marth,³ Hellmut Samonigg,⁴ Katharina Huttner,⁵ Hannes Fohler,⁵ Ernst Ruecklinger,⁵ Raimund Jakesz, Richard Greil,⁶ on behalf of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group

163- R. Colman *Breast cancer research Anti-tumour activity of bisphosphonates in preclinical models of breast cancer* Ingunn Holen* and Robert E Coleman / 2010

164 – SANTINI : *Can we Consider Zoledronic Acid a New Antitumor Agent? Recent Evidence in Clinical Setting* D. Santini*,¹ V. Virzi¹, M.E. Fratto¹, F. Bertoldo², R. Sabbatini³, R. Berardi⁴, N. Calipari⁵, D. Ottaviani⁶ and T. Ibrahim⁷ *Current Cancer Drug Targets*, 2010, 10, 46-54

165 - *BULLETIN DE CANCER Propriétés antitumorale du bisphosphonate Zolédronate et implications thérapeutiques potentielles en clinique* Volume 97 • N° 8 • août 2010

166- Y. Fontein , *Can Zoledronic Acid be Beneficial for Promoting Tumor Response in Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy?* *J. Clin. Med.* 2013, 2, 188-200; doi:10.3390/jcm2040188

167 – P. Beuzeboc *acide zoledronique dans le cancer du sein : au dela des métastases osseuse mise au point*

168 – R. Colman *The present and future role of bisphosphonates in the management of patients with breast cancer* Janet E Brown and Robert E Coleman *Breast Cancer Res* 2002, 4:24-29

169- Jonathan.R *The oncologist Bisphosphonates: Preclinical Review* JONATHAN R. GREEN : *The Oncologist* 2004;9(suppl 4):3-13

170- D. Colasurdo: *Does The Use Of Intravenous Zoledronic Acid, In Combination With Chemotherapy Regimens, Arrest The Development And Spread Of Cancer Cells To Increase Disease-Free Survival In Breast Cancer Patients?* Dara Colasurdo Philadelphia College of Osteopathic Medicine, December 16, 2011

171 - *ANTICANCER RESEARCH 27: 4031-4038 (2007) In Vitro Evaluation of Zoledronic Acid Resistance Developed in MCF-7 Cells*

172 –R.Aft : *Bisphosphonates in Breast Cancer: Antitumor Effects* Rebecca Aft, MD, PhD *Clinical Advances in Hematology & Oncology Volume 9, Issue 4 April 2011*

173- *Effect of (Neo)adjuvant zoledronic acid on disease-free and overall survival in clinical stage II/III breast cancer* *British Journal of Cancer (2012) 107, 7–11*

174- J.-B. REY1 : *Point sur la prise en charge des métastases osseuses avec les bisphosphonates IV en cancérologie* J.-B. REY1*, J. GLIGOROV2, V. LAUNAY-VACHER *J Pharm Clin 2006 ; 25 (3) : 129-37*

175 – Chiara: *Zoledronic Acid Restores Doxorubicin Chemo sensitivity and Immunogenic Cell Death in Multidrug-Resistant Human Cancer Cells* Chiara Riganti1,2*, Barbara Castella2, Joanna Kopecka1, Ivana Campia1, Marta Coscia2,3, Gianpiero Pescarmona1,2, Amalia Bosia1,2, Dario Ghigo1,2, Massimo Massaia2,3 *January 24, 2013*

176 – B QUENTIN : *thèse de doctorat en médecine sur cancer du sein localement avancée:FACTEURS PRÉDICTIONNELS DE MASTECTOMIE APRÈS CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE* Bérénice QUENTIN : mars 2014

177 - F. Bidard : *Cellules tumorales disséminées, métastases du cancer du sein et microenvironnement osseux* François-Clément Bidard : *La Lettre du Sénologue • n° 58 - octobre-novembre-décembre 2012 |*

178- *Des agents thérapeutiques ciblant des interactions protéine-protéine*
MEDECINE/SCIENCES 2007 ; 23 : 273-8

179 - GARCIA Marta *La mort cellulaire par apoptose : Année 2007-2008*

180- Neville-Webbe HL, Rostami-Hodjegan A, Evans CA, Coleman RE, Holen I.
Sequence- and schedule-dependent enhancement of zoledronic acid induced apoptosis by doxorubicin in breast and prostate cancer cells. Int J Cancer 2005;113(3):364-71.

181- Ottewill PD, Mönkkönen H, Jones M et al. *Antitumor effects of doxorubicin followed by zoledronic acid in a mouse model of breast cancer. J Natl Cancer Inst* 2008;100(16):1167-78.

182- Winter MC, Thorpe HC, Burkinshaw R et al. *The addition of zoledronic acid to neoadjuvant chemotherapy may influence pathological response-exploratory evidence for direct antitumor activity in breast cancer. SABCC 2008: poster 5105.*

183- Marx RE. *Pamidronate (Aredia®) and zoledronate (Zometa®) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg* 2003;61(9):1115-7.

184-Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G et al. *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients. J Clin Oncol* 2008;26(28):4634-8.

185- p. jean lamy *classification moléculaire du cancer du sein mednuc 2009*

186- Monnier L, *cancer du sein localement avancée elsevier 2009*

187- F Lorca , *obésité et cancer sep 2009 revue medecine interne*

188- A .Reynaud , *tumeur du sein saint gallen 2009*

189- M. Gnant *endocrine therapy plus acid zoledronic in premenopausal breast cancer fevrier 2009*

190- Khan AA, Sándor GK, Dore E et al. *Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. J Rheumatol 2008;35:1391-7.*

191- Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ et al. *Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. Ann Oncol 2008;19:420-32.*

192- Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. *Review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Ann Intern Med 2006;144:753-61.*

193- Lenz JH, Steiner-Krammer B, Schmidt W et al. *Does avascular necrosis of the jaws in cancer patients only occur following treatment with bisphosphonates? J Cranio maxillo fac Surg 2005;33:395-403.*

194- Bamias A, Kastritis E, Bamia C et al. *Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. J Clin Oncol 2005;23(34):8580-7.*

195. Durie BG, Katz M, Crowley J. *Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. N Engl J Med 2005;353(1):99-102.*

196. Ning YM, Arlen PM, Gulley JL et al. *Phase II trial of thalidomide, bevacizumab and docetaxel in patients with metastatic castration-refractory prostate cancer. Proc ASCO 2008, Abstr 5000.*

197. Khosla S, Burr D, Cauley J et al. *Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res 2007;22:1479-91.*

198. Stresing V, Daubine F, Benzaid I, Moñkkoñnen H, Clezardin *Bisphosphonates in cancer therapy. Cancer Lett 2007;257:16–35.*

199. Hiraga T, Ueda A, Tamura D, Hata K, Ikeda F, Williams PJ, Yoneda T. Effects of oral UFT combined with or without zoledronic acid on bone metastasis in the mouse breast cancer. *Int J Cancer* 2003;106:973–9.

200. Kim SJ, Uehara H, Yazici S, He J, Langley RR, Mathew P, Fan D, Fidler IJ. Modulation of bone microenvironment with zoledronate enhances the therapeutic effects of STI571 and paclitaxel against experimental bone metastasis of human prostate cancer. *Cancer Res* 2005;65: 3707–15.

201- Heymann D, Ory B, Blanchard F, Heymann MF, Coipeau P, Charrier C, Couillaud S, Thierry JP, Gouin F, Redini F. Enhanced tumor regression and tissue repair when zoledronic acid is combined with ifosfamide in rat osteosarcoma. *Bone* 2005;37:74–86.

202- Ottewill PD, Deux B, Mo'nkko'nen H, Coleman RE, Clezardin P, Holen I. Differential effect of doxorubicin and zoledronic acid on intraosseous versus extraosseous breast tumor growth in vivo. *Clin Cancer Res* 2008;14: 4658–66.

203- Gnant M, Mlineritsch B, Luschin- Ebengreuth G, Kainberger F, Ka'ssmann H, Pischwanger-So'lkner JC, Seifert M, Ploner F, Menzel C, Dubsy P, Fitzal F, Bjelic-Radicic V, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncol* 2008;9:840–9.

204 -. Melisi D, Caputo R, Damiano V, Bianco R, Veneziani BM, Bianco AR, De Placido S, Ciardiello F, Tortora G. Zoledronic acid cooperates with a cyclooxygenase-2 inhibitor and gefitinib in inhibiting breast and prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:1051–8.

205 - Zhou Z, Guan H, Duan X, Kleinerman ES. Zoledronic acid inhibits primary bone tumor growth in Ewing sarcoma. *Cancer* 2005;104:1713–20.

206-. Segawa H, Kimura S, Kuroda J, Sato K, Yokota A, Kawata E, Kamitsuji Y, Ashihara E, Yuasa T, Fujiyama Y, Ottmann OG, Maekawa T. Zoledronate synergises with imatinib mesylate to inhibit primary leukaemic cell growth. *Br J Haematol* 2005;130:558–60

207- Ottewell PD, Monkkonen H, Jones M, Lefley DV, Coleman RE, Holen I. Antitumor effects of doxorubicin followed by zoledronic acid in a mouse model of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100: 1167–78.

208 - . Silber R, Liu LF, Israel M, Bodley AL, Hsiang YH, Kirschenbaum S, Sweatman TW, Seshadri R, Potmesil M. Metabolic activation of N-acylanthracyclines precedes their interaction with DNA topoisomerase II. *NCI Monogr* 1987;4:111–5

209 - Berlin V, Haseltine WA. Reduction of adriamycin to a semiquinone-free radical by NADPH cytochrome P-450 reductase produces DNA cleavage in a reaction mediated by molecular oxygen. *J Biol Chem* 1981;256:4747–56. 14. Bar-On O, Shapira M, Hershko DD. Differential effects of doxorubicin treatment on cell cycle arrest and Skp2 expression in breast cancer cells. *Anticancer Drugs* 2007;18:1113–21.

210 - Sankala HM, Hait NC, Paugh SW, Shida D, Le'pine S, Elmore LW, Dent P, Milstien S, Spiegel S. Involvement of sphingosine kinase 2 in p53-independent induction of p21 by the chemotherapeutic drug doxorubicin. *Cancer Res* 2007;67:10466–74.

211 - 19. van Beek E, Pieterman E, Cohen L, Lo'wik C, Papapoulos S. Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen containing bisphosphonates. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;264:108–11.

212-. Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, Ebetino FH, Rogers MJ. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;296:235–42.

213-. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, CoxonFP, Luckman SP, Monkkonen J, Frith JC. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000;88:2961–78.

214- Giraudo E, Inoue M, Hanahan D. Aminobisphosphonate targets MMP-9-

215- Coleman RE, McCloskey EV. Bisphosphonates in oncology. *Bone* Inpress 2011.

216-. Clezardin P. Bisphosphonates' antitumor activity: an unravelled side of a multifaceted drug class. *Bone* 2011;48:71–9.

217-. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Postlberger S, Menzel C, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:679–91.

218- Eidtmann H, de Boer R, Bundred N, Llombart-Cussac A, Davidson N, Neven P, et al. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving letrozole: 36 months results of the ZO-FAST study. *Ann Oncol* 2010;21:2188–94.

219- Coleman RE, Winter MC, Cameron D, Bell R, Dodwell D, Keane MM, et al. The effects of adding zoledronic acid to neoadjuvant chemotherapy on tumour response: exploratory evidence for direct anti-tumour activity in breast cancer. *Br J Cancer* 2010;102:1099–105.

220-. Kunzmann V, Bauer E, Feurle J, Weissinger F, Tony HP, Wilhelm M. Stimulation of gamma delta T cells by aminobisphosphonates and induction of antiplasma cell activity in multiple myeloma. *Blood* 2000;96:384–92.

221- Dieli F, Gebbia N, Poccia F, Caccamo N, Montesano C, Fulfarò F, et al. Induction of gammadelta T-lymphocyte effector functions by bisphosphonate zoledronic acid in cancer patients in vivo. *Blood* 2003;102: 2310–1.

212-. Gober HJ, Kistowska M, Angman L, Jenó P, Mori L, De Libero G. Human T cell receptor gamma delta cells recognize endogenous mevalonate metabolites in tumor cells. *J Exp Med* 2003;197:163–8.

213-. Roelofs AJ, Jauhainen M, Monkkonen H, Rogers MJ, Monkkonen J, Thompson K. Peripheral blood monocytes are responsible for gamma delta T cell activation induced by zoledronic acid through accumulation of IPP/DMAPP. *Br J Haematol* 2009;144:245–50.

214- Monkkonen H, Auriola S, Lehenkari P, Kellinsalmi M, Hassinen J, et al. A new endogenous ATP analog (Apppl) inhibits the mitochondrial adenine nucleotide translocase (ANT) and is responsible for the apoptosis induced by nitrogen-containing bisphosphonates. *Br J Pharmacol* 2006;147:437–45.

215-. Mattarollo SR, Kenna T, Nieda M, Nicol AJ. Chemotherapy and zoledronate sensitize solid tumour cells to Vgamma9Vdelta2 T cell cytotoxicity. *Cancer immunotherapy* 2007;56:1285–97.

216-. Sato K, Kimura S, Segawa H, Yokota A, Matsumoto S, Kuroda J, et al. Cytotoxic effects of gamma delta T cells expanded ex vivo by a third generation bisphosphonate for cancer immunotherapy. *Int J Cancer* 2005;116:94–9.

217-. Meraviglia S, Eberl M, Vermijlen D, Todaro M, Buccheri S, Cicero G, et al. In vivo manipulation of Vgamma9Vdelta2 T cells with zoledronate and low-dose interleukin-2 for immunotherapy of advanced breast cancer patients. *Clin Exp Immunol* 2010;161:290–7.

218-. H, Kuokkanen J, Holen I, Evans A, Lefley DV, Jauhainen M, et al. 2008. Bisphosphonate-induced ATP analog formation and its effect on inhibition of cancer cell growth. *Anticancer. Drugs* 19: 391–399.

219- Mauri, D.; Pavlidis, N.; Ioannidis, J.P. Neoadjuvant vs. adjuvant systemic treatment in breast cancer: A meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005, 97, 188–194.

220- Mieog, J.S.; van der Hage, J.A.; van de Velde, C.J. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br. J. Surg.* 2007, 94, 1189–1200.

221- Ottewill, P.D.; Monkkonen, H.; Jones, M.; Lefley, D.V.; Coleman, R.E.; Holen, I. Antitumor effects of doxorubicin followed by zoledronic acid in a mouse model of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008, 100, 1167–1178.

222- Valachis, A.; Polyzos, N.P.; Coleman, R.E.; Gnant, M.; Eidtmann, H.; Brufsky, A.M.; Aft, R.; Tevaarwerk, A.J.; Swenson, K.; Lind, P.; et al. Adjuvant therapy with zoledronic acid in patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncologist* 2013, 18, 353–361.

223- Yan, T.; Yin, W.; Zhou, Q.; Jiang, Y.; Du, Y.; Shao, Z.; Lu, J. The efficacy of zoledronic acid in breast cancer adjuvant therapy: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur. J. Cancer* 2012, 48, 187–195.

224- Winter, M.C.; Holen, I.; Coleman, R.E. Exploring the anti-tumour activity of bisphosphonates in early breast cancer. *Cancer Treat. Rev.* 2008, 34, 453–475.

225- Aapro, M.; Abrahamsson, P.A.; Body, J.J.; Coleman, R.E.; Colomer, R.; Costa, L.; Crino, L.; Dirix, L.; Gnant, M.; Gralow, J.; et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: Recommendations of an international expert panel. *Ann. Oncol.* 2008, 19, 420–432.

226- Pavlakis, N.; Schmidt, R.; Stockler, M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochran Database Syst. Rev.* 2005, 3,

227- Van Beek, E.R.; Lowik, C.W.; Ebetino, F.H.; Papapoulos, S.E. Binding and antiresorptive properties of heterocycle-containing bisphosphonate analogs: Structure-activity relationships. *Bone* 1998, 23, 437–442.

228- Dunford, J.E.; Thompson, K.; Coxon, F.P.; Luckman, S.P.; Hahn, F.M.; Poulter, C.D.; Ebetino, F.H.; Rogers, M.J. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, 296, 235–242.

229-. Kavanagh, K.L.; Guo, K.; Dunford, J.E.; Wu, X.; Knapp, S.; Ebetino, F.H.; Rogers, M.J.; Russel, R.G.; Opperman, U. *The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006, 103, 7829–7834.

230-. Luckman, S.P.; Hughes, D.E.; Coxon, F.P.; Graham, R.; Russel, G.; Rogers, M.J. *Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. J. Bone Miner Res.* 1998, 13, 581–589.

231-. Plotkin, L.I.; Weinstein, R.S.; Parfitt, A.M.; Roberson, P.K.; Manolagas, S.C.; Bellido, T. *Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. J. Clin. Invest.* 1999, 104, 1363–1374.

232- Mundy, G.R. *Metastasis to bone: Causes, consequences and therapeutic opportunities. Nat. Rev. Cancer* 2002, 2, 584–593.

233- Roodman, G.D. *Biology of osteoclast activation in cancer. J. Clin. Oncol.* 2001, 19, 3562–3571.

234-. Coleman, R.E. *Adjuvant bisphosphonates in breast cancer: Are we witnessing the emergence of a new therapeutic strategy? Eur. J. Cancer* 2009, 45, 1909–1915.

235-. Santini, D.; Vincenzi, B.; Galluzzo, S.; Battistoni, F.; Rocci, L.; Venditti, O.; Schiavon, G.; Angeletti, S.; Uzzali, F.; Caraglia, M.; et al. *Repeated intermittent low-dose therapy with Zoledronic acid induces an early, sustained, and long-lasting decrease of peripheral vascular endothelial growth factor levels in cancer patients. Clin. Cancer Res.* 2007, 13, 4482–4486.

236- Clezardin, P. *High phosphor antigen levels in bisphosphonate-treated human breast tumors promote Vgamma9Vdelta2 T-cell chemotaxis and cytotoxicity in vivo. Cancer Res.* 2011, 71, 4562–4572.

237-. Rogers, T.L. Holen, I. Tumour macrophages as potential targets of bisphosphonates. *J. Transl.Med.* 2011, 9, 177.

238-. Neville-Webbe, H.L.; Rostami-Hodjegan, A.; Evans, C.A.; Coleman, R.E.; Holen, I. Sequence- and schedule-dependent enhancement of zoledronic acid induced apoptosis by doxorubicin in breast and prostate cancer cells. *Int. J. Cancer* 2005, 113, 364–371.

239-Ottewell, P.D.; Woodward, J.K.; Lefley, D.V.; Evans, C.E.; Coleman, R.E.; Holen, I. Anticancer mechanisms of doxorubicin and zoledronic acid in breast cancer tumor growth in bone. *Mol. Cancer Ther.* 2009, 8, 2821–2832.

240-. Ottewell, P.D.; Deux, B.; Monkkonen, H.; Cross, S.; Coleman, R.E.; Clezardin, P.; Holen, I. Differential effect of doxorubicin and zoledronic acid on intraosseous vs. extra osseous breast tumor growth in vivo. *Clin. Cancer Res.* 2008, 14, 4658–4666.

241- Holen, I.; Wang, N.; Reeves, K.J.; Fowles, A.M.; Croucher, P.I.; Eaton, C.L.; Ottewell, P.D. Zoledronic acid specifically inhibits development of bone metastases in the postmenopausal setting—Evidence from an in vivo breast cancer model. *Cancer Res.* 2012, 72, doi:10.1158/0008-5472.SABCS12-PD07-08.

242- Gnant, M.; Mlineritsch, B.; Schippinger, W.; Luschin-Ebengreuth, H.; Postlberger, S.; Menzel, C.; Jakesz, R.; Seifert, M.; Hubalek, M.; Bjelic-Radisic, V.; et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009, 360, 679–691.

243-. Llombart, A.; Frassoldati, A.; Pajja, O.; Sleeboom, H.P.; Jerusalem, G.; Mebis, J.; Deleu, I.; Miller, J.; Schenk, N.; Neven, P. Immediate administration of zoledronic acid reduces aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer: 12-Month analysis of the E-ZO-FAST trial. *Clin. Breast Cancer* 2012, 12, 40–48.

244-. Coleman, R.E.; Marshall, H.; Cameron, D.; Dodwell, D.; Burkinshaw, R.; Keane, M.; Gil, M.; Houston, S.J.; Grieve, R.J.; Barrett-Lee, P.J.; et al. Breast-cancer adjuvant therapy with Zoledronic acid. *N. Engl. J. Med.* 2011, 365, 1396–1405.

245-. Coleman, R.E.; Winter, M.C.; Cameron, D.; Bell, R.; Dodwell, D.; Keane, M.M.; Gil, M.; Ritchie, D.; Passos-Coelho, J.L.; Wheatley, D.; et al. The effects of adding zoledronic acid to neoadjuvant chemotherapy on tumour response:.

246-. Van de Ven, S.; Liefers, G.J.; Putter, H.; van Warmerdam, L.J.; Kessels, L.W.; Dercksen, W.; Pepels, M.J.; Maartense, E.; van Laarhoven, H.W.M.; Vriens, B.; et al. Toxicity data of a phase III randomized trial with NEO adjuvant chemotherapy (TAC) with or without zoledronic acid (ZA) for patients with HER2-negative large resectable or locally advanced breast cancer (BC). *Cancer Res.* 2012, 72, doi:10.1158/0008-5472.SABCS12-PD07-06.

247-. Chavez-MacGregor, M.; Brown, E. Lei, X.; Litton, J.; Meric-Bernstram, F.; Mettendorf, E. Hernandez, L.; Valero, V.; Hortobagyi, G.N.; Gonzalez-Angulo, A.M. Bisphosphonates and pathologic complete response to taxane- and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Cancer* 2012, 118, 326–332.43. Hasegawa, Y.; Kohno, N.; Horiguchi, J.; Miura, D.; Ishikawa, T.; Hayashi, M.; Takao, S.

248-Kim, S.J.; Tanino, H.; Miyashita, M.; et al. A randomized controlled trial comparing zoledronic acid plus chemotherapy with chemotherapy alone as a neoadjuvant treatment in patients with HER2-negative primary breast cancer. *Cancer Res.* 2012, 72, doi:10.1158/0008-5472.SABCS12- PD07-05.

249- Horiguchi, J.; Hasegawa, Y.; Miura, D.; Ishikawa, T.; Hayashi, M.; Takao, S.; Kim, S.J.; Tanino, H.; Miyashita, M.; Konishi, M.; et al. A randomized controlled trial comparing Zoledronic acid plus chemotherapy with chemotherapy alone as a neoadjuvant treatment in patients with HER2-negative primary breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2013, 31, 1029.

250 - Aft, R.; Naughton, M.; Trinkaus, K.; Watson, M.; Ylagan, L.; Chavez-MacGregor, M.; Zhai, J.; Kuo, S.; Shannon, W.; Diemer, K.; et al. Effect of zoledronic acid on disseminated tumour cells in women with locally advanced breast cancer: An open label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2010, 11, 421–428.

251- Winter, M.C.; Wilson, C.; Syddall, S.P.; Cross, S.S.; Evans, A.; Ingram, C.E.; Jolley, I.J.; Hatton, M.Q.; Freeman, J.V.; Mori, S.; et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without zoledronic acid in early breast cancer—A randomized biomarker pilot study. *Clin. Cancer Res.* 2013, 19, 2755–2765. *J. Clin. Med.* 2013, 2 200

252 -Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcene A, Devy L, Foidart JM, Castronovo V and Green JR: Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 302: 1055-1061, 2002.

253- Folkman J: Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 285: 1182-1186, 1971.

254- Dreves J, Laus C, Medinger M, Schmidt-Gersbach C and Unger C: Antiangiogenesis: current clinical data and future perspectives. *Onkologie* 25: 520-527, 2002 (English).

255- Dreves J: PTK/ZK (Novartis). *IDrugs* 6: 787-794, 2003.

256- Bezzi M, Hasnain M, Bieler G, Dormond O and Ruegg C: Zoledronate sensitizes endothelial cells to tumor necrosis factor-induced programmed cell death: evidence for the suppression of sustained activation of focal adhesion kinase and protein kinase B/Akt. *J Biol Chem* 278: 43603-43614, 2003.

257- Hiraga T, Williams PJ, Ueda A, Tamura D and Yoneda T: Zoledronic acid inhibits visceral metastases in the 4T1/luc mouse breast cancer model. *Clin Cancer Res* 10: 4559-4567, 2004.

258- Alvarez E, Westmore M, Galvin RJ, Clapp CL, Considine EL, Smith SJ, Keyes K, Iversen PW, Delafuente DM, Sulaimon S, Zambrano C, Ma L, Sato M, Martin TJ, Teicher BA and Galbreath EJ: Properties of bisphosphonates in the 13762 rat mammary carcinoma model of tumor-induced bone resorption. *Clin Cancer Res* 9: 5705-5713, 2003.

259- Hamma-Kourbali Y, Di Benedetto M, Ledoux D, Oudar O, Leroux Y, Lecouvey M and Kraemer M: A novel non containing-nitrogen bisphosphonate inhibits both in vitro and in vivo angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 310: 816-823, 2003.

260- Vincenzi B, Santini D, Dicuonzo G, Battistoni F, Gavasci M, La Cesa A, Grilli C, Virzi V, Gasparro S, Rocci L and Tonini G: Zoledronic acid related angiogenesis modifications and survival in advanced breast cancer patients. *J Interferon Cytokine Res* 25: 144-151, 2005.

261- Ferretti G, Fabi A, Carlini P, Papaldo P, Cordiali Fei P, Di Cosimo S, Salesi N, Giannarelli D, Alimonti A, Di Cocco B, D'Agosto G, Bordignon V, Trento E and Cognetti F: Zoledronic acid induced circulating level modifications of angiogenic factors, metalloproteinases and proinflammatory cytokines in metastatic breast cancer patients. *Oncology* 69: 35- 43, 2005.

262- Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcene A, Devy L, Foidart JM, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;302:1055-61.

263- N. Onori, The antineoplastic role of bisphosphonates: from basic research to clinical evidence D. Santini^{1*}, U. Vespasiani Gentilucci², B. Vincenzi¹, A. Picardi², F. Vasaturo³, A. La Cesa¹, N. Onori⁴, S. Scarpa³ & G. Tonini¹ *Annals of Oncology* 14: 1468–1476, 2003

264- L. Rogers Tumour macrophages as potential targets of bisphosphonate Thea L Rogers and Ingunn Holen Rogers and Holen *Journal of Translational Medicine* 2011, 9:177

265. Zoledronic Acid Is Superior to Pamidronate for the Treatment of Bone Metastases in Breast Carcinoma Patients with at Least One Osteolytic Lesion 2003 American Cancer Society

266 .Henneb & al , service Anapath chu Tizi Ouzou

267. Rouzier et al , breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy , clincancer Res2005 aug 15,11

268 . EBCSG group Bisphosphonates, bone, and breast cancer recurrence July 24, 2015

269. PNAS journal , Repurposing of biphosphonates for the prevention and therapy of no small cell lung breast cancer , November , 2014

Résumé

L'utilisation de l'acide zolédronique (AZ) est établie dans le traitement des tumeurs malignes avec une prédilection pour le squelette (notamment intérêt pour les métastases). Bien que l'objectif principal de l'acide zolédronique était les ostéoclastes, il y'a des données précliniques suggèrent que l'acide zolédronique peut avoir un effet antitumoral sur des cellules autres que les ostéoclastes, y compris les cellules tumorales. En outre, plusieurs études in vitro ont montré que l'acide zolédronique provoque l'induction synergique de l'apoptose dans le cancer du sein en association avec de la chimiothérapie telle que les taxanes et la doxorubicine.

438 patients ont été inclus. Il s'agit d'une étude prospective sur une période de 3 ans. De toute les patientes (N = 438), 432 ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante avec de l'acide zolédronique. L'objectif primaire était la réponse pathologique complète dans le cancer du sein localement avancée. L'objectif secondaire est d'évaluer la réponse clinique ; estimer la densité osseuse avant et à la fin de la chimiothérapie, d'évaluer la toxicité et la survie globale. Dans le cadre de notre étude, 432 ont été évalués (6 ont progressés après 4 cures, et 1 patiente a refusé la chirurgie). La réponse clinique complète était de 28% après C4 respectivement, et 46,8% après C8, le taux de réponse complète histologique (pCR) était de 40,13% selon la classification Sataloff. Nous avons observé que le taux de réponse histologique complète a été le plus élevé dans le groupe Her2 (luminal Her2 et Her2), le plus faible dans le groupe triple négatif. Parmi les facteurs prédictifs étudiés nos résultats ont retrouvés comme un facteur prédictif de la réponse histologique complète, l'absence de récepteurs d'œstrogène, SBR grade III, et l'expression de Her2. Un autre facteur prédictif qui est clinique, est celle de l'indice de masse corporelle (IMC) a été corrélée avec une meilleure PCR si inférieur à 25kg/m².

-La durée moyenne de survie globale était également significative dans le sous-groupe (Luminal -Her2, Her2) par rapport au triple négatif.

-Aucune métastase osseuse isolée n'a été décelé, et le traitement était bien toléré.

- Dans notre étude un effet osteoprotecteur a été démontré avec d'acide zolédronique associé à une chimiothérapie néoadjuvante

Mots clés : Cancer du Sein – Acide Zolédronique – Her – pCR

Summary

Background

The use of Zoledronic acid (ZA) is an established place in the treatment of malignant tumors with a predilection for the skeleton of interest (in particular metastasis). Although the main target of Zoledronic acid was osteoclasts, there are preclinical data suggest that Zoledronic acid may have an antitumor effect on cells other than osteoclasts, including tumor cells. Antitumor activity, including the inhibition of tumor cell growth and the induction of apoptosis of tumor cells, inhibition of tumor cell adhesion and invasion, and anti-angiogenic effects have been demonstrated . Furthermore, several in vitro studies have shown that Zoledronic acid causes the synergistic induction of apoptosis in breast cancer when combined with clinically relevant concentrations of chemotherapy such as paclitaxel or docetaxel and doxorubicin. Therefore these tests combinations of Zoledronic acid with these agents in breast cancer are a significant concern.

Methods

From (2012 to 2014), 438 patients were included respondents the inclusion criteria, respectively. This is a prospective study over a 4 year period.

Of all patients (N = 438), 432 received neoadjuvant chemotherapy with Zoledronic acid, 58 stage IIIA, stage 230 IIIB , and 48 in stage IIIC were included in the study. The primary end point was the pathologic complete response in advancer breast cancer stage.

The secondary end point is to evaluate Clinical response according to RECIST criteria; estimate the bone density before and at the end of chemotherapy in

women with locally advanced breast cancer, Toxicity Evaluation and Overall survival using Kaplan-Meier and log test.

Result

-As Part of our study, 438 patients were enrolled between (2012 and 2014) .Among them; 432 were evaluated and the median age at diagnosis was 49 years found in the luminal group. 57.8% of patients were between 35-50 years.

- The median age at diagnosis found in Her2 group was 49 years with the luminal group. He was 50 years in the triple negative group. Younger patients were in the triple negative group with 77.3%.

-the Objective response rate was 97% after (C4) with 3% stabilizations and 99, 3% of which 0.7% C8 after stabilization. The clinical complete response was 28% after C4 respectively, and 46.8% after C8, the pathologic complete response rate was 40.13% according to the classification Sataloff.

We observed that the pathologic complete response rate was the most raised in the group including Her2 (luminal Her2 and Her2) the lowest in the triple negative group as classified by Sataloff.

No dose reduction was performed. Hematologic toxicity of the most common grade I and II was leucopenia. It represents 31, 48% of cycles. Neutropenia was observed in 28.7% of cycles and febrile neutropenia was observed in 0.46% of the cycles. Hypocalcaemia was approximately 7.8% more compared to the literature of the order of 0.6%.

Among the predictors studied our results were found as a predictor of pathologic complete response to the lack of estrogen receptors, SBR grade III, and over expression of Her2. These results are consistent with the literature.

Tumor size has been described as a predictor after analysis there was a non-significant trend.

Another predictor that is clinical, is that of the body mass index (BMI) was correlated with a better pCR with 68.2% in normal patients ($p = 0.006$), and zero in obese patients. This has been described in the literature.

Among the prognostic factors, we found that the pathologic complete response was correlated with better survival without relapse according to the classification of Sataloff.

We found that the pCR is significantly higher in the age group (35-50 years) with 53.17%. Those who have more than 50 years in 2nd place with 27.7% and the lower in young woman 35 years pCR was 19%, not statistically significant,

-The pCR was also in favor of the menopausal group in 51, 4%, and 48, 55% for non-menopausal women.

This could be explained by the mechanism that Zoledronic acid could interact on a poor estrogen by stabilizing the microenvironment with decreased tumor cell proliferation.

The average duration of overall survival was also significantly in the subgroup (Luminal -Her2, Her2) compared with triple negative. It is 47.18 months in the luminal group vs. 38.95 in the triple negative group.

We found that there were fewer events compared to the literature 34 vs 53

Local recurrence was 5% vs. 15%, by no isolated against bone recurrence.

-The Patients who developed brain metastases had simultaneously bony secondary locations in-The Patients who developed brain metastases had simultaneously bony secondary locations in 2.08% vs 11% in the literature.

-The 2.08% of patients who have developed brain and bone metastases, had hormonal status be (ER +, PR +) and Her2 +, in 1 case and negative hormone status

(ER - PR), and HER2 - in 8 cases, his patients did not complete histological response.

-The Brain and bone were more relapses in the triple negative group.

- The deaths were due to brain metastasis.

- Was observed in our study a difference in quality of life between (C1) was the admission of the patient, and after (C8), we found an increase in general signs and a deterioration in the psychological state C1, in contrast to the C8 these general signs and mental status improves, up to 12, and 24 months..

- In our study was a show he osteoprotecteur effect of Zoledronic acid was associated with neoadjuvant chemotherapy demonstrated a BMD C1 and C8, with a gain of 26.39%. patients who were osteopenic and osteoporotic the (C1) have switched to a normal BMD (C8) with protective effect, since after a tracked 49 months, no patient has developed fracture that ca be with or without hormone with a better quality of life.

Conclusion

The results of this study suggest that the addition of ZA to néoadjuvant CT has potential anti-cancer benefit in patients (Luminal -Her2, Her2) compared with triple negative with or without menopause status.

Key word: Breast cancer - Zoledronic Acid – Her2 - pCR

ملخص

خلفية

استخدام حمض زوليدرونك (ZA) هو المكان الذي أنشئ في علاج الأورام الخبيثة مع ميل للالهيكال العظمي للاهتمام (في الانبثاث معين). على الرغم من أن الهدف الرئيسي من حمض زوليدرونك كان الأكلة، وهناك تشير البيانات قبل السريرية أن حمض زوليدرونك قد يكون لها تأثير مضاد للأورام في الخلايا الأخرى من الخلايا الأكلة، بما في ذلك الخلايا السرطانية. النشاط المضاد للورم، بما في ذلك تثبيط نمو الخلايا السرطانية واستحثاوت موت الخلايا المبرمج للخلايا السرطانية، وقد أظهرت تثبيط الورم التصاق الخلية والغزو، وتأثيرات مضادة للعائية. وعلاوة على ذلك، وقد أظهرت العديد من الدراسات في المختبر أن حمض الزوليدرونك يسبب تحريض التآزر من الخلايا في سرطان الثدي عند دمجها مع تركيزات ذات الصلة سريريا من العلاج الكيميائي مثل باكليتاكسيل أو DOCETAXEL ودوكسوروبيسين. لذلك هذه الاختبارات مزيج من حمض زوليدرونك مع هذه العوامل في سرطان الثدي هي مصدر قلق كبير.

طرق

من ديسمبر 2012 إلى نوفمبر 2014، أدرجت 438 المرضى المستجيبين معايير الاشتمال على التوالي. هذا هو دراسة استطلاعية على مدى 4 سنوات من جميع المرضى (N = 438، 432 تلقى العلاج الكيميائي المواد الجديدة المساعدة مع حمض الزوليدرونك، 58 المرحلة IIIA، المرحلة 230 IIIB، و 48 في مرحلة أدرجت جنة التحقيق في الدراسة. وكانت نقطة النهاية الأولية للاستجابة مرضية كاملة في مرحلة سرطان الثدي الراحين.

نقطة النهاية الثانوية لتقييم الاستجابة السريرية وفقا لمعايير RECIST. تقدير كثافة العظام قبل وعند نهاية العلاج الكيميائي في النساء مع متقدمة محليا سرطان الثدي، تقييم سمية والبقاء على قيد الحياة عموما باستخدام كابلان ماير وتسجيل الاختبار.

نتيجة

-كما جزء من دراستنا، التحق 438 مريض ما بين ديسمبر 2012 ويوليو 2014. لها؛ تم تقييم 432 وكان متوسط العمر عند التشخيص 49 عاما وجدت في مجموعة للمعية. كانت 57.8% من المرضى بين 35-50 عاما.

- وكان متوسط العمر عند التشخيص وجدت في مجموعة 49 HER2 عاما مع مجموعة للمعية. وكان 50 سنة في المجموعة سلبية الثلاثي. وكان المرضى الأصغر سنا في المجموعة سلبية ثلاثية مع 77.3%. كان THE- معدل الاستجابة الهدف 97% بعد (C4) مع 3% الإستقرار و 99، 3% منها 0.7% C8 بعد الإستقرار. كانت استجابة كاملة السريرية 28% بعد C4 على التوالي، و 46.8% بعد C8، كان معدل استجابة كاملة مرضية 40.13% وفقا لتصنيف Sataloff.

لاحظنا أن معدل استجابة كاملة مرضية وكان معظم آثار في المجموعة بما في ذلك HER2 (المعية HER2 و HER2) وهو أدنى مستوى في المجموعة سلبية ثلاثية حسب تصنيف Sataloff.

تم إجراء أي تخفيض الجرعة. وكانت سمية الدموية من الصف الأول والثاني الأكثر شيوعا نقص الكريات البيض. وهي تمثل 31، 48% من الدورات. وقد لوحظ قلة العدلات في 28.7% من دورات ولوحظ قلة العدلات الحموية في 0،46% من دورات. وكان نقص كلس الدم ما يقرب من 7.8% أكثر مقارنة مع الأدب من

أجل من 0.6%.

بين تنبئ درس تم العثور على نتائجا باعتباره مؤشرا على استجابة مرضية كاملة لعدم وجود مستقبلات هرمون الاستروجين، SBR الصف الثالث، وأكثر تعبيراً عن HER2. هذه النتائج متسقة مع الأدب. وقد وصفت حجم الورم باعتباره مؤشرا بعد تحليل كان هناك اتجاهها غير هامة. مؤشرا آخر هو السريرية، هو أن مؤشر كتلة الجسم (BMI) ارتبط مع PCR أفضل مع 68.2% في المرضى الذين العادي (ع = 0.006)، وصفر في المرضى الذين يعانون من السمنة المفرطة. وقد وصفت هذه في الأدب.

من بين العوامل النذير، وجدنا أن استجابة كاملة مرضية ارتبط مع بقاء أفضل دون الانتكاس وفقا لتصنيف Sataloff.

وجدنا أن PCR هو أعلى بكثير في الفئة العمرية (35-50 سنة) مع 53،17%. أولئك الذين لديهم أكثر من 50 عاما في 2 مكان مع 27.7% وانخفاض في امرأة شابة 35 عاما PCR كان 19%، لا يعتد به إحصائيا، كان THE PCR- أيضا في صالح المجموعة انقطاع الطمث في 51، 4%، و 48، و 55% للنساء غير انقطاع الطمث.

ويمكن تفسير ذلك من خلال الآلية التي حمض زوليدرونك يمكن أن تتفاعل على هرمون الاستروجين الفقراء عن طريق تثبيت المكروية مع انخفاض انتشار الخلايا السرطانية. وكان متوسط مدة البقاء على قيد الحياة بشكل ملحوظ في مجموعة فرعية (اللمعية -Her2، HER2) مقارنة مع سلبية الثلاثي. ومن أشهر 47.18 في المجموعة لللمعية مقابل 38.95 في المجموعة سلبية الثلاثي.

وجدنا أن هناك عدد أقل من الأحداث مقارنة مع الأدب 34 مقابل 53 كان تكرار المحلية 5% مقابل 15%، بأي حال من معزولة ضد تكرار العظام. THE- المرضى الذين طوروا الانبثاث الدماغ كان موقعا الثانوية العظمية في وقت واحد في المرضى الذين طوروا الانبثاث الدماغ كان موقعا الثانوية العظمية في وقت واحد 2.08% مقابل 11% في الأدب. ، وكان قد 2،08% من المرضى الذين طوروا الدماغ والعظام الانبثاث، والوضع الهرموني يكون (+ ER، PR +) و HER2، 1 في حالة وحالة هرمون سلبى (ER - PR)، و HER2 - في 8 حالات، مرضاه لم يكمل استجابة النسيجية. كانت T- كان من المقرر أن ورم خبيث في الدماغ وحالة وفاة. - لوحظ في دراستنا اختلاف في نوعية الحياة بين (C1) كان قبول المريض، وبعد (C8)، وجدنا زيادة في علامات عامة وتدهور في نفسية دولة C1، على النقيض من C8 تحسن هذه العلامات العامة والحالة النفسية، وتصل إلى 12 و 24 شهرا.

- في إعداد المواد المساعدة، والبقاء على قيد الحياة كبيرا بشكل ملحوظ في المجموعة 2 التي تتلقى (ZA + تراستوزوماب (HT + T) و (ZA + HT) مقارنة مع المجموعة التي تلقت فقط (ZA) وحدها أو (ZA + T)، وهذا الوضع بعد انقطاع الطمث بغض النظر أم لا.

- في دراستنا كان اظهر انه كان مرتبطا تأثير osteoprotecteur حمض الزولدونيك مع العلاج الكيميائي المواد الجديدة المساعدة أظهرت BMD C1 و C8، مع زيادة 26.39%. المرضى الذين كانوا قلة العظم وهشاشة العظام و(C1) قد تحولوا إلى BMD العادي (C8) مع تأثير وقائي، منذ بعد تعقب 49 شهرا، وقد وضعت أي مريض كسر أن كالفورنيا تكون مع أو بدون هرمون مع نوعية أفضل من الحياة.

استنتاج

نتائج هذه الدراسة تشير إلى أن إضافة ZA إلى المواد الجديدة المساعدة CT لديها الامكانية فائدة لمكافحة السرطان في المرضى (اللمعية -Her2، HER2) مقارنة مع الثلاثي السلبي مع أو بدون وضع انقطاع الطمث.

الكلمة الرئيسية: حمض الزوليدونيك - سرطان الثدي - pCR