

Pronostic du cancer du sein à l'Institut de Carcinologie Salah Azaïez de Tunis

H. Ben Gobrane,¹ R. Fakhfakh,¹ K. Rahal,² F. Ben Ayed,² M. Mâalej,² M. Ben Abdallah,² N. Achour¹ et M. Hsairi¹

مآل حالات سرطان الثدي بمعهد صالح عزيز لأمراض السرطان في تونس

هاجر بن فيران، رضوان فحفاخ، خالد رحال، فرحات بن عياد، منجي معالج، منصور بن عبد الله، نور الدين عاشور، محمد الحصري

الخلاصة: قدّر الباحثون معدل البقاء على قيد الحياة تسع سنوات لدى جميع النسوة الـ 470 المصابات بسرطان الثدي، اللاتي شُخصت حالاتهن بمعهد صالح عزيز لأمراض السرطان، في تونس. وكان الغرض من ذلك هو تحديد العوامل الرئيسية المرتبطة بمآل المرض. وتم تجميع المعطيات حول مكان الإقامة، والمستوى الاجتماعي والاقتصادي، وظروف اكتشاف الورم، والنمط الهستولوجي، وحجم الورم، ووجود النقائل، وامتداد الورم، والعلاج، والبقاء على قيد الحياة، كما قارن الباحثون منحنيات البقاء على قيد الحياة باستخدام اختبار لوجاريتم الرتب، واستخدموا نموذج كوكس لعمل التصحيح المتعدد المتغيرات للمعطيات، وحساب الاختطار النسبي للوفاة. وقد بلغ معدل البقاء على قيد الحياة خمس سنوات لدى 61% من هؤلاء النسوة، وتسع سنوات لدى 51% منهن، وشوهد ترابط يُعتدّ به إحصائياً بين معدل البقاء الأدنى وبين وجود ورم < 5 سم، كما كان الأمر كذلك في ما يتعلق بحالات التمزق المحفظي. وتبيّن، بعد التوزيع إلى شرائح بحسب حجم الورم والعمر، أن الحالات التي خضعت للجراحة والمعالجة الإشعاعية هي وحدها التي ترابطت ترابطاً يُعتدّ به بتحسّن معدل البقاء على قيد الحياة.

RÉSUMÉ Nous avons estimé la survie globale à 9 ans de toutes les femmes (470) atteintes d'un cancer du sein diagnostiqué à l'Institut de Carcinologie Salah Azaïez en 1994 et identifié les principaux facteurs pronostiques. Les données recueillies avaient trait au lieu de résidence, au niveau socio-économique, au mode de découverte de la tumeur, au type histologique, à la taille tumorale, à la présence de métastases, à l'extension, au traitement et à la survie. La comparaison des courbes de survie a été effectuée en utilisant le test du log-rank. Le modèle de Cox a été utilisé pour les besoins d'ajustements multivariés, ainsi que pour le calcul du risque relatif de décès. L'analyse des données a mis en évidence un taux de survie de 61 % à 5 ans et de 51 % à 9 ans. La taille tumorale supérieure à 5 cm était significativement associée à la survie ainsi que la rupture capsulaire. Après une stratification sur la taille tumorale et l'âge, seules la chirurgie et la radiothérapie étaient associées à une amélioration de la survie.

Breast cancer prognosis in Salah Azaïez Institute of Cancer, Tunis

ABSTRACT We estimated survival rate at 9 years of all (470) women with breast cancer diagnosed at Salah Azaïez Institute of Cancer in Tunis to identify the main prognosis factors. Data were collected on residence, socioeconomic level, circumstances of discovery of the tumour, histological type, tumour size, presence of metastases, extension of the tumour, treatment and survival. Comparison of survival curves was done with Log Rank test. Cox model was used for multivariate adjustments and calculation of the hazard ratio (HR) (relative risk of death). There was a survival rate of 61% at 5 years and of 51% at 9 years. Tumour size > 5 cm was significantly associated with lower survival as was capsular rupture. After stratification for tumour size and age, only surgery and radiotherapy were significantly associated with improved survival.

¹Institut national de la Santé publique, Tunis, (Tunisie) (Correspondance à adresser à M. Hsairi : medhsair@mail.rns.tn).

²Institut de Carcinologie Salah Azaïez, Tunis (Tunisie).

Reçu: 30/12/04 ; accepté : 07/09/05

Introduction

Le cancer du sein est le principal cancer féminin dans le monde et en Tunisie [1-4]. Son incidence est plus élevée dans les pays développés que dans les pays en développement (63,2/100 000 versus 23,1/100 000), avec une tendance à la hausse, aussi bien dans les pays développés que dans les pays en développement [5-7]. Ce cancer représente la première cause des décès par néoplasie chez la femme [8,9]. La mortalité à travers le monde était de 500 000 décès par cancer du sein en l'an 2000 [10].

La lutte contre ce cancer se base essentiellement sur la détection précoce associée à un traitement adapté [11]. C'est grâce au dépistage et à la détection précoce associés à un traitement adapté que la survie a progressé aux États-Unis, atteignant 82 % à 5 ans chez les femmes diagnostiquées durant la période 1983-1990 [12]. L'institution d'un traitement gradué devrait être adaptée à chaque groupe pronostique, d'où l'intérêt d'identifier des facteurs pronostiques pertinents pour la décision thérapeutique [5].

Certaines études ont démontré que la thérapie hormonale adjuvante et les polychimiothérapies réduisent le risque de récurrence et de mortalité par cancer du sein [13,14].

Les facteurs pronostiques qui sont considérés être des facteurs indépendants incluent l'extension ganglionnaire et le statut lymphatique, la taille de la tumeur et le statut des récepteurs hormonaux d'œstrogène et de progestérone (ER/PR) ; les facteurs additionnels incluent le grade, l'extension vasculaire et lymphatique, l'âge et l'ethnie [15-20]. Certains facteurs biologiques, incluant ER/PR et HER2/neu, sont à la fois des facteurs pronostiques et prédictifs. Le principal facteur pronostique pour les tumeurs diagnostiquées à un stade précoce est la présence ou l'absence d'atteinte

ganglionnaire axillaire. En outre, il y a un lien direct entre le nombre de ganglions axillaires atteints et le risque de récurrence à distance [15,16].

Le proto-oncogène c-erbB-2 (HER2/neu) est localisé sur le 17q21 [17]. Il est amplifié et/ou hyperexprimé dans approximativement 30 % des cancers du sein [18]. L'hyperexpression est associée à l'augmentation du caractère agressif de la tumeur, à l'augmentation des taux de récurrence et à l'augmentation de la mortalité chez les patientes avec atteinte ganglionnaire [19-21]. Les analyses *microarray* peuvent être utilisées pour identifier un profil d'expression génique, reflétant le pronostic. Utilisant ce type d'analyse, Vijver *et al.* ont classé 295 malades atteintes d'un cancer du sein au stade I ou II ayant un mauvais pronostic ou un bon pronostic, en se basant sur leurs signatures d'expression génique [22].

En Tunisie, et à l'instar de la grande majorité des pays du monde, le cancer du sein est le premier cancer féminin ; son incidence standardisée était de 24,3 pour 100 000 femmes pour la période 1993-1997 [4]. Ce cancer est caractérisé en Tunisie par sa survenue relativement fréquente chez la femme jeune. Le diagnostic est relativement tardif dans la majorité des cas, avec des tumeurs assez volumineuses (5 cm de diamètre en moyenne), et d'emblée un pourcentage élevé d'extension métastatique [23,24].

Les études menées en Tunisie en matière de survie et de facteurs pronostiques du cancer du sein sont rares. D'après la série de Ben Ahmed, incluant 729 patientes suivies et traitées à l'hôpital Farhat Hached de Sousse entre janvier 1990 et juin 1998, la survie globale à 5 ans était de 50 % [25].

Khedhaier A *et al.* ont mis en évidence que la délétion du gène GSTs permet de prédire la réponse à la chimiothérapie et le

pronostic du cancer du sein sans envahissement ganglionnaire [26].

Ainsi, devant la rareté des études pronostiques sur le cancer du sein en Tunisie, nous avons jugé utile de mener le présent travail pour estimer la survie globale à 9 ans des malades atteintes d'un cancer du sein diagnostiqué à l'Institut Salah Azaïez (ISA) de Tunis en 1994 et d'identifier les principaux facteurs pronostiques.

Méthode

Au total, 470 femmes présentant un cancer du sein diagnostiqué en 1994 à l'ISA ont été incluses.

L'étude a concerné toutes les femmes atteintes d'un cancer du sein diagnostiqué en 1994, suivies à l'Institut de Carcinologie Salah Azaïez de Tunis. L'inclusion des femmes suivies dans le secteur libéral s'était avérée non opérationnelle, en raison de l'absence d'un suivi régulier dans la majorité des cas, associée à un manque d'adresse complète des femmes nécessaire pour un complément d'investigations.

Le suivi s'est étalé sur une période de 9 ans. La date du diagnostic correspond à la date d'origine et la date de point a été fixée au 15 juin 2003. En raison d'un pourcentage relativement élevé de femmes ayant interrompu leur suivi à un moment donné, un complément d'enquête a été réalisé auprès de la moitié de l'effectif initial. Un enquêteur s'est déplacé au domicile des patientes pour se renseigner sur leur état, et dans le cas où elles étaient décédées, les informations sur la date et la cause du décès ont été relevées.

Les données ont été recueillies à partir du dossier médical et à travers une enquête complémentaire pour les femmes ayant interrompu leur suivi. Les données recueillies avaient trait au lieu de résidence, au niveau

socio-économique, au mode de découverte de la tumeur, au type histologique, à la taille tumorale, à la présence de métastases, à l'extension, au traitement et à la survie.

Les données ont été saisies sur le logiciel Epi info (version 6) et analysées à l'aide du logiciel STATA (version 6). Les tracés des courbes de survie ont été réalisés par la méthode de Kaplan-Meier. La comparaison des courbes de survie a été effectuée en utilisant le test du log-rank. Le modèle de Cox a été utilisé pour les besoins d'ajustements multivariés ainsi que pour le calcul du risque relatif de décès (rapport des risques-RR [*hazard ratio*]) [27]. Le seuil de signification a été fixé à 0,05.

Résultats

Caractéristiques socio-démographiques des patientes et mode de découverte de la tumeur

L'âge moyen des femmes au moment du diagnostic était de 49,7 ans (E.T. 12), avec un pic de fréquence entre 45 et 55 ans

Tableau 1 **Caractéristiques socio-démographiques des patientes et mode de découverte de la tumeur**

	% (n = 470)
Âge (ans)	
< 40	22,1
40-49	32,6
50-59	23,0
60 +	22,3
Lieu de résidence	
Urbain	88,0
Rural	12,0
Découverte de la tumeur à un stade symptomatique	
	98,7

(27 %) (Tableau 1). Le lieu de résidence des patientes était essentiellement urbain (88 %). La découverte de la tumeur était symptomatique pour la quasi-totalité des femmes (98,7 %).

Caractéristiques de la tumeur et prise en charge thérapeutique

La tumeur était un carcinome canalaire dans 80,4 % des cas (Tableau 2). Elle était moyennement différenciée dans 53,3 % des cas. Le diamètre moyen de la tumeur était de 49 mm (E.T. 29,7), et la médiane était de 45 mm. La taille tumorale était comprise entre 20 et 50 mm chez 55,7 % des patientes et inférieure à 20 mm uniquement chez

7,6 % d'entre elles. La rupture capsulaire a été observée chez 55,4 % des cas. Parmi les femmes incluses, 36,7 % des patientes avaient plus d'une seule localisation métastatique ; 22,2 % avaient une seule localisation métastatique et 58,3 % n'avaient pas de métastases. L'extension ganglionnaire a été observée chez 52,9 % des patientes ; elle était locale chez 24,2 % d'entre elles, et à distance dans 21,1 % des cas.

Concernant le traitement prescrit, 62,8 % des patientes ont bénéficié de la chirurgie, 50,1 % d'une chimiothérapie, 64,9 % d'une radiothérapie et 37,8 % d'une hormonothérapie.

Analyse de la survie et facteurs pronostiques

Le taux de survie était de 61 % (E.T. 2,4) à 5 ans et de 51 % (E.T. 3,5) à 9 ans (Figure 1). La médiane de la survie était de 51,97 mois (E.T.1,90).

Les principaux facteurs cliniques associés négativement à la survie identifiés par une analyse univariée étaient la présence de métastases toutes localisations confondues (RR = 4,60 ; IC : 3,27 - 6,55 ; $p < 0,001$), la rupture capsulaire (RR = 2,65 ; IC : 1,92 - 3,65 ; $p < 0,001$) et la présence d'une extension ganglionnaire, particulièrement axillaire. Pour ce qui est des localisations métastatiques, c'étaient les sièges pulmonaire (RR = 5,23 ; IC : 2,59 - 10,54 ; $p < 0,001$), hépatique (RR = 3,65 ; IC : 1,41 - 9,42 ; $p < 0,01$) et osseux (RR = 3,89 ; IC : 2,37 - 6,40 ; $p < 0,001$) qui s'étaient révélés associés à une diminution de la survie. Cependant, l'âge n'était pas associé significativement à la survie.

Concernant les traitements prescrits, la chirurgie s'était révélée associée à une amélioration de la survie (RR = 0,52 ; IC : 0,37 - 0,74) ; il en est de même pour la chimiothérapie (RR = 0,51 ; IC : 0,37 - 0,70 ; $p < 0,001$) et le traitement par radiothérapie

Tableau 2 Principales caractéristiques de la tumeur et prise en charge thérapeutique

	% (n = 470)
<i>Type de tumeur</i>	
Carcinome canalaire	80,4
Carcinome lobulaire	5,3
Autre	14,3
<i>Différenciation</i>	
Absente	8,7
Moyenne	53,3
Forte	38,0
<i>Diamètre</i>	
< 2 cm	7,6
2-5 cm	55,7
> 5 cm	36,7
<i>Rupture capsulaire</i>	55,4
<i>Extension</i>	
In situ	1,8
Locale	24,2
Ganglionnaire	52,9
À distance	21,1
<i>Traitement</i>	
Chimiothérapie	50,1
Radiothérapie	64,9
Chirurgie	62,8
Hormonothérapie	9,8

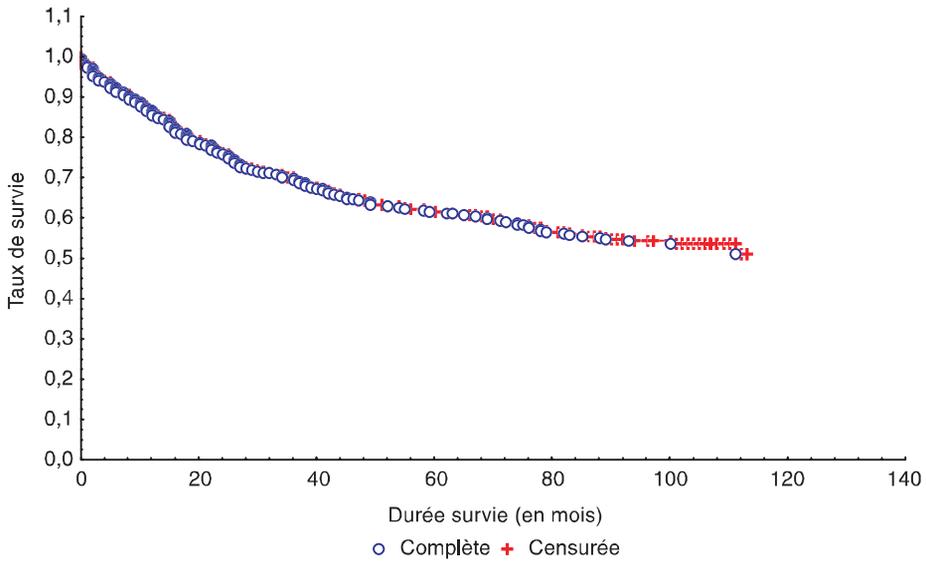


Figure 1 **Survie globale du cancer du sein**

(RR = 0,50 ; IC : 0,37 - 0,84 ; $p < 0,001$) (Tableau 3).

Le tableau 4 résume les mesures d'association ajustées des caractéristiques anatomo-cliniques de la tumeur avec la survie, après application du modèle de Cox. L'application de ce modèle a mis en évidence que les paramètres qui demeurent associés à la survie étaient une taille tumorale supérieure à 5 cm (RR = 7,64 ; IC : 1,04 - 55,65 ; $p = 0,04$), la rupture capsulaire (RR = 1,61 ; IC : 1,04 - 2,49 ; $p = 0,04$) et l'extension à distance (RR = 3,56 ; IC : 2,29 - 5,53 ; $p < 0,0001$) (Tableau 4).

L'analyse de la relation avec les différents traitements, après stratification sur la taille tumorale et l'âge, a mis en évidence une persistance de l'association avec la chirurgie et la radiothérapie, alors que l'association avec la chimiothérapie n'a pas été mise en évidence (Tableau 5).

Discussion

L'estimation de la survie au cancer du sein et l'identification des facteurs pronostiques sont très utiles pour une meilleure orientation du programme de dépistage du cancer du sein en Tunisie, ainsi que pour une meilleure adaptation des choix thérapeutiques.

Le présent travail, mené auprès de 470 femmes présentant un cancer du sein diagnostiqué en 1994 à l'ISA, a mis en évidence un taux de survie de 61 % à 5 ans et de 51 % à 9 ans. Les principaux facteurs pronostiques identifiés étaient la taille tumorale, l'extension ganglionnaire, la présence de métastases et la rupture capsulaire. Cependant, après l'application du modèle de Cox pour une analyse multiva-

Tableau 3 Facteurs associés à la survie au cancer du sein - Analyse univariée

Facteur	Rapport des risques (RR)	IC 95 %	p
<i>Âge (ans)</i>			
≤ 50	1,004	0,73 - 1,36	0,84
> 50	1	-	-
<i>Taille tumorale (cm)</i>			
0-2	1	-	-
2-5	2,35	0,9 - 5,9	0,12
> 5	5,62	2,2 - 14,04	< 0,001
<i>Rupture capsulaire</i>	2,65	1,92 - 3,65	< 0,001
<i>Extension à distance</i>	4,60	3,27 - 6,55	< 0,001
<i>Extension ganglionnaire</i>			
Extension ganglionnaire			
toutes localisations	1,65	1,21 - 2,24	< 0,001
Ganglion axillaire	1,63	1,19 - 2,24	< 0,05
<i>Métastases</i>			
Métastase pulmonaire	5,23	2,59 - 10,54	< 0,001
Métastase hépatique	3,65	1,42 - 9,42	< 0,01
Métastase osseuse	3,89	2,37 - 6,40	< 0,001
<i>Traitement</i>			
Chimiothérapie	0,51	0,37 - 0,70	< 0,001
Radiothérapie	0,50	0,37 - 0,84	< 0,001
Chirurgie	0,52	0,37 - 0,74	< 0,001
Hormonothérapie	0,92	0,67 - 1,27	0,61

IC : intervalle de confiance.

riée, seules une taille tumorale supérieure à 5 cm, la rupture capsulaire et l'extension à distance demeurent associées à la survie. L'âge ne s'est pas révélé associé à la survie. Les traitements associés à une amélioration de la survie étaient la chirurgie et la radiothérapie ; par contre, la chimiothérapie et le traitement hormonal ne semblent pas améliorer la survie.

Sur le plan méthodologique, l'idéal aurait été d'inclure tous les cas incidents notifiés dans le registre du cancer, suivis aussi bien dans les structures publiques que privées. Cependant, le suivi des patientes est souvent interrompu ; d'autre part, une enquête complémentaire pour se procurer

les dernières nouvelles des malades s'est avérée impossible pour les malades suivies dans les structures privées, en raison de l'absence de l'adresse complète sur la fiche médicale. En conséquence, les résultats observés seront extrapolés uniquement aux malades suivies à l'Institut Salah Azaïez de Tunis.

Le taux de survie égal à 61 % à 5 ans, observé dans le présent travail, est relativement plus élevé que celui rapporté par Ben Ahmed, qui était de 50,5 % à 5 ans et de 50 % à 7 ans [5]. Par contre, il est relativement plus faible que le taux global (78 %) rapporté dans l'étude Eurocare-3 qui analyse la survie des patients atteints de

Tableau 4 Mesures d'association ajustées des caractéristiques anatomo-cliniques de la tumeur avec la survie au cancer du sein - Analyse multivariée

Facteur	Rapport des risques (RR)	IC _{RR} 95 %	p
<i>Taille de la tumeur (cm)</i>			
< 2	1		
2- 4,9	4,32	0,59 - 31,47	0,15
> 5	7,64	1,04 - 55,65	0,04
<i>Rupture capsulaire</i>	1,61	1,04 - 2,49	0,04
<i>Extension de la tumeur</i>			
Absence d'extension	1		
Extension ganglionnaire	1,32	0,65 - 2,67	0,43
Extension à distance	3,56	2,29 - 5,53	< 0,0001

IC : intervalle de confiance.

cancer dans 22 pays à partir des données de 56 registres européens [28]. Cette étude a montré une survie relative globale à 5 ans de 78 % pour le cancer du sein. Cette survie dépasse les 80 % dans les pays nordiques et avoisine les 60-70 % dans les pays de l'Europe de l'Est. La France arrive en troisième position avec une survie relative à 5 ans de 82 % [29]. Aux États-Unis, la survie globale à 5 ans est de 85 % et elle était de 71 % à 10 ans, 57 % à 15 ans et 52 % à 20 ans [6].

Ce taux relativement faible s'expliquerait en grande partie par le retard au diagnostic ; en effet, la découverte de la tumeur était symptomatique dans presque la totalité des cas ; le diamètre moyen au diagnostic était de 5 cm, avec uniquement 7,6 % des tumeurs de moins de 2 cm, 55,4 % de rupture capsulaire et 28,3 % d'extension à distance. Ce retard au diagnostic a été observé dans la série de Ben Ahmed [5], dans laquelle le délai moyen de consultation était de 6,5 mois, la taille tumorale était de 4,9 cm. En Europe, le retard au diagnostic était à l'origine des différences observées entre les pays européens au niveau des taux de survie au cancer du sein, selon une étude sur les données de 17 registres européens de six pays différents

qui a analysé la survie relative à 5 ans de 4478 patientes ayant présenté un cancer du sein en 1990-1992 en fonction des stades et des traitements réalisés [28]. Cette étude a montré que la différence de survie entre les pays était principalement liée au stade de la maladie au moment du diagnostic. La meilleure survie était observée dans le groupe français formé par le Bas-Rhin, la Côte d'Or, l'Hérault et l'Isère (86 %), la survie la plus basse en Estonie (66 %). Or, ces deux groupes géographiques sont caractérisés, respectivement, par les plus hauts (39 % de T1 N0 M0) et les plus bas (9 %) pourcentages de femmes présentant

Tableau 5 Association de la survie avec les traitements prescrits après stratification sur la taille tumorale et l'âge

Facteur	Rapport des risques (RR)	IC _{RR} 95%	p
Chirurgie	0,33	0,19 - 0,55	< 0,0001
Chimiothérapie	1,12	0,69 - 2,13	0,36
Radiothérapie	0,59	0,35 - 0,99	0,04

IC : intervalle de confiance.

un stade précoce de la maladie au moment du diagnostic.

Ce retard au diagnostic et le faible recours au dépistage dans notre série s'expliqueraient par l'absence d'un programme national opérationnel de dépistage du cancer du sein en Tunisie, associée à un manque de sensibilisation des femmes à l'intérêt d'une détection précoce. Ce manque de sensibilisation et de recours au dépistage du cancer du sein a été rapporté dans une étude menée dans deux régions du Nord de la Tunisie (Ariana et Zaghouan), où le recours au médecin ou à la sage-femme pour le dépistage du cancer du sein n'était que de 22,4 % à l'Ariana contre 5,8 % à Zaghouan ; il en était de même pour le recours à la mammographie de dépistage (14,3 % à l'Ariana contre 4,31 % à Zaghouan). Les principaux motifs évoqués parmi celles qui n'encouragent pas au dépistage du cancer du sein étaient : la peur d'avoir un cancer (62,9 %), la perception de la haute gravité de la maladie associée à une absence d'espoir de guérison (19,1 %) et la non-disponibilité de la mammographie (13,8 %) [30].

À côté du retard au diagnostic, il y a l'âge jeune (moins de 35 ans) dont l'effet négatif sur la survie du cancer au sein a été mis en évidence par plusieurs études [31,32], en particulier deux essais d'envergure [33,34]; ce résultat n'a pas été mis en évidence dans notre série et s'expliquerait très probablement par le retard au diagnostic pour toutes les tranches d'âge, à l'origine d'une baisse de la survie pour toutes ces tranches d'âge,

et ayant pu masquer l'effet négatif de l'âge jeune sur la survie.

Conclusion

Le cancer du sein reste un problème majeur de santé publique en Tunisie. Il est de loin le cancer féminin le plus fréquemment observé (incidence 24,3/100 000 femmes) ; dans la majorité des pays, son incidence s'accroît régulièrement. Il atteint majoritairement des femmes jeunes et actives. La survie à 5 ans est relativement modeste (61 %), en rapport principalement avec un diagnostic tardif. Le seul moyen de combattre cette maladie, en dehors des avancées thérapeutiques, est de faire un diagnostic précoce pour améliorer le pronostic, puisque la survie est fortement associée au stade de la tumeur au moment du diagnostic. D'où l'intérêt du dépistage, qui se met progressivement en place en Tunisie, en lui associant des actions à développer à plusieurs niveaux :

- au niveau des professionnels de la santé : pour une meilleure intégration des notions de prévention et de dépistage tout en renforçant la formation continue en matière de dépistage des cancers féminins ;
- au niveau de la population par les campagnes d'information et de sensibilisation ;
- au niveau de la prise en charge thérapeutique par l'amélioration des modalités thérapeutiques et diagnostiques.

Références

1. Parkin DM et al. *Cancer incidence in five continents*, Vol. VII. Lyon, IARC, 1997 (IARC Scientific Publications, 143).
2. Boussen H, Bouaouina N, Rahal K. Hormonothérapie dans le cancer du sein. État des lieux en 2001. *La Tunisie médicale*, 2002,80:359-64.
3. Espié M. Dépistage de masse du cancer du sein : c'est efficace! *La Revue du Praticien*, 2001, 15:2101-4.
4. Hsairi M et al. Estimation à l'échelle nationale de l'incidence des cancers en Tunisie. 1993-1997. *La Tunisie médicale*, 2002, 80:57-64.

5. Ben Ahmed S *et al.* Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes : Analyse d'une série hospitalière de 729 patientes. *Santé publique*, 2002, 14:231–41.
6. Chu KC *et al.* Recent trends in US breast cancer incidence survival, and mortality rates. *Journal of the National Cancer Institute*, 1996, 88:1571–9.
7. Ferlay J *et al.* *Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2004.
8. Espié M. Traitement du cancer du sein. *La Presse médicale*, 1998, 12:1332–6.
9. Andrieu JM, Colonna P. *Cancer du sein. Cancers : évaluation, traitement et surveillance*. Paris, ESTEM, 1997.
10. Henderson B *et al.* Breast cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni J, eds. *Cancer epidemiology and prevention*, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 1996.
11. Andersson I *et al.* Mammographic screening and mortality from breast cancer. The Malmö mammographic screening. *British medical journal*, 1988, 297:943–8.
12. Moss SM. Breast carcinoma mortality and screening. *Cancer*, 1997, 79:1–2.
13. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*, 1998, 351:1451–67.
14. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*, 1998, 352:930–42.
15. Saez RA, McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors in breast cancer. *Seminars in surgical oncology*, 1989, 5:102–10.
16. Nemoto T *et al.* Breast cancer in the medial half; results of the 1978 national survey of the American College of Surgeons. *Cancer*, 1983, 51:1333–8.
17. Schechter AL *et al.* The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. *Nature*, 1984, 312:513–6.
18. Slamon DJ *et al.* Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*, 1987, 235:177–82.
19. Borg A *et al.* HER-2/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer. *Cancer research*, 1990, 50:4322–7.
20. Winstanley J *et al.* The long-term prognostic significance of c-erb-2 in primary breast cancer. *British journal of cancer*, 1991, 63:447–50.
21. Paterson MC *et al.* Correlation between c-erb-2 amplification and risk of recurrent disease in node-negative breast cancer. *Cancer research*, 1991, 51:566–7.
22. Clark GM, McGuire WL. Follow-up study of HER-2/neu amplification in primary breast cancer. *Cancer research*, 1991, 51:944–8.
23. Groupe Registre du cancer du Nord de la Tunisie. *Incidence des cancers dans le Nord de la Tunisie en 1994*. Tunis, Institut de carcinologie, 2000:84.
24. Hsairi M *et al.* Rôle du médecin généraliste dans la lutte contre le cancer. *La Tunisie Médicale*, 2003, numéro spécial congrès maghrébin–Alger 24-25-26 février 2003:63–6.
25. Ben Ahmed S *et al.* Les facteurs pronostiques des cancers inflammatoires du sein dans le centre tunisien. XXXVI^e Congrès Médical Maghrébin, Tunis, 19-21 mai 1997.
26. Khedhaier A *et al.* Glutathione S-transferases (GSTT1 and GSTM1) gene deletions in Tunisians: susceptibility and prognostic implications in breast carcinoma. *British journal of cancer*, 2003, 89(8):1502–7.

27. Breslow NE, Day NE. *Statistical methods in cancer research. Volume II- The design and analysis of cohort studies*. Lyon, International Agency for Research on cancer, 1987:456.
28. Sant M et al. The Eurocare working group. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *International journal of cancer*, 2003, 106:416–22.
29. Coleman MP et al. The Eurocare Working Group. Eurocare-3, summary : cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Annals of oncology*, 2003, 14(Suppl. 5): v128–49.
30. Hsairi M *et al*. Connaissances, attitudes et comportements des femmes vis-à-vis du dépistage du cancer du sein. *La Revue de Santé de la Méditerranée orientale*, 2003, 9:87–98.
31. Chan A et al. Breast cancer in women < or = 35 years: review of 1002 cases from a single institution. *Annals of oncology*, 2000, 10:1255–62.
32. Jmor S, Al Sayer H, Heys SD. Breast cancer survival in women aged 35 and under: prognosis and survival. *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh*, 2002, 47:693–9.
33. Nixon AJ et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 1994, 12:888–94.
34. Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, 1994, 16:35–42.