



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+05211011 | +01511111 | +00000000
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2017

Thèse N° 223/17

CANCER DU SEIN TRIPLE NÉGATIF NON MÉTASTATIQUE (À PROPOS DE 89 CAS)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18/10/2017

PAR

Mlle. LAHMADI NABILA

Née le 19 Mai 1991 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer du sein - Cancer triple négatif - Traitement - Facteurs pronostiques

JURY

M. MELHOUF MOULAY ABDELILAH..... Professeur de Gynécologie Obstétrique	PRESIDENT
M. MELLAS NAWFEL..... Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	RAPPORTEUR
Mme. EL FATEMI HINDE..... Professeur agrégé d'Anatomie pathologique	} JUGES
Mme. BOUBBOU MERYEM..... Professeur agrégé de Radiologie	

SOMMAIRE

I.	INTRODUCTION	11
II.	MATERIEL ET METHODES	12
A.	TYPE D'ETUDE	12
B.	OBJECTIFS	12
C.	CRITERES D'INCLUSION	12
D.	CRITERES D'EXCLUSION	12
E.	RECUEIL DES DONNEES	13
1.	Les données démographiques et cliniques	13
2.	Les caractéristiques anatomopathologiques	13
3.	Les traitements reçus	14
4.	L'évolution	14
F.	SAISIE ET ANALYSE DES DONNEES	14
III.	RESULTAS	15
A.	DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	15
1.	La fréquence du cancer du sein triple négatif non métastatique.	15
2.	Age	16
3.	Antécédents de cancer du sein	16
4.	Le statut hormonal	17
B.	ASPECTS CLINIQUES DU CANCER DU SEIN	18
1.	Circonstances de découverte du cancer	18
2.	Durée d'évolution du cancer	19
C.	EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE	20
1.	Taille de la tumeur	20
2.	Type histologique	21
3.	Grade S.B.R	22
4.	Le marqueur de prolifération Ki67	23

5. Emboles vasculaires	24
6. Envahissement ganglionnaire	24
D. BILAN D'EXTENSION	25
1. Examen clinique.....	25
2. Examens d'imagerie	25
E. CLASSIFICATION TNM.....	26
F. TRAITEMENT	27
1. Traitement chirurgical	27
2. Chimiothérapie	27
a) Chimiothérapie adjuvante.....	27
b) Chimiothérapie néo adjuvante	28
3. La radiothérapie	28
G. EVOLUTION	29
1. Evolution selon l'âge	30
2. Evolution selon le statut hormonal.....	31
3. Evolution selon la taille de la tumeur	31
4. Evolution selon le type histologique.....	31
5. Evolution selon le grade SBR.....	32
6. Evolution selon l'index de prolifération ki67	32
7. Evolution selon l'envahissement ganglionnaire	33
8. Evolution selon l'envahissement vasculaire	33
9. Evolution selon le type de la chimiothérapie	34
H. TOXICITE	34
IV. DISCUSSION	37
A. EPIDEMIOLOGIE DES CSTN	37
2. Age.....	38

3. Antécédents de cancer du sein	39
4. Mutation de BRCA1 et tumeurs BL/TN.....	39
B. CARACTERISTIQUES CLINIQUES	40
1. Symptômes cliniques.....	40
2. Imagerie médicale	41
a) Mammographie	41
b) Echographie mammaire	43
c) I.R.M	44
d) T.D.M.....	44
C. ANATOMIE PATHOLOGIQUE	45
1. Taille de la tumeur	45
2. Type histologique	46
3. Grade S.B.R	47
4. Emboles vasculaires	48
5. Envahissement ganglionnaire	48
D. PROFIL IMMUNOHISTOCHIMIQUE ET MOLECULAIRE	50
1. Classification moléculaire	50
2. Définition immunohistochimique (IHC) des tumeurs TN	54
3. Basal like breast cancer et cancer triple négatif	56
E. TRAITEMENT	57
1. Traitement chirurgical	57
2. Radiothérapie.....	59
3. Chimiothérapie	60
4. Les thérapies ciblées	62
a) La famille EGFR.....	62
b) Le c-kit	63

c) Les inhibiteurs d'angiogenèse	63
d) Les inhibiteurs PARP et les mécanismes de réparation de l'ADN	64
5. Immunothérapie.....	65
F. PRONOSTIC DU CANCER DU SEIN TRIPLE NEGATIF	67
G. LES MARQUEURS PRONOSTIQUES ET PREDICTIFS	73
1. Les facteurs pronostiques.....	73
a) Age	73
b) La taille tumorale	74
c) Le type histologique	75
d) Grade SBR	75
e) Statut ganglionnaire	76
f) Taux de Ki67.....	77
g) Profil moléculaire	77
h) Réponse à la chimiothérapie néoadjuvante.....	78
2. Facteurs prédictifs.....	79
a) Anomalies de la réparation de l'ADN.....	79
b) BRCA1/mutation/dysfonctionnement.....	79
c) Topo-isomérase II alpha.....	80
V. CONCLUSION	81
VI. RESUME	83
VII. REFERENCES	89
VIII. ANNEXES.....	107

Table des Figures

Figure 1:La fréquence du cancer du sein triple négative non métastatique par rapport à l'ensemble des cas non métastatique diagnostiqués.....	15
Figure 2 : Répartition des patientes selon la tranche d'âge.	16
Figure 3 : Représentation graphique du statut hormonal	17
Figure 4 : Représentation des circonstances de decouverte du cancer.....	18
Figure 5 : Répartition du délai d'évolution du cancer du sein.	19
Figure 6 : Répartition de la taille de la tumeur.	20
Figure 7 : représentation graphique des types histologique.....	21
Figure 8 : Représentation graphique du grade SBR.....	22
Figure 9 : Représentation graphique du marqueur de prolifération.	23
Figure 10 : Représentation graphique d'envahissement vasculaire.	24
Figure 11 : Répartition d'envahissement ganglionnaire.....	24
Figure 12 : Répartition de la taille tumorale selon la classification TNM.....	26
Figure 13 : Répartition des patientes selon le stade de T4	26
Figure 14 : Evolution du CSTN dans notre série	29
Figure 15 : Les sites métastatiques du CSTN	30
Figure 16 : Les types de Toxicité.....	34
Figure 17 : Répartition des patientes selon le grade de l'anémie.....	35
Figure 18 : Répartition des patientes selon le grade de la neutropénie.....	35
Figure 19 : Répartition des patientes selon le grade de nausée/vomissement	36
Figure 20 : Cliché mammographique cranio-caudal d'un TNBC qui se	41
Figure 21 : Cliché mammographique cranio-caudal d'un TNBC qui se	42
Figure 22 : Une image échographique d'un cancer triple négatif.....	44
Figure 23 : Envahissement ganglionnaire en fonction de la taille.....	49

Figure 24 : Classification moléculaire des cancers du sein (1. Cluster luminal / épithélial, 2. Cluster HER2, 3. Cluster basal épithélial 123	52
Figure 25 : Marquage immunohistochimique nucléaire des récepteurs hormonaux RE et RP.....	55
Figure 26 : Expression immunohistochimique de l'oncoprotéine HER2 (marquage membranaire) (17)	55
Figure 27 : absence de marquage immunohistochimique des tumeurs triple négatives. (17).....	55
Figure 28 : Comparaison entre les cancers du sein « triple négatif » et basal-like. .	57
Figure 29 : Evolution du TNBC selon le traitement chirurgical employé (39)	58
Figure 30 : L'impact de la réponse à la chimiothérapie neoadjuvante sur la survie des sous type du cancer du sein (65).	61
Figure 31 : Taux de survie dans le TNBC et le non-TNBC (31)	68
Figure 32 : Absence de rechute dans le TNBC et le non-TNBC (31).	68
Figure 33 : La survie à 3 ans des différents sous-types de cancers (15)	70
Figure 34 : Sites de métastases dans le TNBC et non-TNBC (94)	72
Figure 35 : Taux de recidive local et à distance en fonction du sous type tumorale et l'âge (38)	74
Figure 36 : la relation entre la taille tumorale, le statut ganglionnaire et le pronostic 100	76
Figure 37 : L'évolution des différents sous type selon Foulks et all (49)	78

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition des patientes en fonction du traitement chirurgical	27
Tableau 2 : Répartition des patientes qui ont reçu une CMT adjuvante en fonction de la taille tumorale.....	27
Tableau 3 : Répartition des patientes qui ont reçu une CMT néo adjuvante en fonction de la taille tumorale.	28
Tableau 4 : Evolution en fonction d'âge.....	30
Tableau 5 : Evolution en fonction du statut hormonal.....	31
Tableau 6 : Evolution en fonction de la taille tumorale.....	31
Tableau 8 : Evolution selon le grade SBR	32
Tableau 9 : L'évolution en fonction de Ki67.....	32
Tableau 10 : L'évolution selon l'envahissement ganglionnaire	33
Tableau 11 : Evolution selon envahissement vasculaire.....	33
Tableau 12 : Evolution selon le type de la chimiothérapie	34
Tableau 13 : L'incidence de cancer du sein selon les différentes séries	37
Tableau 14 : L'âge médian du CSTN selon les différentes séries	38
Tableau 15 : Les caractéristiques mammographique des patientes avec TNBC (33).	42
Tableau 16 : Les aspects échographiques du CSTN selon Krizmanich-Conniff.....	43
Tableau 17 : La Taille de la tumeur au moment du diagnostic selon l'étude de Dent et al. (24) et notre étude	45
Tableau 18 : La taille de la tumeur selon l'étude de Gueys (18) et notre étude	45
Tableau 19 : La taille de la tumeur selon l'étude de Derkaoui et al (16) et notre étude	46
Tableau 20 : Le Type histologique dans les sous types du cancer du sein selon Gangi (36)	46

Tableau 21 : Le grade SBR selon l'étude de Zaky (38) et notre étude	47
Tableau 22 : Le grade SBR selon les différentes séries	47
Tableau 23 : L'envahissement vasculaire selon les différentes séries	48
Tableau 24 : Comparaison de l'envahissement ganglionnaire entre le.....	48
Tableau 25 : L'envahissement ganglionnaire selon Derkaoui et notre étude (14)	49
Tableau 26 : Caractéristiques clinico pathologique des sous- types du cancer du sein 43.	53
Tableau 27 : Pronostic des sous-types histologiques des tumeurs triple négatives (117)	75

ABREVIATIONS

ASCO	: American Society of Clinical Oncology
ATCD	: Antecedent
BL	: Basal like
BRCA1	: Breast Cancer genes 1
BRCA2	: Breast Cancer genes 2
CCI	: Carcinome canalaire Infiltrant
CD28	: Cluster of Differentiation 28
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CK7	: cytokérotin.
CLI	: Carcinome lobulaire infiltrant
CMT	: chimiothérapie
CTLA4	: Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4
EGFR	: Epidermal growth factor receptor.
ESR1	: Estrogène Réception 1
IHC	: Immuno-Histo-Chimie
P 53	: protéine 53
pCR	: Réponse Histologique Complète
PD1	: Programmed death 1
PD-L1	: Programmed death-ligand 1
TIL	: Tumor-infiltratin lymphocyte
TN	: triple négatif
TNBC	: Cancer du sein triple négatif

I. INTRODUCTION

Les cancers du sein présentent une hétérogénéité tumorale sur les plans clinique, histologique et moléculaire, expliquant la diversité des présentations, des réponses aux traitements, et du pronostic.

La première classification des tumeurs du sein suivant leur profil d'expression génique a été publiée en 2000 par Pérou et al (1). Les tumeurs du sein étaient classées en quatre catégories définies chacune par le niveau d'expression de groupes de gènes ou « clusters » et par leur pronostic.

Par ordre de pronostic du plus favorable au plus défavorable ont été décrits les phénotypes suivants : luminale A, luminale B, basal et HER2+. Les deux derniers profils (basal et HER2+) montraient une survie globale plus courte que les phénotypes luminaux A et B.

Les cancers du sein triple-négatifs (TN) se définissent par la négativité des récepteurs aux estrogènes (RO), à la progestérone (RP) et HER2 et ne représentant qu'une minorité des cancers du sein (10-15%).

Ce sous-type tumoral pose un problème réel de prise en charge thérapeutique vu leur non accessibilité au traitement ciblé comme l'hormonothérapie ou le trastuzumab.

L'objectif de ce travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques et biologiques du cancer du sein triple-négatif dans le but de dégager des facteurs histo-pronostiques et les comparer par rapport à ceux déjà décrits dans la littérature.

II. Matériel et méthodes

A. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective d'une série de 89 cas de cancer du sein triple négatif colligés au service d'oncologie médicale au centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès durant la période entre Janvier 2012 et Janvier 2015.

B. Objectifs

Il s'agit d'une étude descriptive et analytique ayant porté sur les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques, et évolutives des CSTN. Une étude portant sur les différentes caractéristiques cliniques, pathologiques, pronostiques et thérapeutiques a été réalisée.

C. Critères d'inclusion

Nous avons inclus toute patiente ayant

- Un Cancer invasif du sein confirmé histologiquement

Traitée au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

- IHC= RE=0% RP=0% HER2 négatif

D. Critères d'exclusion

- Sexe masculin.
- La présence de métastases à distance

E. Recueil des données

Les différents paramètres à l'étude sont issus des dossiers sources des patientes, soit à partir des dossiers papiers classés aux archives du service soit à partir des dossiers électroniques du système Hosix.net.

Une base de données Excel a été constituée (voir annexe 1) comportant :

Age, la durée d'évolution, le statut ménopausique, la taille de la tumeur, le profil moléculaire, Le statut ganglionnaire, l'envahissement vasculaire, le type histologique, le grade SBR le marqueur de prolifération Ki, le traitement reçu, le nombre des cures, l'évolution.

Dans un premier temps, nous avons procédé à un triage des dossiers pour ressortir ceux en rapport avec un cancer du sein triple négatif. Ensuite, nous avons sélectionné les dossiers des patientes non métastatique répondant à nos critères d'inclusion et d'exclusion. Une fiche d'exploitation a été dûment remplie pour chacune d'entre elles sur le logiciel Access (voir Annexe 2).

Dans un second temps, le logiciel Excel a été utilisé pour les analyses statistiques. Le traitement des données s'est fait en pourcentage, en moyenne ou en médiane. La classification de la tumeur s'est faite au moyen de la classification TNM 7ème édition de 2010. (voir Annexe 3)

1. Les données démographiques et cliniques

L'âge, le statut ménopausique, les antécédents personnels et familiaux de cancers du sein et/ou de l'ovaire, la localisation, la durée de l'évolution, le stade selon la classification TNM, et AJCC 2010 (voir Annexe 3).

2. Les caractéristiques anatomopathologiques

Le type histologique (le carcinome canalaire infiltrant (CCI), le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) ou autres), le grade de Scarf Bloom Richardson (SBR), la présence d'emboles vasculaires, l'expression du Ki 67, avec la définition de trois

catégories ; Ki 67 > 20 % considéré comme étant élevé, un Ki 67 inférieur à 10% est considéré très bas, et un Ki67 intermédiaire compris entre 10 et 20%. Le profil moléculaire : RH et HER2.

3. Les traitements reçus

Nous avons relevé les différents types de traitement reçus ainsi que la séquence thérapeutique selon laquelle ils étaient administrés. Ainsi nous avons identifié le type de protocole de la chimiothérapie, le nombre de cycles reçus, le timing de la chimiothérapie par rapport à chirurgie (néo-adjuvante, adjuvante), le type de chirurgie réalisé, la radiothérapie adjuvante.

4. L'évolution

_Nous avons étudié l'évolution des patientes par rapport à l'âge, le statut hormonal, la taille de la tumeur, le type histologique, le grade SBR, le Ki67 L'envahissement ganglionnaire et l'envahissement vasculaire.

F. Saisie et analyse des données

Dans un premier temps, une analyse descriptive des caractéristiques clinique histologique et immuno-histochimique du traitement et de l'évolution des patientes a été effectuée pour les variables quantitatives nous avons calculé la moyenne la médiane, les extrêmes et le pourcentage pour les variables qualitatives.

Ensuite une analyse univariée a été faite pour rechercher l'association entre le développement du cancer du sein triple négative et plusieurs variables explicatives potentielle à savoir : l'âge de survenue du cancer, la ménopause, l'envahissement ganglionnaire, les embolies vasculaires, la taille de la tumeur

Le type histologique, la classification SBR, le marqueur de prolifération Ki 67 le test était considéré comme significative quand p (degré de signification) était inférieure à 0,05.

III. RESULTAS

A. Données épidémiologiques

1. La fréquence du cancer du sein triple négatif non métastatique.

Dans notre étude 89 des cas de CSTN non métastatique ont été colligés au département d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès durant 4ans, soit 9% de l'ensemble des cancers du sein non métastatique traités dans notre institution durant la même période.

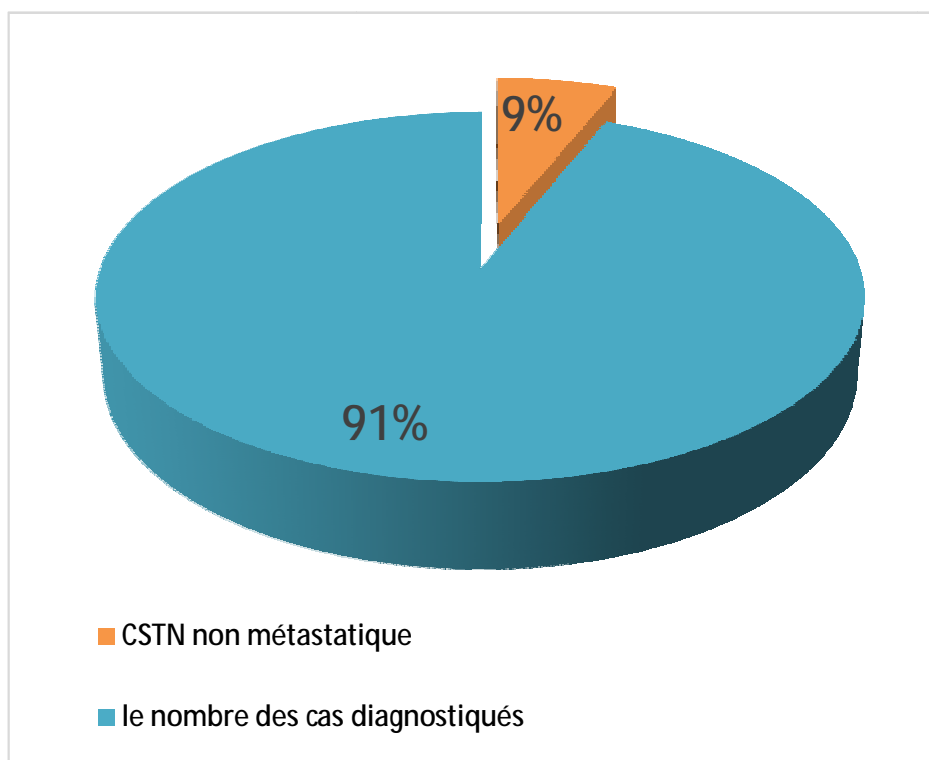


Figure 1:La fréquence du cancer du sein triple négative non métastatique par rapport à l'ensemble des cas non métastatique diagnostiqués.

2. Age

L'âge moyen dans notre étude est de 48 ans avec un écart-type de 11 ans et des extrêmes de 23 ans et de 80 ans.

La figure 2 montre la répartition des patientes selon la tranche d'âge.

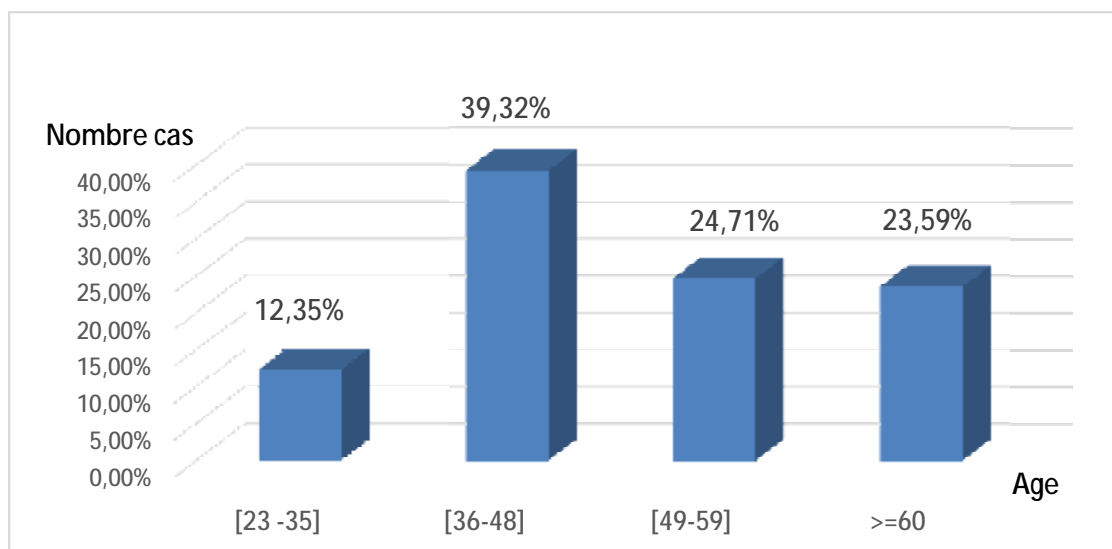


Figure 2 : Répartition des patientes selon la tranche d'âge.

Les patientes jeunes d'un âge inférieur ou égal à 35 ans représentent 16 cas soit 14,61% des cas.

3. Antécédents de cancer du sein

Dans notre étude 14 patientes avaient une histoire familiale de cancer du sein

- Chez 74 patientes on ne retrouve aucun antécédent familial de cancer du sein.
- Chez une patiente cet élément n'était pas précisé.

4. Le statut hormonal

Les patientes ménopausées représentent 52,81% (47 cas) et 47,19% (42cas) toujours en période d'activité génital.

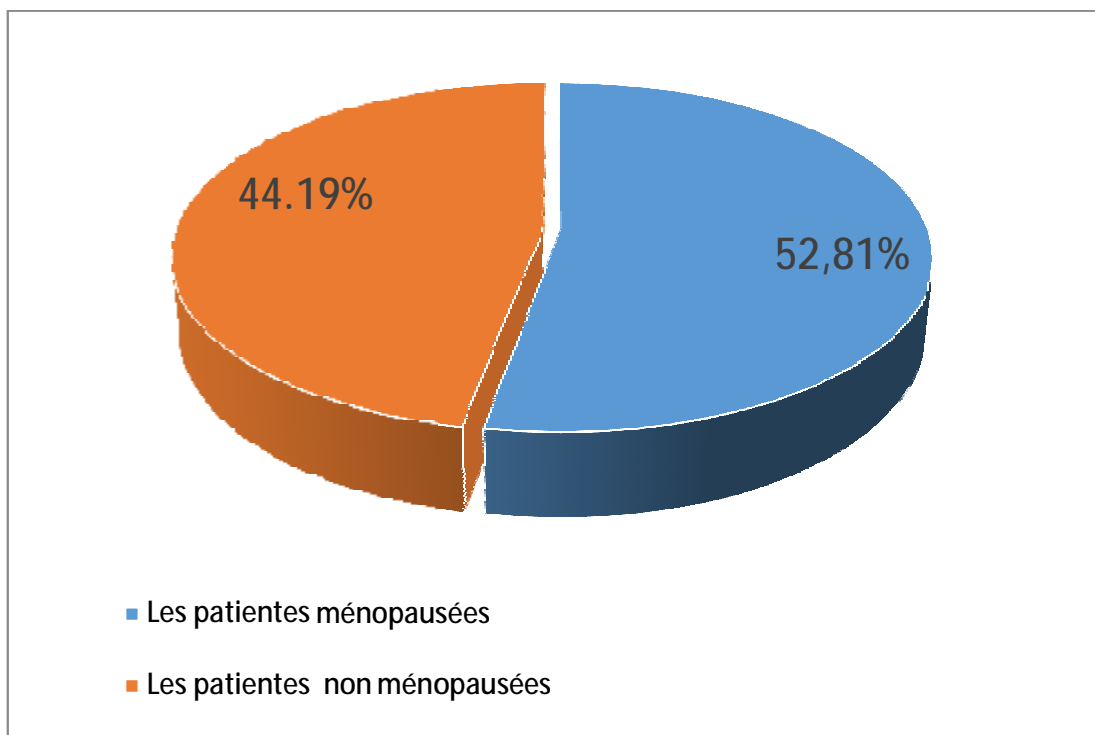


Figure 3 : Représentation graphique du statut hormonal

B. Aspects cliniques du cancer du sein

1. Circonstances de découverte du cancer

Le nodule a constitué le signe révélateur dans 81 cas, soit 91,02% en revanche L'imagerie n'a permis la découverte du cancer que dans un cas et la méthode utilisée pour cette patiente a été la mammographie. Les autres signes qui ont permis le diagnostic sont :

- Mastodynie dans 2 cas
- Mastite : dans 3 cas.
- Adénopathies axillaires : dans 1 cas.
- Peau d'orange : dans 1 cas.

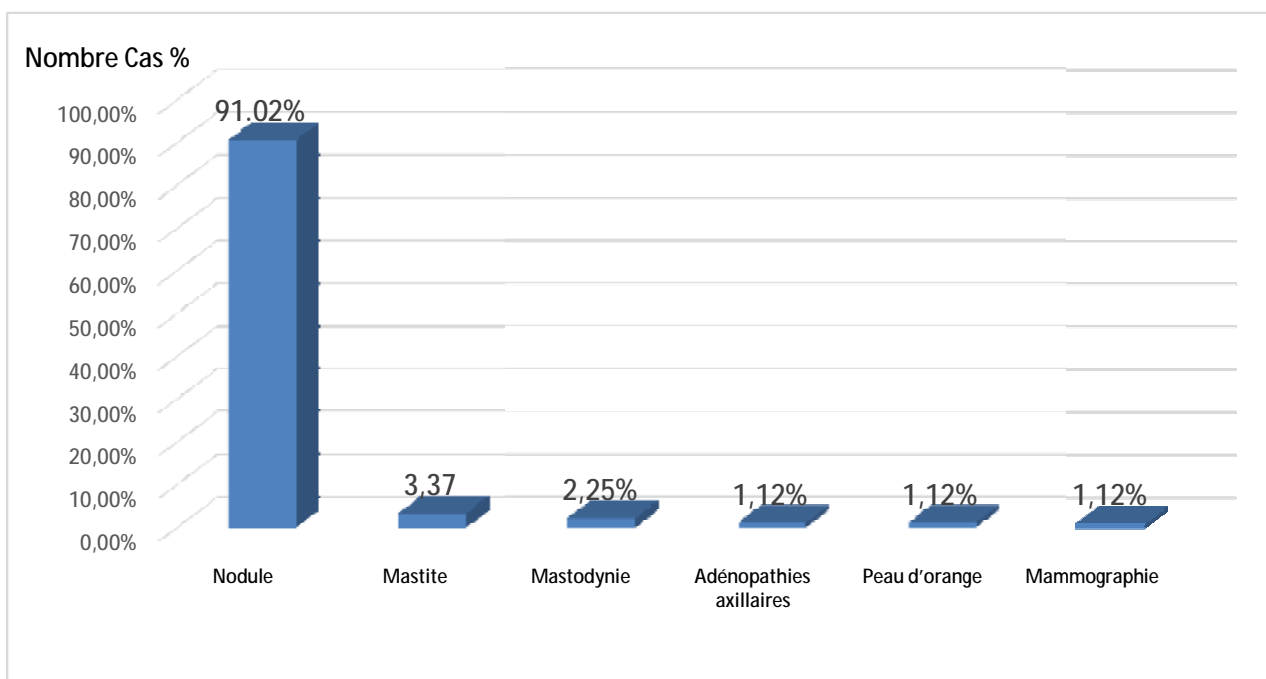


Figure 4 : Représentation des circonstances de découverte du cancer

2. Durée d'évolution du cancer

La durée d'évolution du cancer est disponible pour 84 femmes. Le délai moyen d'évolution est 5 mois avec un écart-type de 9 mois et des extrêmes d'un mois et de 3ans. Les résultats sont représentés dans la figure 5.

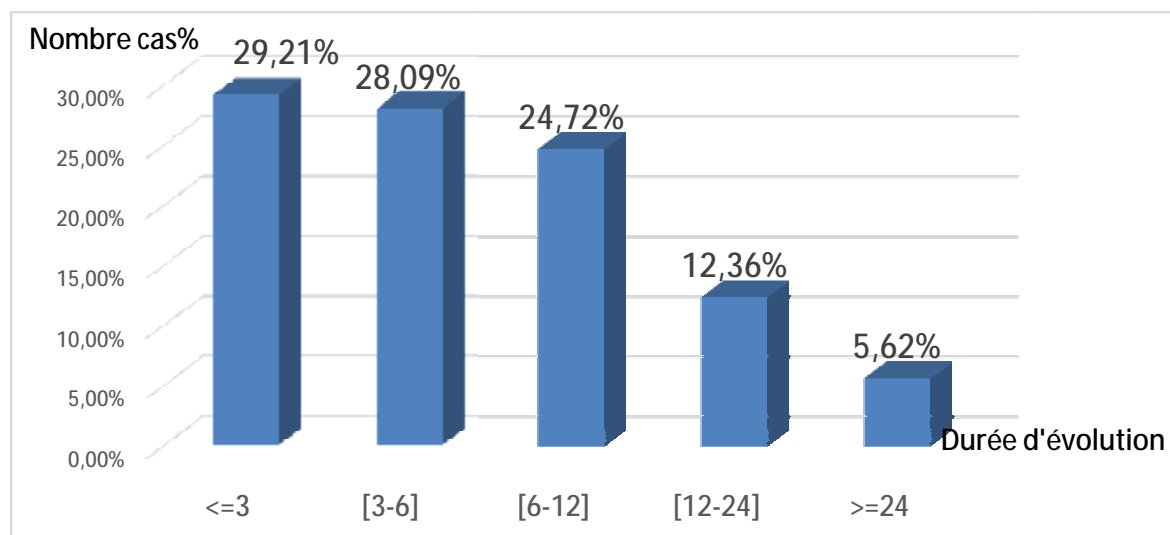


Figure 5 : Répartition du délai d'évolution du cancer du sein.

C. Examen anatomopathologique

1. Taille de la tumeur

La taille de la tumeur a varié dans notre étude entre 1cm et 14 ,5cm. La taille moyenne était de 4 ,41 cm avec un écart-type de 2,48 cm. La figure 6 présente les résultats obtenus.

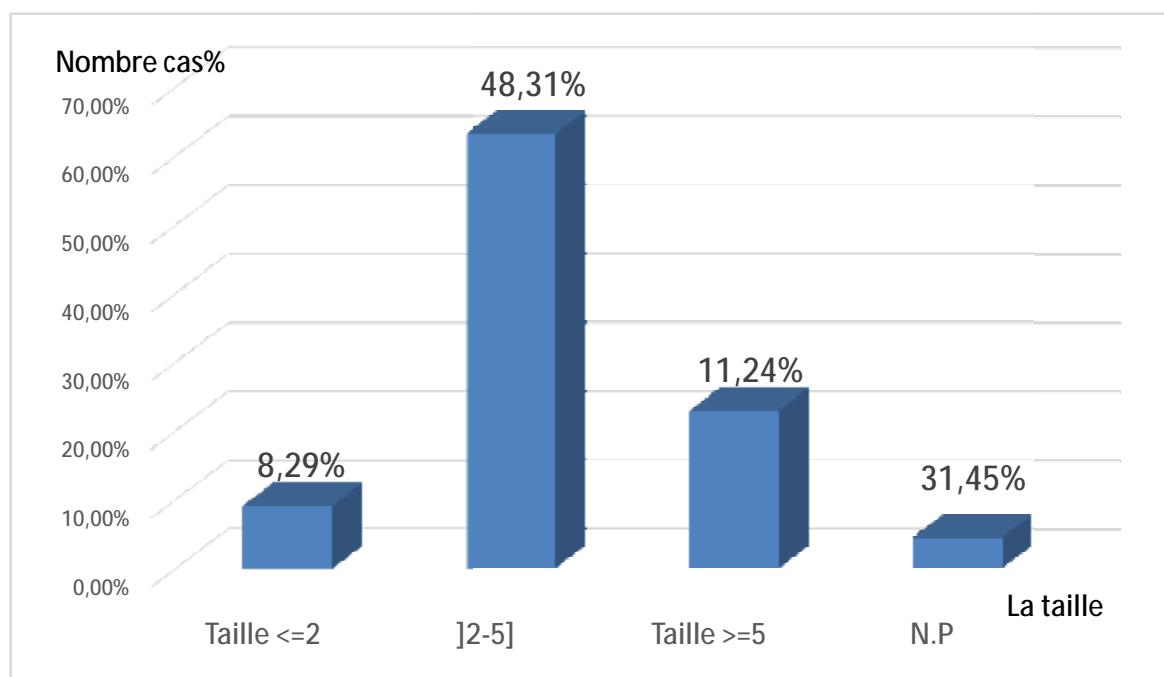


Figure 6 : Répartition de la taille de la tumeur.

2. Type histologique

Sur le plan histologique le carcinome canalaire infiltrant était prédominant représentant 91,01% soit (81 patientes), le carcinome lobulaire infiltrant ne représentait que 1,12% (une seule patiente).

Le reste des tumeurs (7,89% soit 7 patientes) étaient représentées par 3 cas d'un carcinome médullaire et 3 d'un carcinome métaphasique de type sarcomatoïde et un cas de carcinome peu différencié.

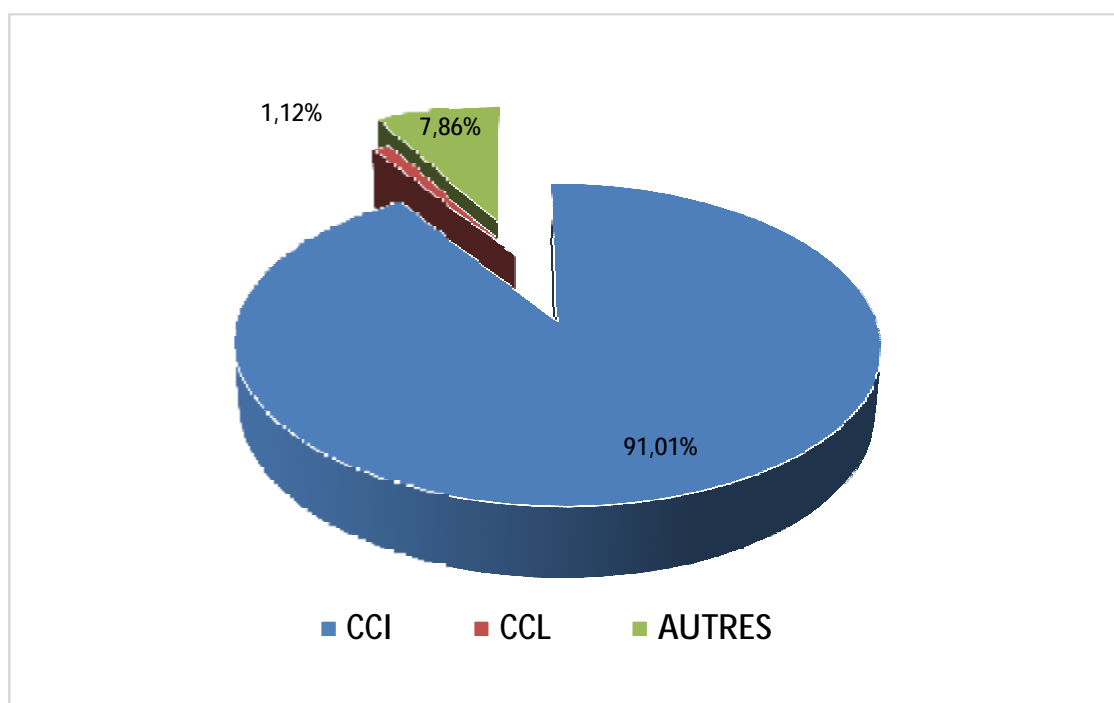


Figure 7 : représentation graphique des types histologique

3. Grade S.B.R

Dans notre série le grade SBR est précisé chez 85 cas

- Les tumeurs grade I représentaient seulement 6,74% soit 6 cas.
- Les tumeurs grades II représentaient 30,33% soit 27 patientes.
- Les tumeurs grade III représentaient 58,42% soit 52 patientes.
- Pour 4 patientes cet élément n'était pas précisé

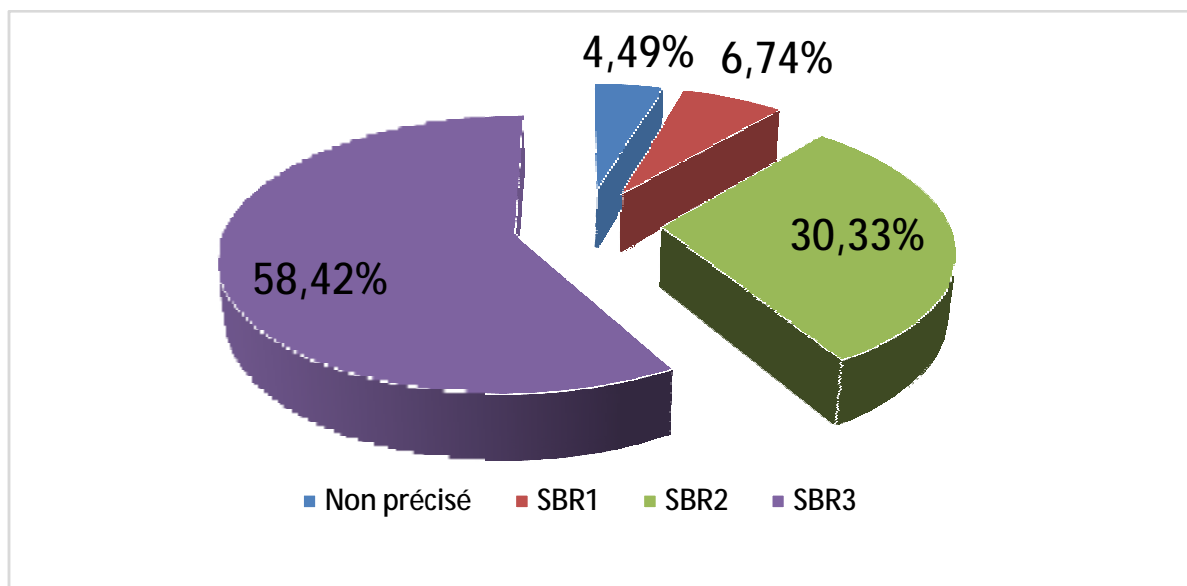


Figure 8 : Représentation graphique du grade SBR.

4. Le marqueur de prolifération Ki67

Dans notre série, l'expression du marqueur de prolifération Ki67 a été effectuée chez 55 cas seulement.

- Les tumeurs avaient un index de prolifération élevé > 20% représentent 10,11% soit 9 cas
- La proportion de tumeurs à index de prolifération faible (Ki 67 <10%) représente 7,86% soit 7 cas.
- Les tumeurs avec index de prolifération intermédiaire (Ki67 entre 10 – 20%) représentent 43,82% soit 39 cas.

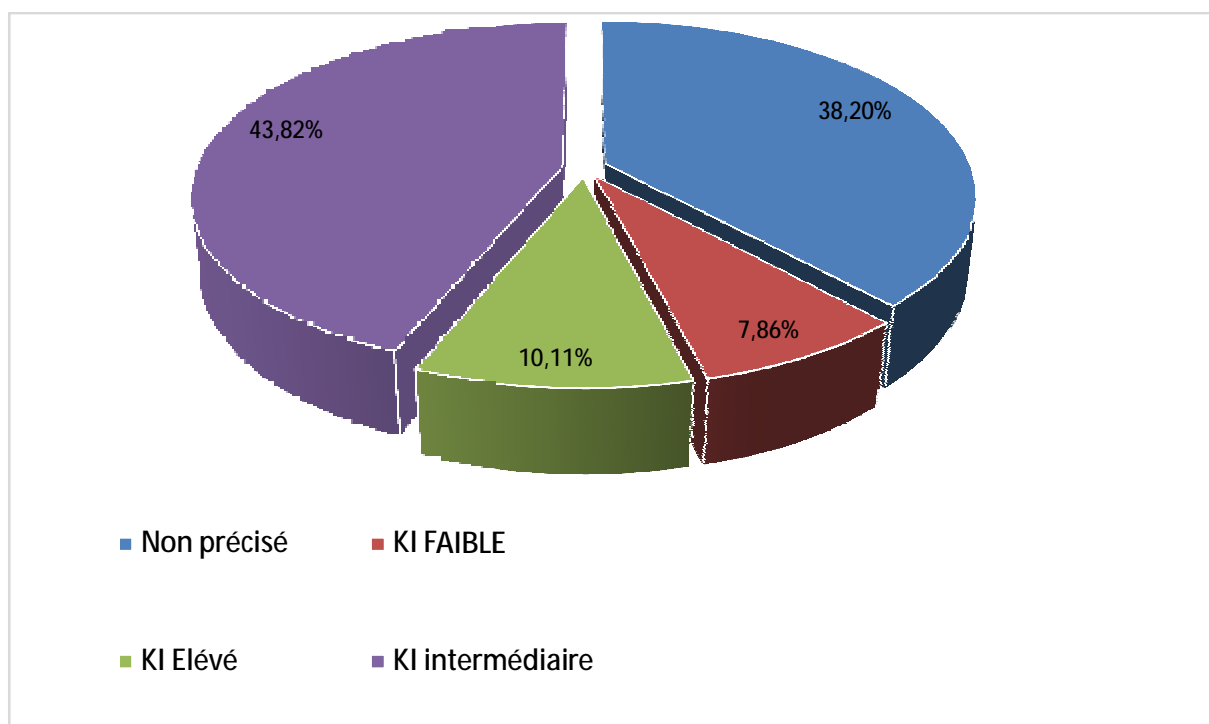


Figure 9 : Représentation graphique du marqueur de prolifération.

5. Emboles vasculaires

Les emboles vasculaires péri-tumoraux étaient présent dans 24,4% des cas soit 21 cas, et chez 42 patientes ont ne retrouvait pas d'emboles.

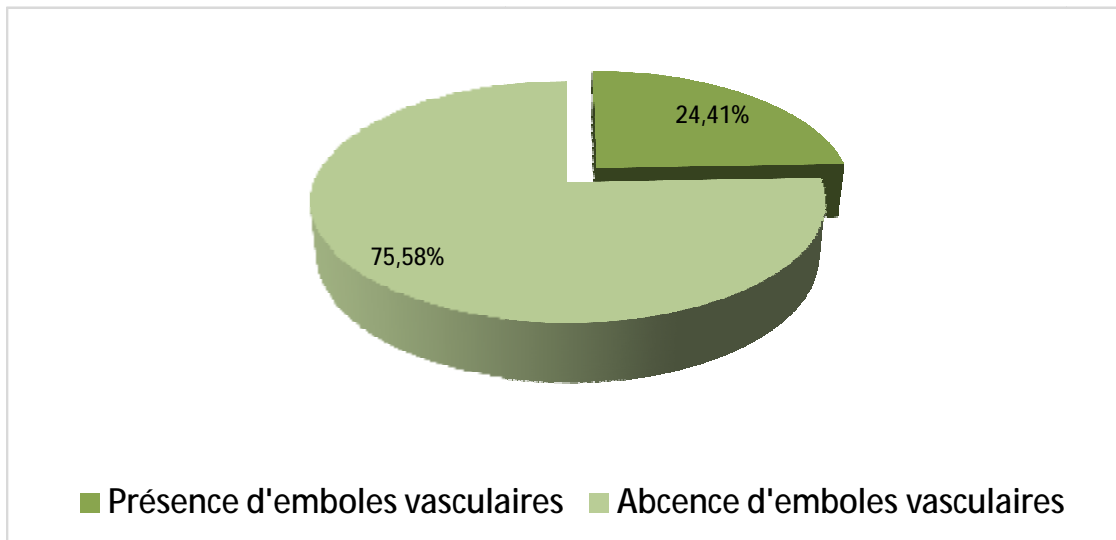


Figure 10 : Représentation graphique d’envahissement vasculaire.

6. Envahissement ganglionnaire

L’envahissement ganglionnaire a été retrouve histologiquement chez 56 patientes (soit 62,3%) sur la pièce chirurgicale.

Dans 34 patientes (soit 37,7%) il n’y avait pas d’envahissement ganglionnaire.

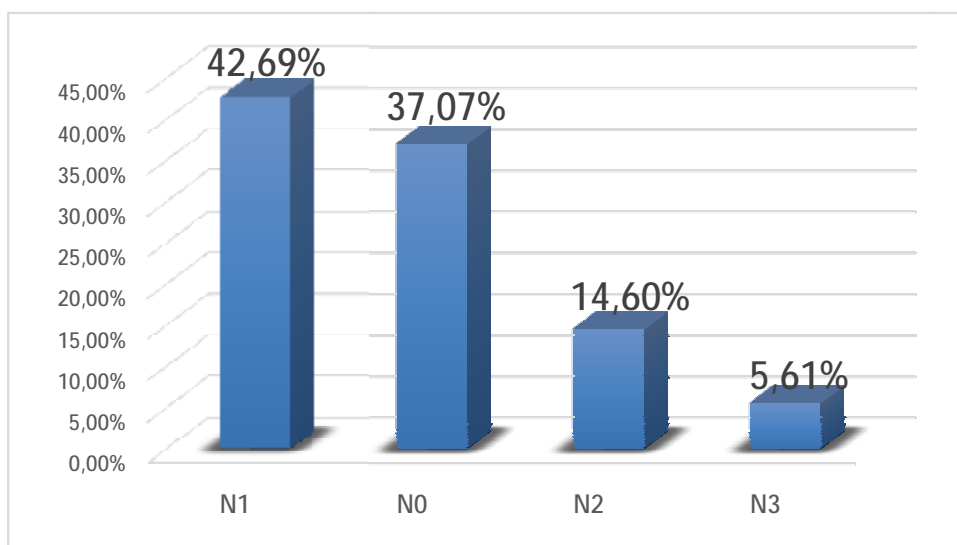


Figure 11 : Répartition d’envahissement ganglionnaire

D. Bilan d'extension

1. Examen clinique

Le bilan d'extension est avant tout clinique. Il permet d'établir une stadification selon la classification c TNM (voir Annexes1). L'examen clinique inclut un examen détaillé des deux seins. Il permet d'apprécier les caractéristiques de la tumeur (caractère palpable ou non, taille, topographie, mobilité et examen du revêtement cutané, du mamelon et de l'aréole) et de préciser l'extension pariétale de celle-ci. L'examen clinique inclut aussi l'examen des aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires, ainsi que la recherche de signes d'appel pouvant évoquer une évolution métastatique (125).

2. Examens d'imagerie

La mammographie bilatérale est l'examen de référence des lésions du sein. Celle-ci est associée à une échographie mammaire bilatérale comprenant l'examen des aires axillaires et sus-claviculaires compte tenu de la forte prévalence des métastases asymptomatiques au diagnostic chez les patientes atteintes de CSTN, il est recommandé de réaliser un bilan d'extension systématique même en l'absence de point d'appel clinique. En effet, ESO-ESMO international consensus guidelines (ABC2) recommande la réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien et une scintigraphie osseuse (26).

Dans notre série, le bilan d'extension a été réalisé chez les patientes comme suivant :

- Une radiographie thoracique chez 91 % soit 81 patientes
- Une échographie abdominale chez 80,8 % soit 72 patientes
- Une scintigraphie osseuse 75,2% soit 67 patientes
- Une TDM Thoraco-abdomino-pelvienne chez 71,9% soit 64 patiente

E. Classification TNM

Dans cette étude :

- Les tumeurs classées en T1 représentaient 8,99% soit 8 patientes.
- Les tumeurs classées en T2 représentaient 48,31% soit 43 patientes.
- La classe T3 représente 11,41% soit 10 patientes.
- La classe T4 représente 31,46% soit 28 patientes.

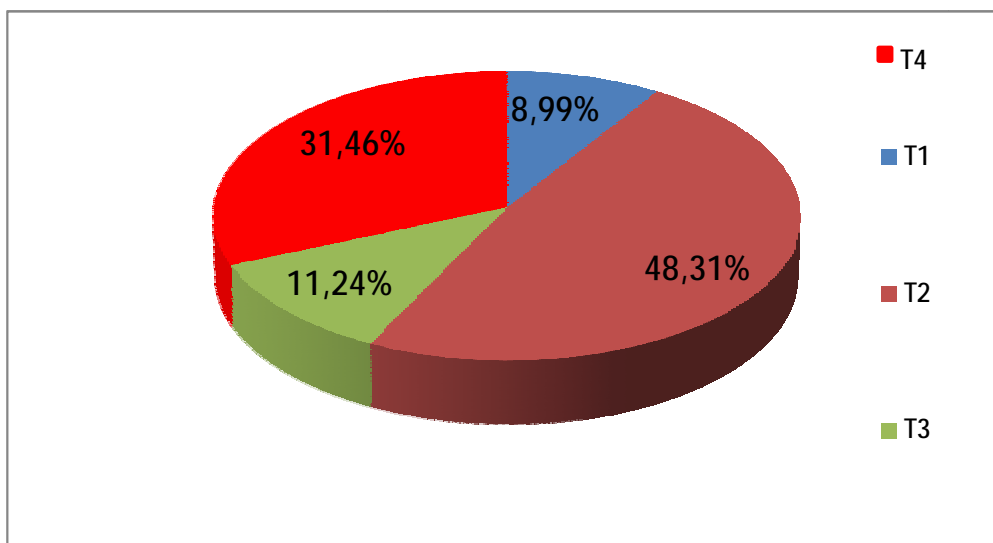


Figure 12 : Répartition de la taille tumorale selon la classification TNM

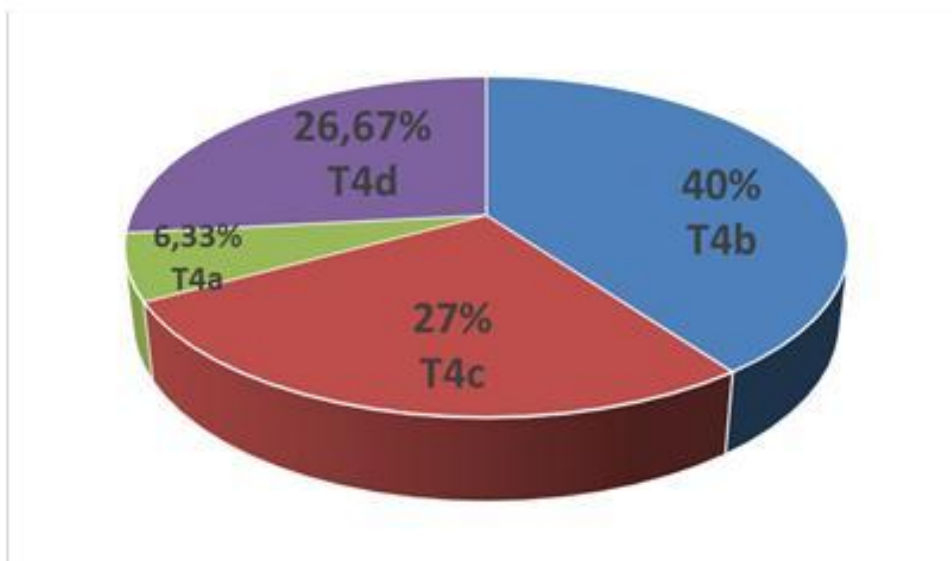


Figure 13 : Répartition des patientes selon le stade de T4

F. Traitement

1. Traitement chirurgical

Dans notre série, 78,65% des patientes (70 cas) ont subi une intervention chirurgicale radicale, La chirurgie dans la totalité des cas consistait en une mastectomie selon la technique de Patey suivie d'un curage axillaire.

Le traitement conservateur d'emblée est effectué chez 11,23% des patientes (10 cas).

Après la chimiothérapie néo adjuvante 10,11% des patientes (9 cas) qui ne répondaient pas n'ont subi aucun traitement chirurgical, 3 patientes sont adressées à la radiothérapie et 6 patientes ont passé à une chimiothérapie 2ème ligne .

Tableau 1 : Répartition des patientes en fonction du traitement chirurgical

	Nombre des patientes	Le pourcentage (%)
Traitement radical	70	78.65
Traitement conservateur	10	11.23
Pas de traitement chirurgical	9	10.11

2. Chimiothérapie

a) Chimiothérapie adjuvante

Dans notre étude 60.6% (54 cas) ont reçu une chimiothérapie séquentielle adjuvante type Anthracyclines suivie de taxanes avec un total de 6 cures.

Le tableau suivant montre la répartition des patientes qui ont reçu une chimiothérapie adjuvante en fonction de la taille tumorale.

Tableau 2 : Répartition des patientes qui ont reçu une CMT adjuvante en fonction de la taille tumorale

	T1	T2	T3	T4
CMT adjuvante (%)	19.7	59.2	12.9	8.2

b) Chimiothérapie néo adjuvante

Dans notre série 39,4% (35 cas) ont reçu une chimiothérapie néo adjuvante après un examen sénologique post-chimiothérapie, les patientes ont été proposées pour une mastectomie totale + curage ganglionnaire si réponse clinique (76,7% des cas).

Le tableau suivant montre la répartition des patientes qui ont reçu une chimiothérapie néo adjuvante en fonction de la taille tumorale.

Tableau 3 : Répartition des patientes qui ont reçu une CMT néo adjuvante en fonction de la taille tumorale.

	T1	T2	T3	T4
CMT néo adjuvante (%)	0	9,1	41,3	49.6

3. La radiothérapie

Une radiothérapie externe adjuvante à la dose de 42Gray en 16 séances (2,8 Gray par séance) a été délivrée chez 85,2% des cas traités (soit 75 patientes).

G. Evolution

L'information sur l'évolution est précisée pour 86.52% des patientes.

L'évolution du cancer du sein chez les patientes de notre étude était comme suit :

- Un bon contrôle a été trouvé chez 66.24% des patientes avec un délai de suivi médian de 25 mois.
- La récurrence locale du cancer n'a pas été notée dans aucun cas.
- La rechute métastatique a marqué l'évolution du cancer dans 34,03% des cas.

Au total, 66,24% femmes ont eu un bon contrôle et 33,76% ont eu une évolution défavorable.

L'évolution est détaillée dans la figure 14 ci-dessous.

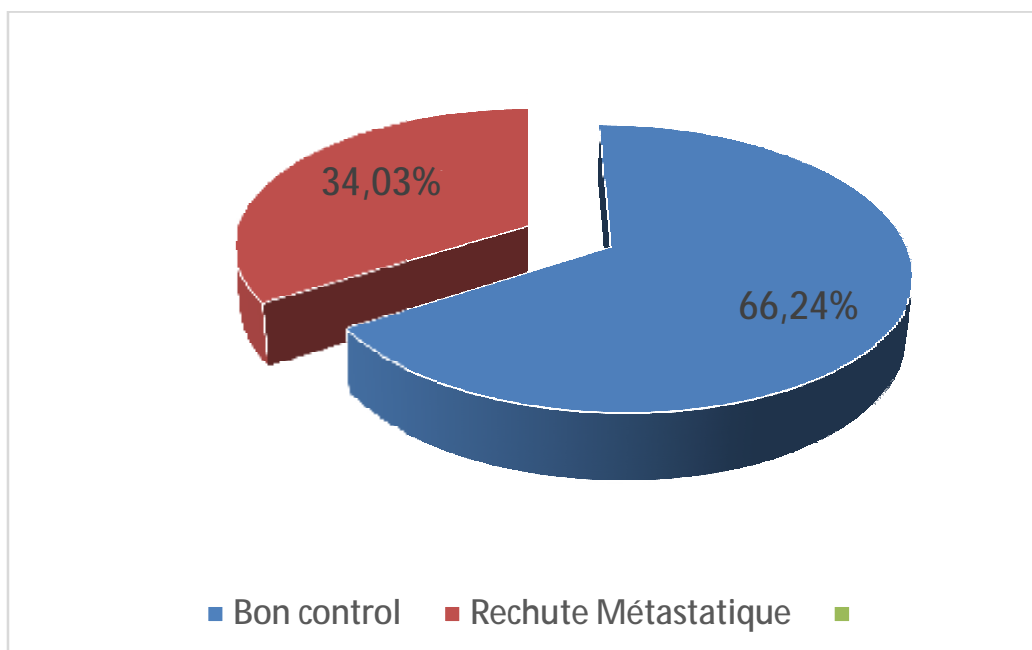


Figure 14 : Evolution du CSTN dans notre série

Les sites les plus concernée par les métastases à distance sont l'os (30% des cas), poumon (25% des cas) et le cerveau (25%), Les métastases hépatiques représentaient 15% des cas et les métastases cutanées 5%.

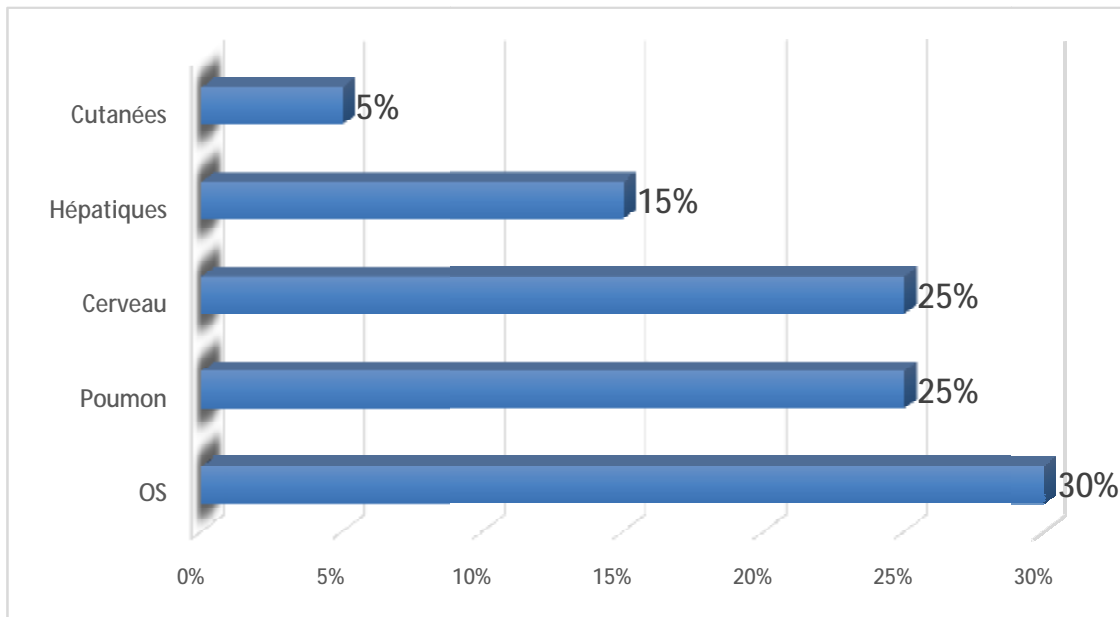


Figure 15 : Les sites métastatiques du CSTN

1. Evolution selon l'âge

Dans notre étude, l'évolution du cancer était légèrement plus

Favorable pour les patientes <48 ans. Cette évolution est détaillée dans le tableau suivant :

Tableau 4 : Evolution en fonction d'âge

Age de survenue de cancer	Bon Contrôle (%)	Evolution Défavorable (%)
[23- 35]	30%	70%
[36 - 48]	93,3%	6,25%
[49 - 59]	63,1%	36,8%
>=60	40,6%	58,3%

2. Evolution selon le statut hormonal

Dans notre étude nous avons 73,7% des patientes non ménopausiques avaient un bon contrôle versus 58,9% chez les ménopausique

Cette évolution est détaillée dans le tableau 5.

Tableau 5 : Evolution en fonction du statut hormonal

Ménopause	Bon contrôle	Evolution Défavorable
Oui (%)	58,9%	41,1%

3. Evolution selon la taille de la tumeur

La taille tumorale était un critère d'évolution dans notre étude Les tumeurs avec une taille ≤ 2 cm avaient un bon contrôle.

Tableau 6 : Evolution en fonction de la taille tumorale

Taille de la tumeur	Bon contrôle (%)	Evolution Défavorable (%)
≤ 2	100	0
]2-5[74,5	25,5
≥ 5	45	55

4. Evolution selon le type histologique

L'évolution est plus favorable dans les autres types histologique puisqu'un bon contrôle a été obtenu chez toutes les patientes par rapport le type canalaire infiltrant.

Le Tableau 7 détaille l'évolution selon le type histologique

Le type histologique	Bon contrôle (%)	Evolution Défavorable(%)
CCI	86	14
NON CCI	100	0

5. Evolution selon le grade SBR

Le grade S.B.R III est marqué par une évolution défavorable dans 64% des cas

- Versus 33,4% de grade II et 14,3% de grade I

Cette variation de l'évolution en fonction du grade SBR est représentée en détails dans Le tableau 8.

Tableau 7 : Evolution selon le grade SBR

Le Grade SBR	Bon contrôle	Evolution Défavorable
SBR1 (%)	85,7	14,3
SBR2 (%)	66 ,6	33,4
SBR3 (%)	35,6	64 ,4

6. Evolution selon l'index de prolifération ki67

Un bon contrôle est marqué chez 60 % des cas avec Ki faible avec une évolution défavorable chez 68,5% avec un Ki élevé

L'évolution en fonction du marqueur de prolifération est représentée en détails dans le tableau suivant :

Tableau 8 : L'évolution en fonction de Ki67

Le marqueur de prolifération Ki67	Bon contrôle	Evolution Défavorable
Faible (%)	60	40
Intermédiaire (%)	60,6	33,4
Elevé (%)	31,4	68,5%

7. Evolution selon l'envahissement ganglionnaire

En présence d'envahissement ganglionnaire l'évolution a été défavorable dans 52% des cas, en revanche un bon contrôle est trouvé chez 77,8% des patientes qui n'avaient pas un envahissement ganglionnaire.

Le tableau 7 comporte les résultats obtenus de l'évolution selon l'état de l'envahissement ganglionnaire.

Tableau 9 : L'évolution selon l'envahissement ganglionnaire

Le statut ganglionnaire	Bon contrôle	Evolution Défavorable
N- (%)	77,8	22,2
N+ (%)	52	48

8. Evolution selon l'envahissement vasculaire

En présence d'embole, l'évolution a été défavorable dans 41,2% des cas versus 32,1% en absence d'emboles.

Cependant, en l'absence d'embole, un bon contrôle a été obtenu chez plus que la moitié des patientes.

Le tableau 11 détaille les résultats obtenus.

Tableau 10 : Evolution selon envahissement vasculaire

Envahissement vasculaire	Bon contrôle	Evolution Défavorable
Présence d'emboles (%)	58,8	41,2
Absence d'emboles (%)	67,9	32,1

9. Evolution selon le type de la chimiothérapie

Un bon contrôle est obtenu chez 79,5% des patientes qui ont reçu une chimiothérapie adjuvante par contre une évolution défavorable se trouvait chez 56,2% des patiente qui ont reçu une chimiothérapie néo adjuvante.

Tableau 11 : Evolution selon le type de la chimiothérapie

Le type de la chimiothérapie	Bon contrôle	Evolution Défavorable
CMT adjuvante (%)	79,5	20,5
CMT néo adjuvante (%)	43,75	56,2

H. Toxicité

La toxicité hématologique est le principal effet direct 47 ,1 % (42cas) de la toxicité de la chimiothérapie observée dans notre étude, Ainsi qu'une toxicité digestive est rapportée dans 23,5% des cas (21 patiente) ; les autres séquelles sont représentées selon la figure 16 :

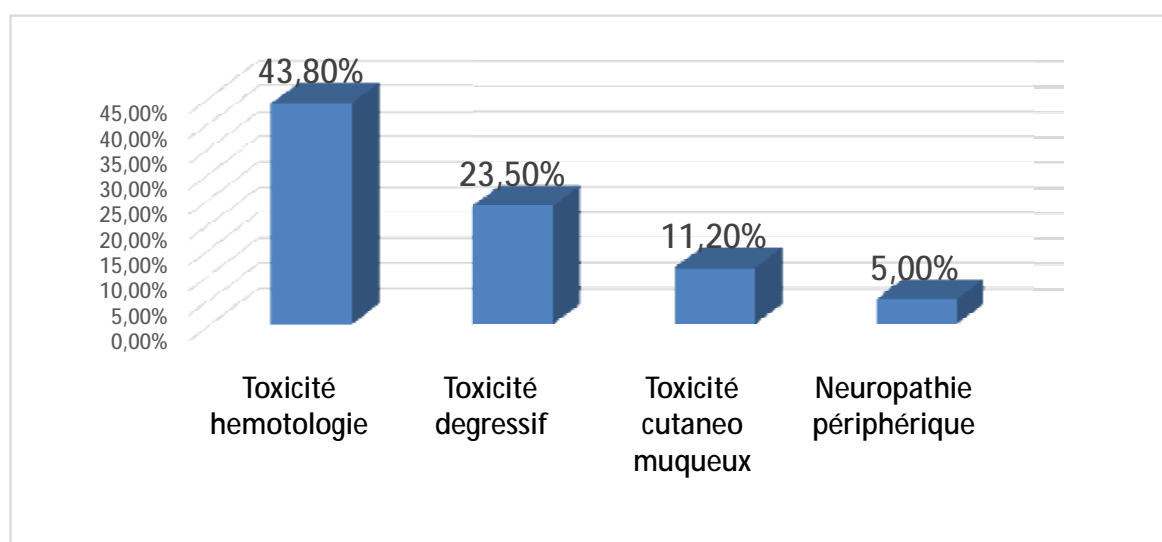


Figure 16 : Les types de Toxicité.

1. Toxicité hématologique

➤ Anémie

La survenue de l’anémie a été marquée chez 10 cas (9%).

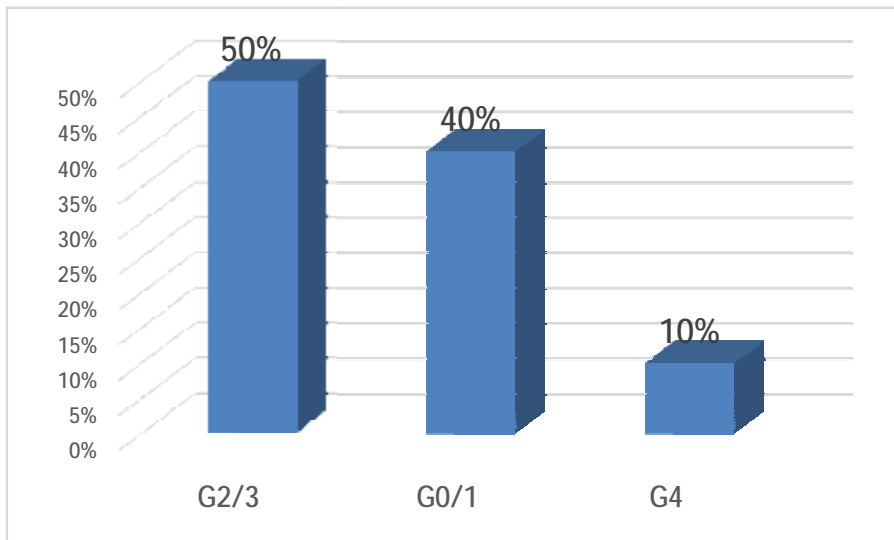


Figure 17 : Répartition des patientes selon le grade de l’anémie

➤ Neutropénie

La neutropénie a été notée dans 27 cas (30,34 %) dont 5 cas soit (5,7%) avaient présenté une neutropénie fébrile.

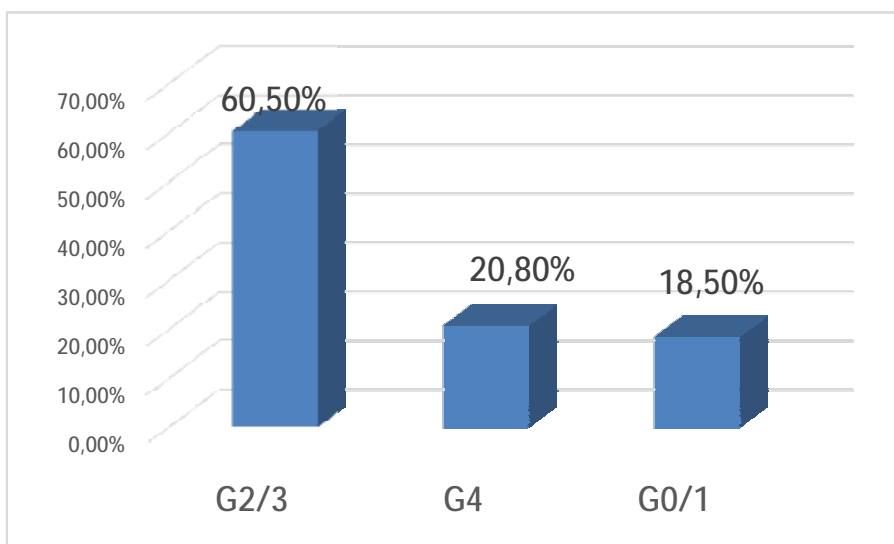


Figure 18 : Répartition des patientes selon le grade de la neutropénie

➤ **Thrombopénie :**

La survenue de la thrombopénie a été notée chez 5 cas (5,6%).

2. Toxicités digestives

Nausée et vomissement Ils ont été noté dans 15 cas (14%).

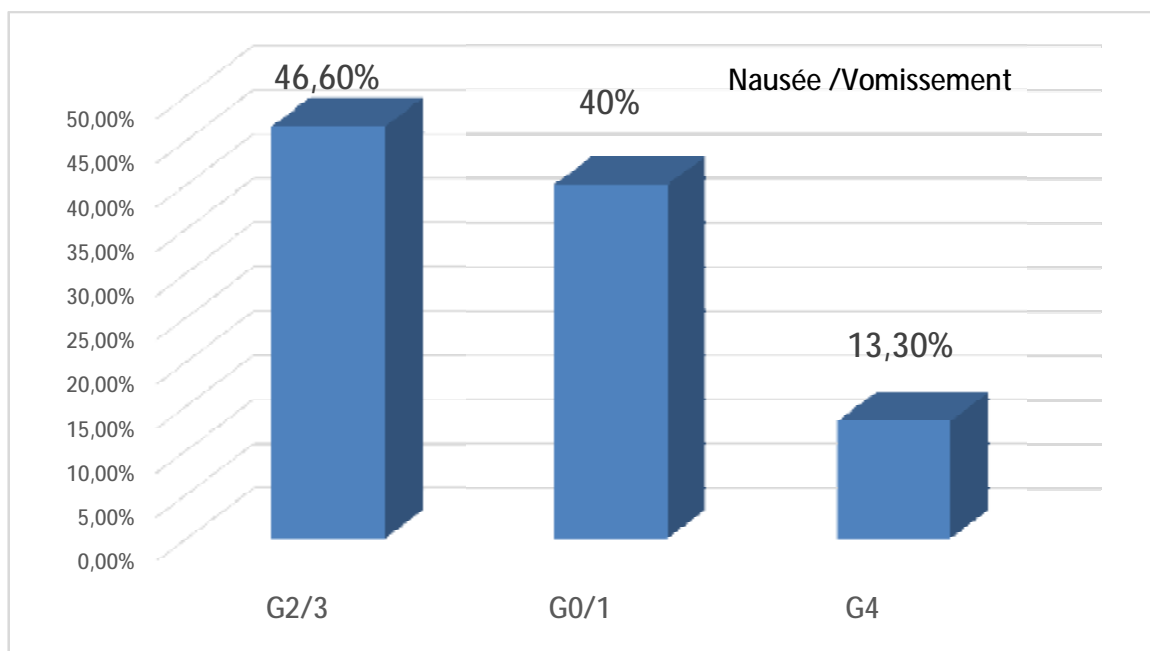


Figure 19 : Répartition des patientes selon le grade de nausée/vomissement

- 6 cas soit 3,3% avaient présenté une diarrhée.

3. Toxicité cutanéomuqueuse

- Une mucite est présente chez 5 patientes soit 5,7%.
- Toxidermie chez une patiente.
- Sd main pied chez 4 patientes.

4. toxicité neurologique

- 5% des patientes ont présenté une neuropathie périphérique

IV. Discussion

A. Epidémiologie des CSTN

1. L'incidence

Le cancer du sein « triple négatif » représente 10 à 17 % des cancers du sein (12). Ce pourcentage dépend du seuil de positivité des récepteurs hormonaux et de la technique de détection de HER-2. (13)

La fréquence de CSTN retrouvée dans notre série 9% est inférieure aux chiffres rapportés dans d'autres séries nationales et internationales publiées :

Au Maroc d'après la série de Derkaoui et al (14) l'incidence du cancer du sein TN représente 17,6% et un taux de 17,5-% est rapporté par AKASBI et al. (15) et selon la série de Rais et al (16) le CSTN représente 16,5%.

Comparativement aux autres pays du Maghreb, l'étude faite par Bekkouch et al (17) à propos de 30 cas de CSTN dans l'Ouest-Algérien montre une incidence de 25%.

L'incidence du CSTN à Dakar représente 33,8% selon l'étude de Gueys et al (18) alors que chez les patientes européennes les TN représente 12 à 18 % (19.20).

Tableau 12 : L'incidence de cancer du sein selon les différentes séries

La Série	Série de Derkaoui (14)	Série de AKESSBI (15)	Série de Rais (16)	Série de BekKouch (17)	Série de Gueys (18)	Série Europe en (19-20)	Notre série
L'incidence	17,6%	17,5%	16,5%	25%	33,8%	12% à 18%	9%

2. Age

Au niveau marocain et selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca (21), la moyenne d'âge du cancer du sein est 49,5 ans avec une préférence pour la tranche d'âge 40-49ans.

Dans le cas du cancer du sein triple négatif on note un rajeunissement de la population concernée puisqu'il touche spécifiquement les jeunes femmes de moins de 50 ans. (22)

Dans l'étude de Leonel et al. (23) l'âge médian était de 48 ans sur une série de 1711cas.

Dans le travail de Dent et a (24), l'âge médian de survenue du cancer a été de 53 ans dans le sous-type triple négatif, largement inférieur à l'âge médian de 57,7 ans dans les autres sous-types de cancers. L'étude a conclu que la probabilité d'avoir un cancer triple négatif augmente avec l'âge jeune.

Dans le travail de Derkaoui et al (14). Concernant des patientes marocaines, l'âge médian est 47 ans.

Pour notre étude la moyenne d'âge au moment du diagnostic était de 48 ans conformément aux données de la littérature.

Tableau 13 : L'âge médian du CSTN selon les différentes séries

L'étude	L'étude de Derkaoui (14)	L'étude de Dent et all (24)	L'étude de Leonel et al (23)	Notre étude
L'âge médian	47 ans	53 ans	48 ans	48 ans

3. Antécédents de cancer du sein

Un antécédent matri ou patrilineaire du cancer du sein augmente le risque ultérieur de développer un cancer du sein. Le risque est d'autant plus important que l'antécédent familial soit apparu jeune, qu'il est bilatéral ou qu'il s'est déclaré chez une parente de 1er degré (sœur, mère, fille), ce qui augmente le risque de développer un cancer du sein de 2 à 3fois (25).

En revanche, les données du travail publiées par Dolle et al. (26) démontrent que la présence d'antécédents familiaux de cancer du sein ne modifie pas l'incidence de survenue du cancer triple négatif qui est presque identique à celle des autres types de cancer.

Dans l'étude de Darkaoui (14) on trouve l'antécédent familial de cancer de sein chez 24,4% patientes.

Dans notre étude 14 cas soit (15,7%) patientes avaient un antécédent familial de cancer du sein.

4. Mutation de BRCA1 et tumeurs BL/TN

Les formes héréditaires de cancer du sein, qui représentent environ 5 à 10% de tous les cas de cancer du sein, impliquent principalement les mutations des gènes BRCA1 ou BRCA2. Les femmes porteuses du gène mutant BRCA1 ou BRCA2 présentent un risque de développer un cancer du sein de 80 %. Les cancers mammaires liés à des mutations de BRCA1 semblent partager de nombreuses caractéristiques morphologiques, immunohistochimiques et moléculaires avec les cancers de phénotype basal (27, 28). Ils sont souvent de haut grade, peu différenciés, avec un index mitotique élevé et un important pléomorphisme nucléaire. Ils n'expriment classiquement pas les récepteurs hormonaux et ne surexpriment pas la protéine HER2.

Lakhani et al. (29) ont également montré une expression fréquente des cytokératines basales dans ce type de cancer. Dans une série de 182 tumeurs développées dans un contexte de mutation de BRCA1 comparées à des tumeurs survenant en dehors de ce contexte, la CK5/6 est exprimée dans 58% des cas contre 7%, la CK14 dans 61% contre 12% et la CK17 dans 53% contre 10%. HER1 est également plus souvent exprimé : 67% versus 21%.

En comparant le profil moléculaire de 20 cas de carcinomes liés à de mutations de BRCA1 à celui de cancers de phénotype basal, Sorlie et al. (30) ont même retrouvé des similitudes moléculaires.

Dans notre série on n'avait pas de données.

B. Caractéristiques cliniques

1. Symptômes cliniques

Dans la majorité des cas, le cancer du sein est diagnostiqué par la découverte de la patiente elle-même d'un nodule du sein. Le cancer peut aussi se manifester par un écoulement mamelonnaire, une mastodynie, une déformation et/ou augmentation du volume du sein, une rétraction du mamelon ou une rougeur au niveau du sein.

Le CSTN est le plus souvent découvert suite à une autopalpation par la patiente d'un nodule d'après la série réalisée par Soomro et al. (31)

Notre série rejoint ces données de littérature, puisque l'autopalpation d'un nodule a été le mode de découverte dans 91,02% des cas.

2. Imagerie médicale

a) Mammographie

Selon l'étude de yang et al (32) le cancer du sein « triple négatif » se présente, à la mammographie sous la forme d'une masse circonscrite sans microcalcifications et spéculations caractéristiques du cancer du sein classique. Cette particularité évoque un cancer agressif, à prolifération majeure sans carcinome canalaire in situ associé (figure)

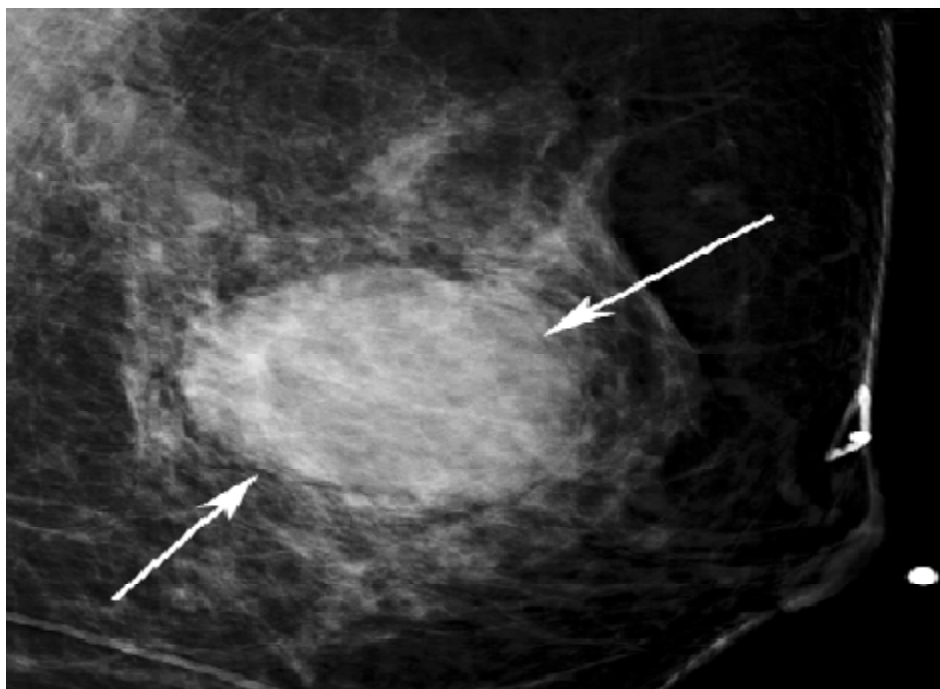


Figure 20 : Cliché mammographique cranio-caudal d'un TNBC qui se présente sous forme d'une masse ronde (flèches) à limites circonscrites

L'étude de Krizmanich-Conniffet al (33) a permis de dégager les principales caractéristiques mammographiques du CSTN comme le démontre le tableau ci-dessous.

Tableau 14 : Les caractéristiques mammographique des patientes avec TNBC (33).

Les caractéristiques mammographique		Le pourcentage des patientes avec CSTN
Masse sans calcification		58%
Masse avec calcification		29%
Masse	Microlobulaire	5 %
	Spéculaire	21 %
	Opaque	19 %
	Circonscrit	8 %
	Indéterminé	47%
Les contours	Rond	14%
	Ovale	17 %
	Lobulaire	20%
	Irrégulière	49%

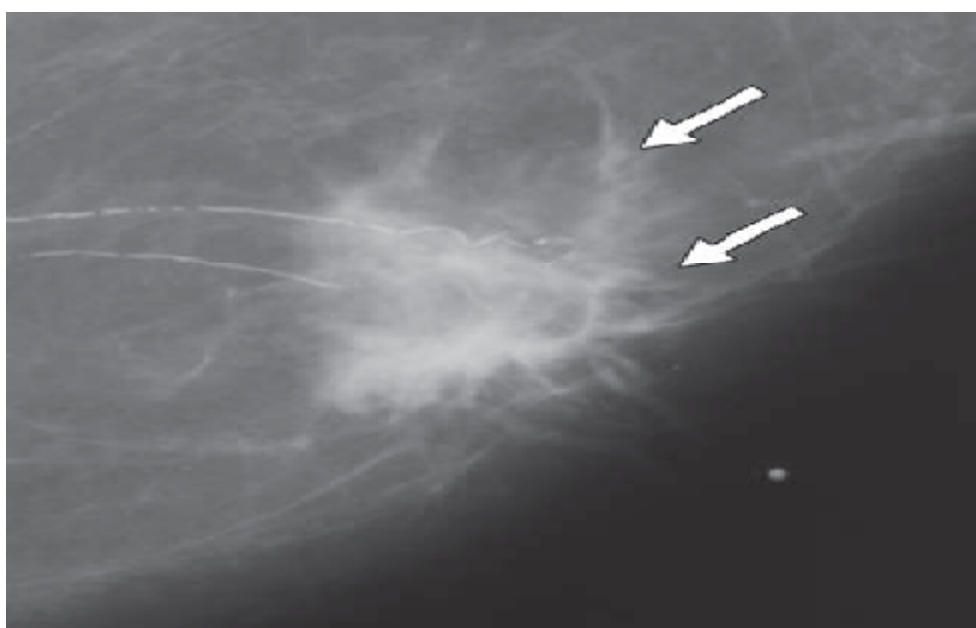


Figure 21 : Cliché mammographique cranio-caudal d'un TNBC qui se présente sous forme d'une masse irrégulière avec des spéculations (33)

b) Echographie mammaire

Selon Y. Kojima, et al(34) le cancer du sein triple négatif est visualisé à l'échographie dans 71% des cas comme une masse hypoéchogène de forme ovale ou polylobulée avec la présence dans quelques cas des signes de vascularisation.

Selon l'étude de de Krizmanich-Conniff(33) et al on peut distinguer les aspects échographiques représentés dans le tableau 14 :

Tableau 15 : Les aspects échographiques du CSTN selon Krizmanich-Conniff

(33)

Les caractéristiques échographiques de la masse	Le nombre (%) des patientes n=120
Anéchogène	2(2)
Hypoéchogène	92 (77)
Isoéchogène	4(3)
Hyperéchogène	0
Complexe	22(18)
Irrégulière	78(65)
Ovale	27(20)
Rond	15(13)
Non circonscrit	104(87)
Microlobulaire	38(32)
Spiculaire	8(7)
Opaque	1(<1)
Circonscrit	16(13)
Indéterminé	57(48)

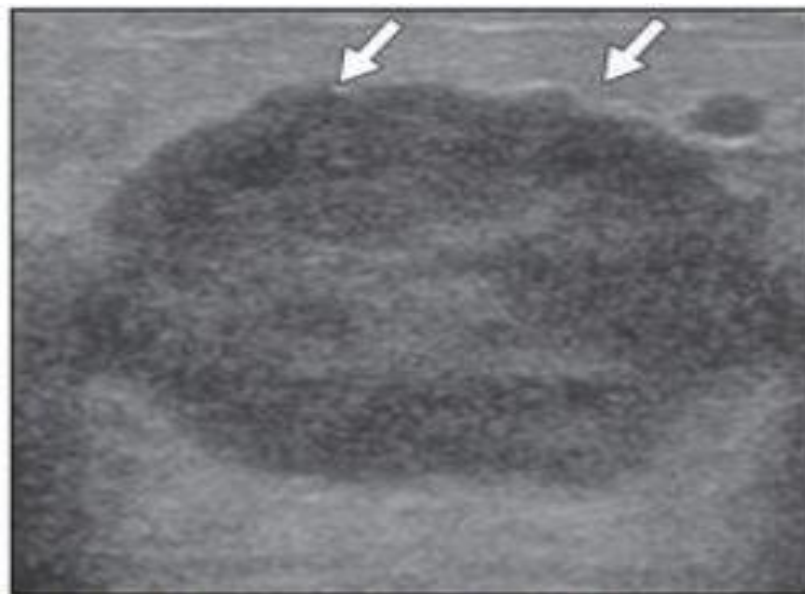


Figure 22 : Une image échographique d'un cancer triple négatif qui montre une masse ronde microlobulaire (33)

c) I.R.M

Selon Dogan BE, Yang WT(36), l'I.R.M présente dans 77,3% une masse ronde ou ovale à limites irrégulières ou spéculées avec un rehaussement de type « Wash out » dans 90,9% des cas.

d) T.D.M

La TDM s'avère utile pour le suivi local et en cas de suspicion de récurrence locorégionale ou métastatique et dans le cadre du bilan d'extension

La T.D.M n'a pas été employée dans notre étude pour le diagnostic du cancer du sein triple négatif.

C. Anatomie pathologique

1. Taille de la tumeur

Selon l'étude de Dent et al. (24) :

Le cancer triple négatif s'associe avec une tumeur de grande taille au moment du diagnostic, puisque seulement un tiers des tumeurs était < 2cm contre 2/3 pour les autres types de cancer.

Les données d'une autre étude menée par Geuye et al. (18) viennent

Corroborer ces résultats comme démontré dans le tableau 17.

Tableau 16 : La Taille de la tumeur au moment du diagnostic selon l'étude de Dent et al. (24) et notre étude

La taille De la tumeur	L'étude de Dent et ALL TNBC				Notre étude	
	N=1421	%	N=180	%	N=89	%
T<2cm	880	62,6%	41	32,8%	5	9,19%
2cm≤T<5cm	464	4,6%	65	36,5%	58	63,24%
T≥5cm	61	32,8%	14	7,9%	20	22,98%
N.P	16		6		4	4,59%

Tableau 17 : La taille de la tumeur selon l'étude de Gueys (18) et notre étude

TAILLE LA TUMEUR	L'ETUDE DE GUEYE (18)	NOTRE ETUDE
T1	0	8,29%
T2	13,6 %	48,31%
T3	54,5 %	11,24%
T4	31,8 %	31,45%

L'étude Marocaine de Derkaoui et al (16) est en conformité avec ces résultats

Tableau 18 : La taille de la tumeur selon l'étude de Derkaoui et al (16) et notre étude

Taille de la tumeur	L'étude de Derkaoui (%) (16)	Notre étude (%)
T1	10.2	8 ,29
T2	73.5	48,31
T3	12.2	11,24
T4	4.1	31 ,45

Durant notre étude, les résultats étaient en concordance avec la littérature puisque la taille de la tumeur a été ≥ 2 cm chez 75 patientes contre seulement <2 cm chez 8 patientes.

2. Type histologique

Carcinome canalaire infiltrant est le type histologique le plus prédominant suivi du carcinome lobulaire infiltrant (CLI), Les autres types histologiques étaient retrouvés à des taux plus faibles comme démontré L'étude de Gangi et al (36) sur 1851 femmes porteuses de cancer de sein avec des expressions de récepteurs hormonaux.

D'après de Lin et al (37) le carcinome canalaire infiltrant représentait le type histologique le plus fréquent (93.2%)

Tableau 19 : Le Type histologique dans les sous types du cancer du sein selon Gangi (36)

Le Type histologique	Profil moléculaire							
	BCTN		Luminal A		Luminal B		Her2	
	N=234	%	N=1341	%	N=212	%	N=64	%
Canalaire	218	93.2	1058	79	188	88.7	61	95.3
Lobulaire	2	0.9	120	9	6	2.8	0	0
Canalaire et lobulaire	7	3	158	11.8	16	7.5	3	4.7
Autre	7	3	4	0.3	2	0.9	0	0

Dans le travail de Derkaoui et al. (14) Concernant des patientes marocaines le carcinome canalaire infiltrant représente 91.8% ce qui rejoint les résultats de la littérature et de notre série.

3. Grade S.B.R

L'étude de zaky (38) a démontré que le TNBC est souvent associé à un grade SBR élevé dont les résultats sont schématisés dans le Tableau suivant :

Tableau 20 : Le grade SBR selon l'étude de Zaky (38) et notre étude

Le grade histologique	Autres profil moléculaire		Cancer triple négatif		Notre étude	
	N=160	%	N=33	%	N=89	%
Grade III	31	19.4	21	64.7	52	58,42
Grade II	62	38.8	10	30.3	27	30,33
Grade I	57	35.6	1	3	6	6,74
N.P	10	6.3	1	3	4	4,49

Dans L'étude de Rais et al (16) le grade SBR III a représenté 55% et le grade SBR II représentait 41%.

Dans notre série le CSTN est de grade II ou III dans 92,17% des cas.

Tableau 21 : Le grade SBR selon les différentes séries

	NOTRE SERIE	SERIE DE ZAKY (38)	SERIE DE RAIS (16)
GRADE III	61,1%	64,7%	55%
GRADE II	31,07%	30,3%	41%

4. Emboles vasculaires

La présence d'emboles vasculaire est un facteur de pronostic péjoratif.

Dans l'étude de Dent et al (24) démontre un envahissement dans 39.6% des cas.

L'étude de Derkaoui(14) trouve l'envahissement vasculaire dans 36.6%

Dans notre série, la présence d'emboles tumoraux a été retrouvée chez 60,2% des patientes en concordance avec la littérature

Tableau 22 : L'envahissement vasculaire selon les différentes séries

	NOTRE SERIE	SERIE DE DENT ET AL	SERIE DE DERKAOUI
EMBOLES VASCULAIRE	60,2%	39,6%	36,6%

5. Envahissement ganglionnaire

L'études de Dent et al (24) a démontré une augmentation de la fréquence des envahissements ganglionnaires dans le cas du cancer triple négatif dont les résultats sont schématisés dans le tableau 24 :

Tableau 23 : Comparaison de l'envahissement ganglionnaire entre le TNBC et le non-TNBC (24).

L'envahissement ganglionnaire	Autre profil moléculaire		Cancer du sein triple négatif	
	N=1421	n=%	N=181	n=%
Présent	510	45.6	87	54.4
Absent	609	54.4	70	45.6
Non précisé	302	0	23	0

Dans le groupe du cancer non triple négatif, il y a une nette élévation de l'envahissement ganglionnaire avec l'augmentation de la taille tumorale. En revanche, dans le groupe du cancer triple négatif, il n'y a pas de corrélation entre la taille tumorale et l'état ganglionnaire. (39)

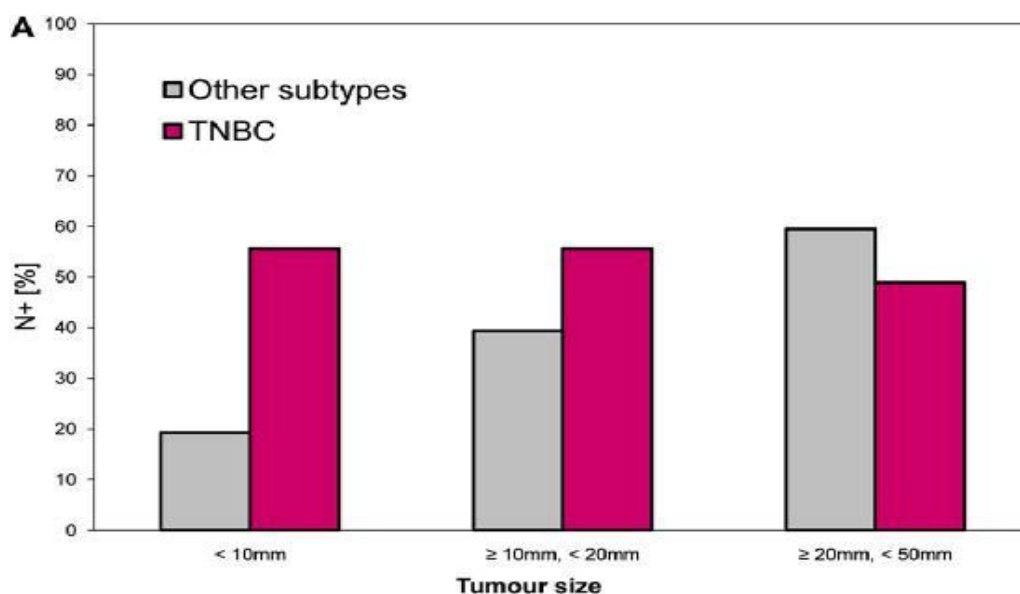


Figure 23 : Envahissement ganglionnaire en fonction de la taille Tumorale (39)

Au niveau marocain et selon les résultats dégagés par le travail d'Akasbi et al. (15), l'envahissement ganglionnaire a été présent dans 51% des cas de TNBC, tout comme les résultats de notre étude, ou l'envahissement ganglionnaire a été observé chez 62,3%.

Dans L'étude de Derkaoui et al (14) l'envahissement ganglionnaire présent chez 39% des cas.

Tableau 24 : L'envahissement ganglionnaire selon Derkaoui et notre étude (14)

L'envahissement ganglionnaire	L'étude de DERKAOUI (14)	Notre étude
N0	61 %	37.07%
N1	25 %	42.69%
N3	5.6 %	14.6%
N4	8.3 %	5.61%

Nos résultats rejoignent les données de la littérature.

D. Profil immunohistochimique et moléculaire

1. Classification moléculaire

En 2000, Pérou et al ont été les premiers à proposer une classification des cancers du sein basée sur les profils d'expression génique [40]. Ils ont identifié une liste de gènes (dits intrinsèques) et défini cinq génotypes tumoraux (clustering hiérarchique). Basées sur l'expression de nombreux gènes impliqués dans la prolifération et la différenciation, ces génotypes tumoraux sont, avant tout, régulés différemment selon l'expression ou non d'ESR1 (EstrogèneRéception1), le gène codant pour les RO et ensuite selon la surexpression ou non du gène ERBB2 codant pour les récepteurs HER2. Ainsi, la classification intrinsèque distingue tout d'abord les tumeurs lumineales qui sont de deux types (luminale A et luminale B) caractérisées par la forte expression de gènes normalement exprimés par les cellules mammaires épithéliales lumineales et exprimant ESR1. Ce groupe inclut majoritairement des tumeurs RO positives. Les autres génotypes sont caractérisés par les gènes présents dans les cellules basales et myoépithéliales, n'exprimant pas ESR1 et sont classés selon la présence ou non d'une amplification d'HER2. Il s'agit donc principalement des tumeurs RO-négatives. Ces résultats ont été confirmés sur des séries de tumeurs plus importantes et l'inclusion d'un plus grand nombre de cas a permis d'affiner la classification moléculaire en distinguant 4 grandes classes [41 42] :

Les tumeurs lumineales A ont une expression élevée de RE et de gènes régulés par le RE (GATA3, FOXA1...), une faible expression de gènes liés à la prolifération, et une mutation de P53 dans 13% des cas.

Les tumeurs lumineales B ont une expression plus faible de RE, une expression moindre de gènes régulés par le RE, une expression élevée des gènes liés à la prolifération, une mutation de P53 dans 66% des cas.

Les tumeurs basal-like sont caractérisées par l'expression de gènes identiques à ceux exprimés par des lignées de cellules myoépithéliales. En IHC, elles expriment les CK5/6, CK14, CK7 et l'actine musculaire lisse comme les cellules basales. Ce sous-groupe est le plus robuste dans les différentes études. Ces tumeurs ont un phénotype particulier et reproductible : RE-, HER2-, au moins un marqueur de cellules basales (CK5/6, EGFR, vimentine, actine musculaire lisse, c-KIT) [111, 121]. Elles sont souvent RP-, avec un taux élevé de mutation P53 et un grade SBR III. Elles regroupent les carcinomes médullaires atypiques, les carcinomes métaplastiques, la plupart des carcinomes liés à une mutation de BRCA1 et des CCI de grade SBR III. [122].

Les tumeurs HER2 incluent toutes les tumeurs HER2 quel que soit l'expression des RH. Un progéniteur luminal serait à l'origine de ces tumeurs. Leur phénotype est HER2+, CK8/18/19+. Ce groupe comprend les tumeurs de type apocrine et des CCI de grades SBR II et III. Leur pronostic est moins bon que les tumeurs lumbales. Caractéristiques des principaux sous-types moléculaires.

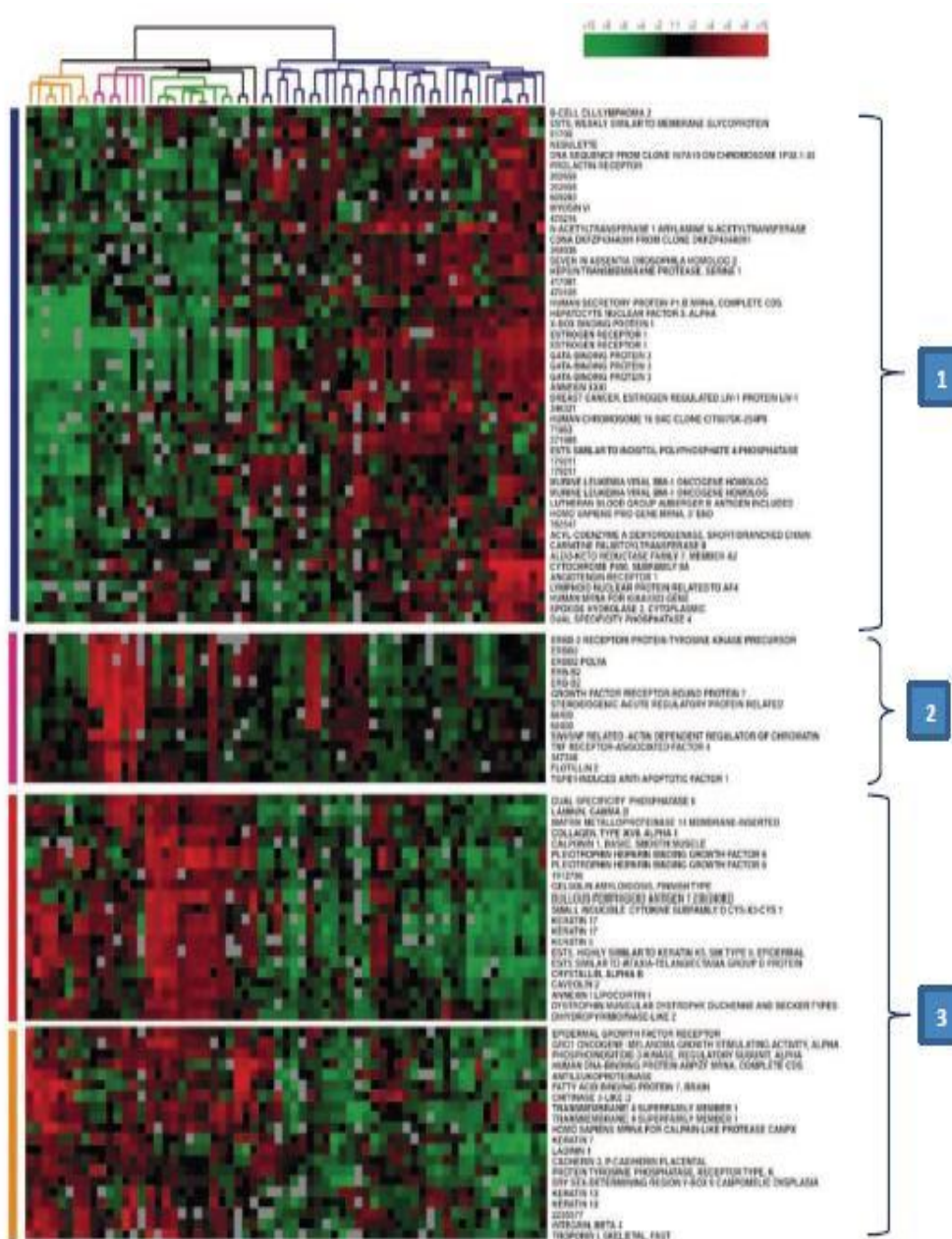


Figure 24 : Classification moléculaire des cancers du sein (1. Cluster luminal / épithélial, 2. Cluster HER2, 3. Cluster basal épithélial 123

Une étude comparative de ces différents sous-types menée par La-Choi et al.

(44) a permis d'obtenir les résultats représentés dans le tableau :

Tableau 25 : Caractéristiques clinico pathologique des sous- types du cancer du sein 43.

	Luminal A No(%)	Luminal B No (%)	HER2+ No (%)	Basal-like No (%)	Normal-like No(%)
Age					
<50	297 61,1	81 70,7	51 45,1	97 69,8	58 64,4
50	189 38,9	36 29,3	62 54,9	42 30,2	32 35,6
ATCDS de cancer du sein					
Oui					
Non	470 96,7	121 98,4	111 98,2	126 90,7	88 97,8
Taille de la tumeur	163 3,3	21 1,8	2 1,6	13 9,4	2 2,2
<2cm					
2-5cm					
<5cm	228 46,9	39 31,7	35 31	52 37,4	38 42,2
Envahissement	231 47,5	75 61	64 56,6	76 54,7	47 52,2
Ganglionnaire	27 5,6	9 7,3	14 12	11 7,9	5 5,6
N0					
N1					
N2	246 50,6	52 42,5	63 55,8	89 64	48 53,3
N3	131 27	40 32,5	22 19,5	31 22,3	23 25,6
Type histologique	64 13,2	19 15,4	13 11,5	12 8,6	10 11,1
Canalaire	45 9,3	12 9,8	15 13,3	7 5	9 10
Lobaire					
Mucineux	438 90,1	122 99,2	106 93,8	125 89,9	81 90
Papillaire	22 4,5				4 4,4
Medullaire	10 2,1		2 1,8		1 1,1
Metaplasique	5 1	1 0,8		2 1,4	
Autre	1 0,2		1 0,9	8 5,8	
Grade SBR	1 0,2		3 2,7	3 2,2	2 2,2
I	9 1,9				
II					
III	6313	10 8,1	11 9,7	8 5,8	8 8,9
Grade nucléaire	33 468,7	76 61,8	65 57,5	71 51,1	51 56,7
Bas	89 18,3	37 30,1	37 32,7	60 43,2	31 34,4
Intermédiaire					
Elevé	67 13,8	5 4,1	3 2,7	9 6,5	8 8,8
	30 863,4	65 52,8	40 35,4	26 18,7	47 52,2
	111 22,8	5343,1	70 61,9	104 74,8	35 38,9

En se basant sur ces résultats, l'étude a déduit que :

- Les tumeurs de type basal-like, luminal A et B se déclarent chez des patientes plus jeunes.
- La présence d'un antécédent familial de cancer du sein dans plus de 90% des cas pour tous les sous-groupes.
- Dans la majorité des cas la taille de la tumeur au moment du diagnostic est de 2-5cm.
- Le type histologique canalaire est dominant.
- Le sous-type basal-like s'associe à un grade histologique et nucléaire élevés au moment du diagnostic.

2. Définition immunohistochimique (IHC) des tumeurs TN

Pour des raisons évidentes d'utilisation en pratique, et en particulier des difficultés d'accessibilité aux technologies de transcriptomique en routine clinique, il a été nécessaire très rapidement de traduire cette classification intrinsèque par un panel de marqueurs en IHC : expression des RO, RP, surexpression ou amplification d'HER2, et une estimation de la prolifération cellulaire (exemple : Ki67) :

- Profil IHC Luminal A : expression forte des RO et facteurs de prolifération faibles (ex : Ki67 faible, < 14 %) ; 39
- Profil IHC Luminal B : expression plus faible des RO, possible dissociation RO/RP (i.e. RO-positif et RP-négatif), facteurs de prolifération plus élevés (ex : Ki67 > 30 %). On distingue :
 - Luminal B non-HER2 : absence de surexpression/amplification d'HER2,
 - Luminal B HER2 : présence d'une surexpression et/ou d'une amplification d'HER2
- Profil IHC HER2 : il s'agit de tumeurs non-luminales avec une surexpression et/ou d'une amplification d'HER2 ;
- Profil IHC TN : défini comme RO-négatif, RP-négatif et absence de surexpression/amplification d'HER2 [45,46].

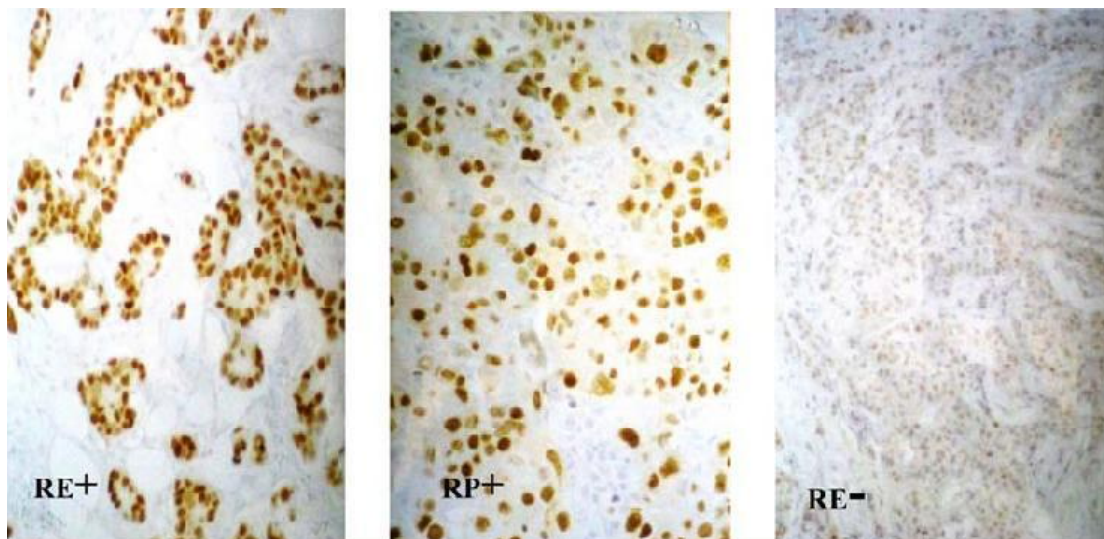


Figure 25 : Marquage immunohistochimique nucléaire des récepteurs hormonaux RE et RP

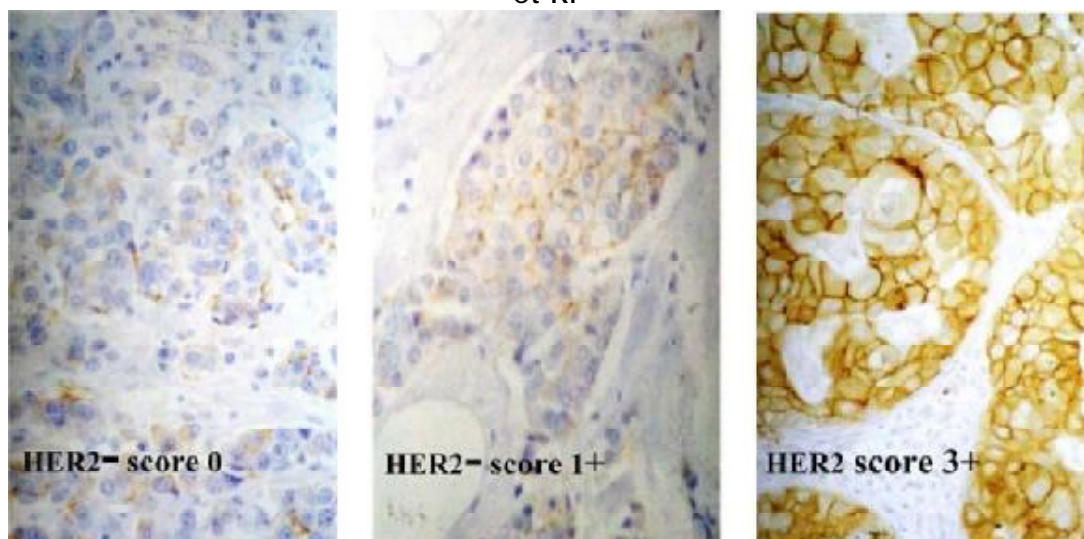


Figure 26 : Expression immunohistochimique de l'oncoprotéine HER2 (marquage membranaire) (17)

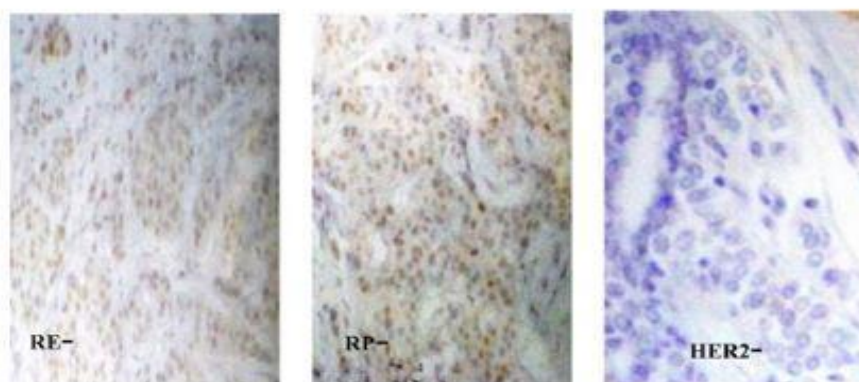


Figure 27 : absence de marquage immunohistochimique des tumeurs triple négatives. (17)

3. Basal like breast cancer et cancer triple négatif

Les tumeurs BL sont habituellement RO-négatives, RP-négatives et HER2-négatives et expriment un ou plusieurs des marqueurs spécifiques basaux (CK5/6, CK14, CK17 et EGFR) [51]. Les tumeurs ainsi identifiées comme BL par l'immunohistochimie constituent un groupe très hétérogène et il faut distinguer 2 sous-groupes :

- Les BL de phénotype BL pur exprimant les cytokératines basales,
- Les BL de phénotype myoépithélial exprimant la P63, l'actine muscle lisse ou la PS100.

En pratique les tumeurs BL sont souvent assimilées aux CSTN et sélectionnées à partir de ce groupe, or ces 2 groupes ne sont pas synonymes [47]. En effet, il semble plus exact de dire que la majorité, et non la totalité, des tumeurs TN ont un phénotype BL et que la majorité, et non la totalité, des tumeurs BL ont un phénotype TN.

Les derniers chiffres de la littérature internationale montrent que 80 % des tumeurs TN ont un phénotype BL [48], qu'environ 80 % des tumeurs BL sont des tumeurs TN [49] et qu'au moins 20 % des tumeurs BL expriment les RO ou surexpriment HER2, ces chiffres pouvant aller de 18 % à 40 % [50].

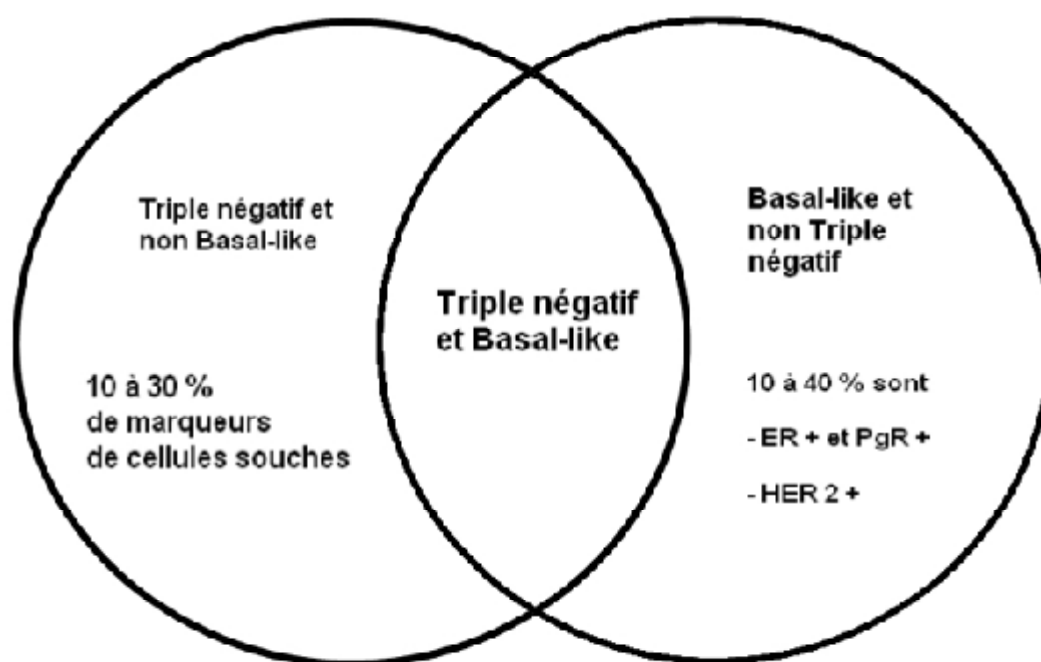


Figure 28 : Comparaison entre les cancers du sein « triple négatif » et basal-like.

E. Traitement

1. Traitement chirurgical

La prise en charge chirurgicale des tumeurs du sein TN doit être comparable à celle des autres sous-types et obéir aux mêmes règles de chirurgie carcinologique.

Selon de la littérature les taux de rechute locale, rechute régional et rechute locorégional après traitement conservateur en fonction des sous-types de tumeurs du sein définies par IHC [34,52,38–53] montre que les tumeurs TN (BL et non-BL) ne sont pas associées à un risque plus élevé de RL après traitement conservateur et radiothérapie adjuvante. Les tumeurs TN non-BL ont les mêmes taux de RL et de RR que les tumeurs lumineales.

Dans l'étude de Adkins FC et all (54) a permis de conclure que le profil évolutif du TNBC est identique quel que soit le type de chirurgie entrepris.

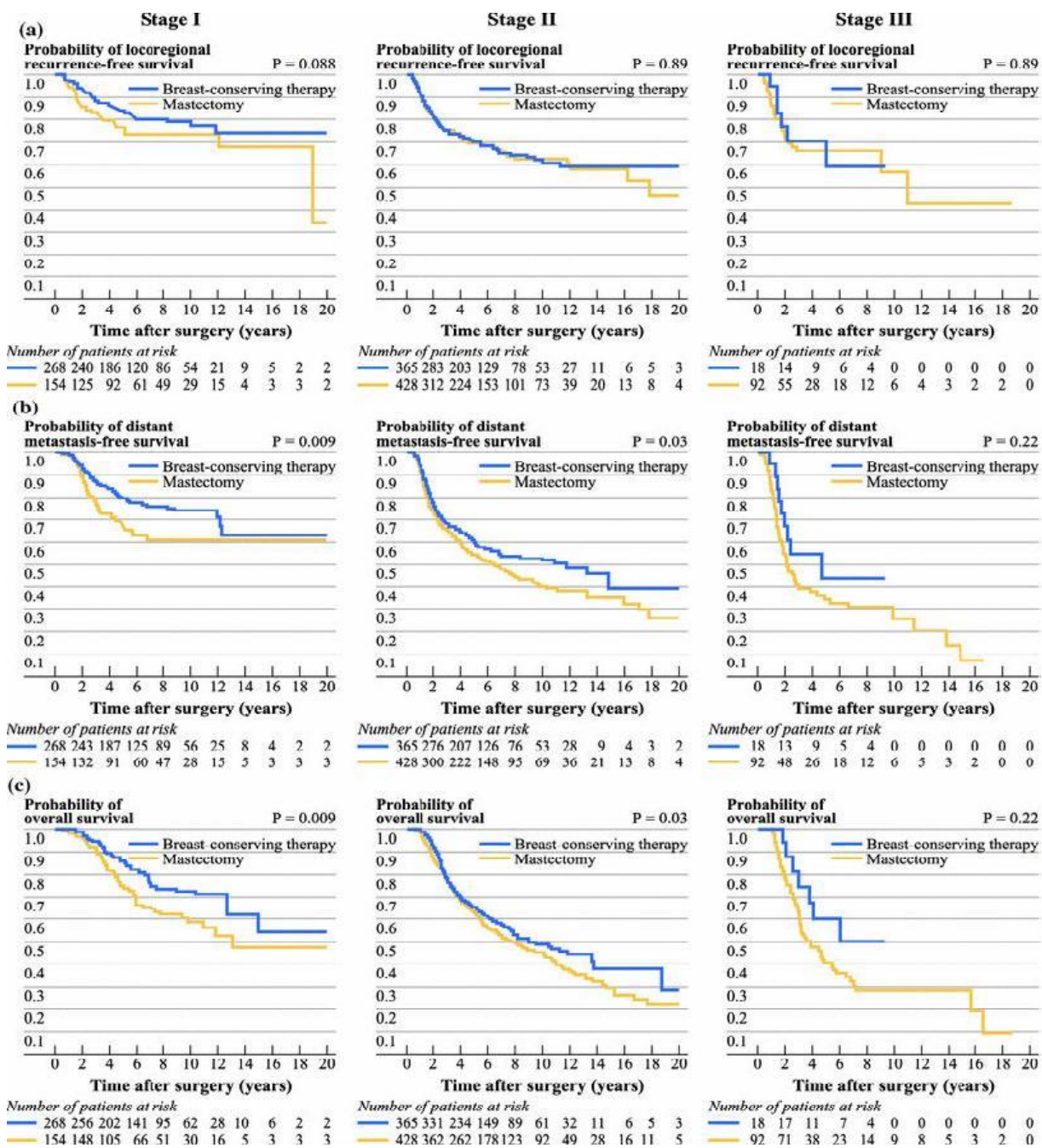


Figure 29 : Evolution du TNBC selon le traitement chirurgical employé (39)

Actuellement, et même si la décision de prise en charge chirurgicale du TNBC ne diffère pas de celles des autres types de cancers invasifs, traitement

Chirurgical conservateur associé à une irradiation postopératoire reste le meilleur choix thérapeutique pour les tumeurs classées T1 et T2. (24) Le traitement radical est réservé aux patientes porteuses de tumeurs multifocales ou envahissement des marges après re-excision.

Compte tenu de la haute chimio sensibilité des tumeurs TN, un traitement néoadjuvant par chimiothérapie (CNA) doit être facilement proposée lorsque le rapport entre la tumeur et le volume du sein peut rendre délicat une chirurgie conservatrice carcinologiquement satisfaisante avec un résultat esthétique correct. (24)

Dans notre série 78,65% patientes ont subi une intervention chirurgicale radicale et 11,23% patientes ont subi un traitement conservateur.

2. Radiothérapie

Après chirurgie conservatrice, les principes et indications de la radiothérapie adjuvante pour les tumeurs TN sont les mêmes que pour les autres types de cancers du sein. Le schéma standard comprend l'irradiation du sein en totalité à la dose de 50 Gy équivalent, suivie d'une surimpression du lit chirurgical de 10 à 16 Gy, ce schéma a un bénéfice significatif pour les patientes de moins de 70 ans [56]. De même, l'irradiation des aires ganglionnaires est systématique en cas d'envahissement axillaire. En revanche, elle est débattue en cas de découverte de micrométastase sur le GS ganglion sentinelle sans creux axillaire associé mais certaines équipes la recommandent fortement en cas de tumeur TN.

Après mastectomie, lorsqu'il existe un envahissement ganglionnaire axillaire, la radiothérapie adjuvante (paroi thoracique et des aires ganglionnaires) est indiquée pour tous les sous-types de tumeurs car elle diminue le risque de RLR et la mortalité

spécifique [57]. Mais pour Abdulkarim et al., même en l'absence d'atteinte ganglionnaire, cette radiothérapie post mastectomie pourrait se discuter pour les tumeurs TN T1-2 compte tenu du risque élevé de RLR dans ce sous-groupe [58].

Chen et al. Suggèrent également que la radiothérapie après mastectomie soit envisagée pour les tumeurs TN dès lors que l'on a deux facteurs ou plus parmi : âge < 50 ans, grade 3, emboles lymphatiques et envahissement ganglionnaire [68].

Pour notre étude 75 femmes des 89 ont bénéficié d'une radiothérapie

3. Chimiothérapie

L'analyse d'une étude prospective (59) qui a comparé les tumeurs TN aux autres profils qui a montré un taux de réponse histologique (pcR) après une CMT néoadjuvante significativement élevé (22% vs 11% $p=0,034$) avec une excellente survie globale.

L'hétérogénéité clinicopathologique de cette pathologie et les options de traitement limitées rendent la gestion est un challenge.

En situation adjuvante et néoadjuvante, le traitement de référence est une association avec des anthracyclines et des taxanes : 3 à 4 cycles de FEC100 (5 fluoro-uracile, épirubicine, cyclophosphamide) ou AC60 (adriamycine, cyclophosphamide) suivi de 3 à 4 cycles de docetaxel ou 12 cycles de paclitaxel hebdomadaire [60, 61].

La place des anthracyclines dans la prise en charge des patientes TNBC reste controversée au regard des études publiées bien qu'à la théorie, il s'agisse d'une drogue idéal compte tenu de sa cible thérapeutique la topoisomérase2 (TOPO2) qui est impliquée dans l'instabilité génomique (62)

De même pour les taxanes les résultats des études cliniques ne permettent pas de conclure de manière univoque (63 ;64)

La combinaison anthracycline- taxanes montre un taux de réponse complète anatomo- pathologique de 38% pour les TN contre 14% pour les cancers du sein non TN (65).

Dans notre étude 76,7% des patientes ont eu une réponse à la chimiothérapie neo adjuvante

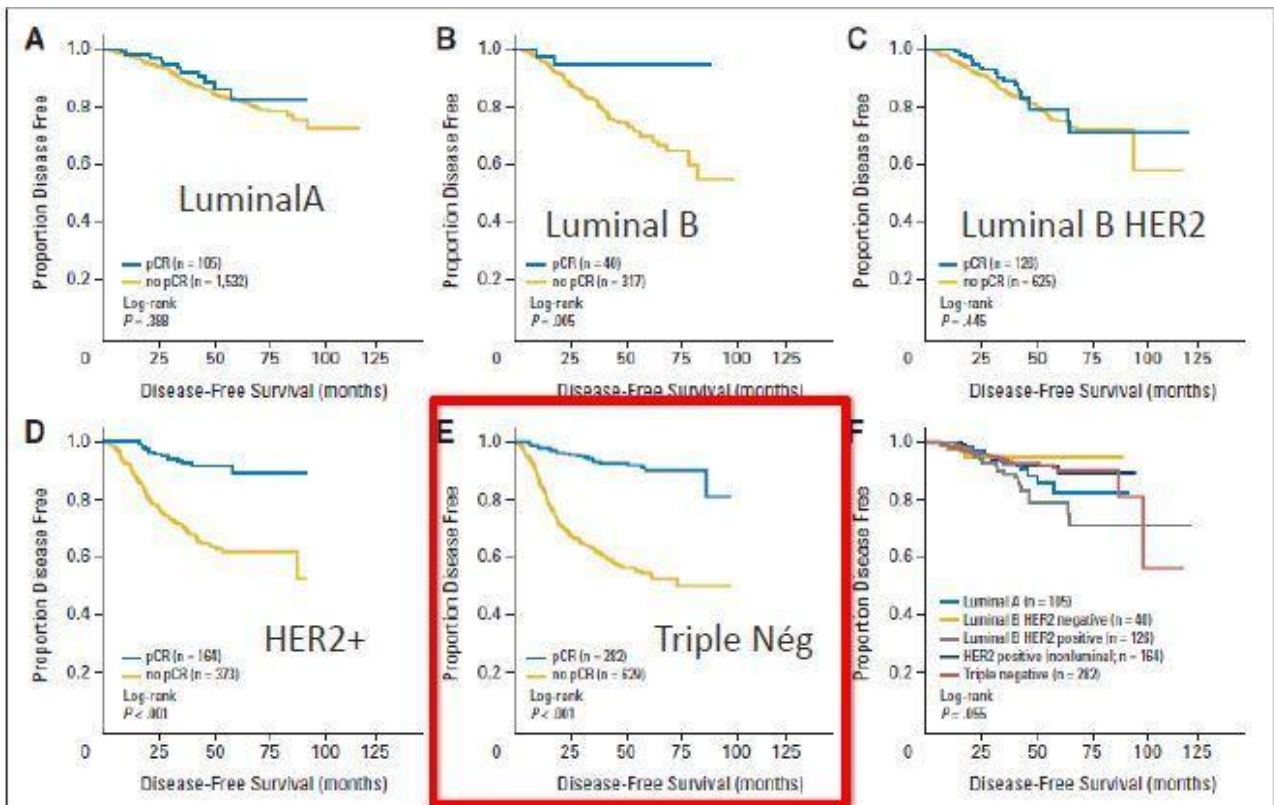


Figure 30 : L'impact de la réponse à la chimiothérapie neoadjuvante sur la survie des sous type du cancer du sein (65).

4. Les thérapies ciblées

La thérapie ciblée désigne des médicaments de nouvelle génération dirigés spécifiquement contre des cibles moléculaires : récepteurs, gènes ou protéines impliqués dans les voies de signalisation intracellulaires jouant un rôle dans la transformation des cellules en cellules cancéreuses ou dans le développement des tumeurs malignes. Par opposition aux médicaments de chimiothérapie traditionnelle qui s'opposent, globalement, à la multiplication des cellules, les médicaments de chimiothérapie ciblée visent les mécanismes intimes de la cancérisation des cellules.

a) La famille EGFR

L'EGFR (Epithelial Growth Factor Receptor ou HER-1) est un récepteur de type tyrosine kinase (TK) surexprimé dans 66 % des cancers du sein « triple négatifs » (66). Il existe deux types de thérapie ciblée sur ce récepteur, les anticorps monoclonaux (cetuximab ou Erbitux®) et les inhibiteurs de son activité tyrosine kinase (gefitinib ou Iressa® et erlotinib ou Tarceva®). Le blocage du récepteur entraîne la non-activation des kinases associées, une inhibition de la croissance cellulaire, une induction de l'apoptose, une diminution des métallo-protéinases de la matrice extracellulaire et une diminution de la vascularisation. Le principal effet secondaire est un rash acnéiforme (67). Ces médicaments sont déjà utilisés dans le traitement des cancers pulmonaire, colorectal et ORL métastasés et sont à l'étude en cancérologie mammaire et plus particulièrement en ce qui concerne le cancer du sein « triple négatif ».22

L'association cétuximab-carboplatine est supérieure au cétuximab seul, avec un taux de réponse de 18 % versus 6 % (68, 69).

b) Le c-kit

Le c-kit est un facteur de croissance exprimé dans 31% des cancers du sein avec un profil basal-like(73 -70) une étude a montré une faible incidence de mutation des gènes kit dans ces cancers (71). Imatinibmesylate (STI 571ou Glivec) est un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de c-kit entre autres (notamment la protéine Bcr-Abl impliquée dans la transformation néoplasique des leucémies myéloïdes chroniques),son activité en cancérologie mammaire n'a pas encore été démontrée(72).

c) Les inhibiteurs d'angiogénèse

La néo-angiogénèse joue un rôle important dans la croissance tumorale ,VEGF(vascular Endothelial Growth Factor) est le premier facteur contrôlant la formation des vaisseaux, il n' est pas surexprimé de façon spécifique dans les tumeurs triple négative mais la vascularisation joue un rôle important dans la dissémination métastatique de la maladie (47)la bevacizumab (avastin) empêche que le VEGF, sécrété par les cellules tumorales ne se lie à son récepteur et n'entraîne le développement des cellules (endothéliales) constituant la base de la structure des vaisseaux sanguins nécessaires à la croissance de la tumeur

La bevacizumabil conduit à un taux de réponse en monothérapie qui reste faible mais associé à Pacitaxell il augmente la survie sans rechute par rapport à la chimiothérapie seule (11mois versus 6mois) mais pas de la survie globale 75.

En situation néoadjuvante, le bénéfice du bévacizumaba été évalué dans deux études par von Minckwitz et al, et Bear et al., publiées en même temps avec des résultats opposés, y compris dans le groupe des tumeurs TN [76-77].

En adjuvant, il n'a pas été montré de bénéfice du bévacizumab en association aux anthracyclines et/ou taxanes (étude BEATRICE) en termes de survie sans maladie et de survie globale [78].

d) Les inhibiteurs PARP et les mécanismes de réparation de l'ADN

La poly (ADP-ribose) polymérase (PARP) est une enzyme nucléaire essentielle pour la réparation de l'ADN. Les tumeurs BRCA déficientes présentent une réparation inopérante de l'ADN par recombinaison homologue, causant des aberrations génétiques et conduisant à la carcinogenèse (79). L'inhibition de PARP dans ces cellules tumorales déficientes génère des cassures simple-brins non réparées, entraînant une accumulation de cassures double-brins et un arrêt de la fourche de réplication. Ainsi, le dysfonctionnement de BRCA1 ou de BRCA2 sensibilise profondément les cellules à l'inhibition de PARP selon le concept de létalité synthétique, en épargnant les cellules présentant une protéine BRCA fonctionnelle. La régulation de PARP1 et les défauts de réparation de l'ADN en cas de présence d'une protéine BRCA mutée dans les tumeurs TN représentent un rationnel scientifique fort pour l'inhibition de PARP dans ce contexte. De plus, les enzymes PARP sont impliquées dans la réparation initiale des lésions de l'ADN induites par les sels de platine. Ainsi, l'inhibition de PARP peut être synergique avec les agents ciblant l'ADN. Les données précliniques sont très encourageantes. Les lignées cellulaires TN sont très sensibles à l'inhibition de PARP quel que soit le statut de BRCA. De plus, l'association avec le cisplatine apparaît synergique (80). Dans un essai de phase I, deux études ont été présentées à l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) concernant les inhibiteurs PARP.

La première étude (BSI-210) associe un inhibiteur PARP avec une ligne de chimiothérapie gemcitabine/carboplatine. Cette association a permis d'augmenter la survie sans progression tumorale de 3,3 mois à 6,9 mois dans les tumeurs mammaires « triple négatif ».

La seconde étude s'est intéressée à un autre inhibiteur PARP, l'Olaparib. Ce principe actif a démontré son efficacité en monothérapie dans les tumeurs BRCA-1 avec un taux de réponse globale de 41 %.

Une étude néoadjuvante comprenant 50 patientes atteints de TNBC a évalué l'addition de Everolimus au paclitaxel hebdomadaire suivi de chimiothérapie à base d'anthracycline ont montré une amélioration significative de la réponse clinique au traitement Avec un taux de réponse de 48% contre 30%, mais ce n'était pas statistiquement significatif et aucun bénéfice n'a été noté en termes de taux de PCR. (81)

5. Immunothérapie

Le cancer du sein n'a pas été considéré comme être un cancer immunogène, mais ces dernières années les études ont démontré la valeur pronostique et l'importance d'infiltrer les lymphocytes (TIL) dans les tumeurs en termes de contrôle de la progression clinique de nombreux cancers, y compris le cancer du sein. (82 ,83)

Les sous-types de cancer du sein ont différents degrés de L'infiltration immunitaire et les études ont montré que les cancers du sein TNBC et Her2 positifs sont les plus fréquemment associé aux TIL par rapport à autre type de cancer. Par la suite l'utilisation de l'immunothérapie chez ces patients, Surtout ceux avec TNBC qui expriment haut niveaux de TIL, pourrait conduire à une meilleure réponse thérapeutique. (84 ,85,81)

Des études récentes ont révélé qu'un niveau plus élevé de TIL (> 50%) étaient associés à un marqueur de prolifération Ki-67 élevé et envahissement ganglionnaire positif mais paradoxalement, il était associé à une meilleure réponse thérapeutique dans le néoadjuvant. (81)

Le TNBC avait des taux plus élevés de L'infiltration de cellules T CD8 +, qui était prédictive de Bon pronostic. (125) de même, les cellules B intra tumorales Ont été trouvés associées à des résultats favorables Dans le cancer du sein. En revanche, les cellules CD4T, y compris les macrophages associés aux tumeurs et les cellules T-régulatrices, ont été associées à un mauvais pronostic.

L'analyse de l'expression génique de Lehman et ses collègues (124) a identifié six sous-types TNBC, parmi ses sous type, Le sous-type IM composé de Composants activés par l'immunité et de la signalisation associée a contribué à la fois à la tumeur et à l'Infiltrant les lymphocytes. Ce sous-type était associé avec un meilleur résultat (survie sans rechute) en comparaison avec d'autres sous-types TNBC.

La même analyse a révélé que le sous-type IM se caractérise par une Expression plus élevée de PDL1, PD1 et CTLA4 qui peut être des cibles attrayantes pour le point de contrôle Inhibiteurs qui augmentent la Réponse l'antitumorale immunitaire en bloquant la régulation immunitaire des protéines qui régulent négativement le système immunitaire. CTLA4 joue un rôle crucial dans l'immunologie normale en régulant les réponses immunitaires Au début de l'activation des cellules T. Ensuite, son inhibition par Ipilimumab ne permet pas à la cellule T d'interagir avec le récepteur via CD28 sur sa surface cellulaire. CTLA4 améliore l'activité antitumorale de CD8 (128)

Le PD1 régule négativement l'activité des cellules T en Bloquant les cellules T et modulant la réponse immunitaire à différentes phases. Évaluation de la recherche l'expression de PD1 dans différents sous-types de cancer ont révélé que PD1 était plus Fréquemment exprimé dans TNBC par rapport à Les autres sous-types. (86, 87) PD1 interagit avec deux Ligands, PDL1 et PDL2, et l'interaction entre PD1 et PDL1 agit pour supprimer L'immunité antitumoral en exerçant un règlement négatif Sur

les cellules T, sur l'activité cytolytique et la production de Cytokine. (88) nombreux essais clinique sont en cours pour évaluer le rôle d'immunothérapie dans le TNBC:Un agent anti-PDL1 : Avelumab a été récemment Évalué et l'étude a révélé des résultats attractifs Dans le sous-groupe TNBC. Avelumab a produit une amélioration de la réponse clinique chez les patients avec une expression de PDL1 sur les cellules immunitaires estimée à 44,4% contre 2,6% en l'absence d'expression.132. (81)

F. Pronostic du cancer du sein triple négatif

Les CSTN ont un pronostic péjoratif en comparaison aux tumeurs hormonosensibles ou avec surexpression d'HER2 [24 ,89]. Les CSTN se déclarent chez des patientes plus jeunes, le plus souvent non ménopausées [26]. Lors du diagnostic, les CSTN sont habituellement de haut grade avec des tumeurs plus volumineuses et avec un profil plus agressif : faible expression de BCL2 (tumeurs BL), forte expression de p53 et Ki67 élevé. Dans ce sous-groupe, contrairement aux autres sous-types tumoraux il existerait une relative indépendance du risque d'atteinte ganglionnaire vis-à-vis de la taille tumorale [24].

Une étude menée par Dent et al (24) qui a consisté en un suivi durant 8 ans de l'évolution de 1601 patientes ayant un cancer du sein invasif. Cent quatre-vingts patientes (11,2 %) avaient une tumeur TN. En analyse multivariée incluant l'âge, le grade, la taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire et la réalisation d'un traitement général adjuvant, les patientes ayant une tumeur TN avaient un risque plus important de métastases et de décès mais uniquement pendant les 5 premières années. Au-delà des cinq premières années, le risque de métastases était significativement moins important avec un risque de décès non différent significativement comparé aux autres sous-groupes tumoraux Le groupe des tumeurs TN présentait un pic maximal de récives vers la troisième année après le

diagnostic, risque qui décline ensuite rapidement pour devenir très faible au-delà des cinq ans et exceptionnel au-delà des 10 ans, alors que les tumeurs lumineales ont un risque de récidence, quoique plus faible, qui persiste dans le temps [90]. Ces résultats ont été confirmés par Tischkowitz et al. Nofech-Mozes et al et Esserman et al. [90-91].

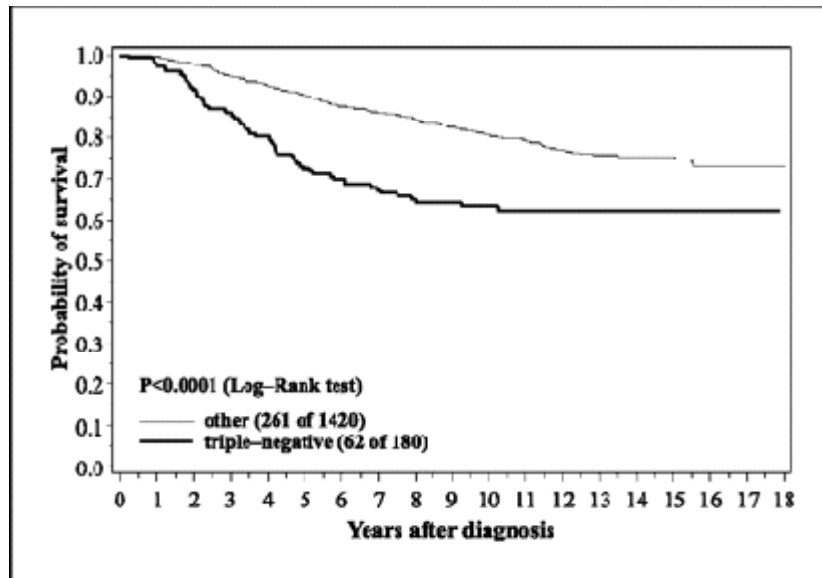


Figure 31 : Taux de survie dans le TNBC et le non-TNBC (31)

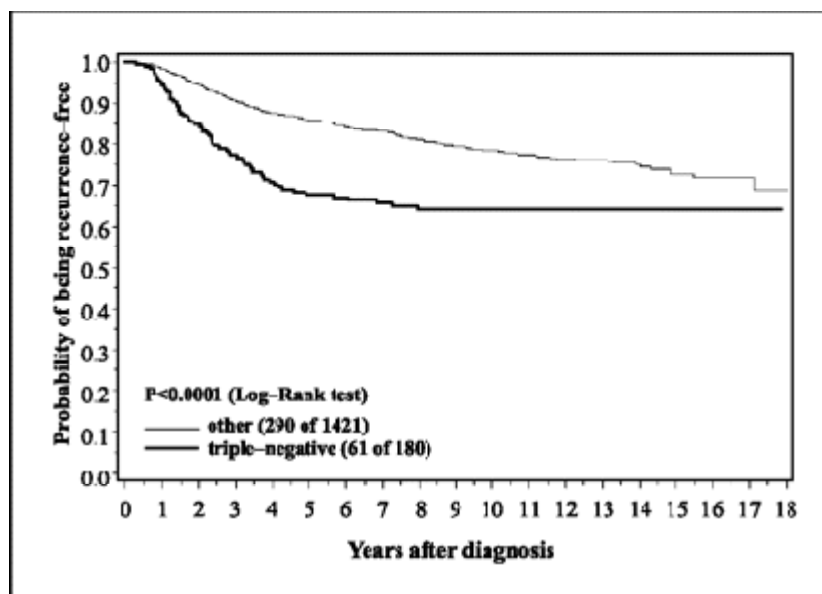


Figure 32 : Absence de rechute dans le TNBC et le non-TNBC (31).

Cheang et al (92) Ont montré que les tumeurs TN de phénotype IHC BL étaient celles qui avaient le pronostic le plus péjoratif par rapport les tumeurs TN non BL Ils ont étudié la survie spécifique de 639 patientes ayant une tumeur TN (suivi médian de 12,5 ans). Les auteurs ont séparé la cohorte en tumeurs TN de phénotype IHC BL (n = 336) versus tumeurs TN non-BL (n = 303). Les tumeurs TN de phénotype IHC BL avaient une survie spécifique significativement moins bonne que les tumeurs TN non-BL⁹².

Pour les carcinomes sécrétant et carcinomes adénoïdes kystiques qui sont des tumeurs TN de bas grade et peu proliférantes sont d'excellent pronostic [31–33]. Une majorité de carcinomes apocrines à une évolution excellente, cependant le pronostic reste incertain et très variable [93]. Les carcinomes médullaires, bien qu'ayant un phénotype TN et IHC BL avec une prolifération élevée, ont un pronostic paradoxalement bon (haute chimiosensibilité et radiosensibilité) avec une survie à 10 ans proche de 95 % Dans le travail d'Aksbiet al. (15), le TNBC a représenté la probabilité de survie à 5 ans la moins élevée en comparaison avec les autres sous-types de cancers, comme démontré par la figure.

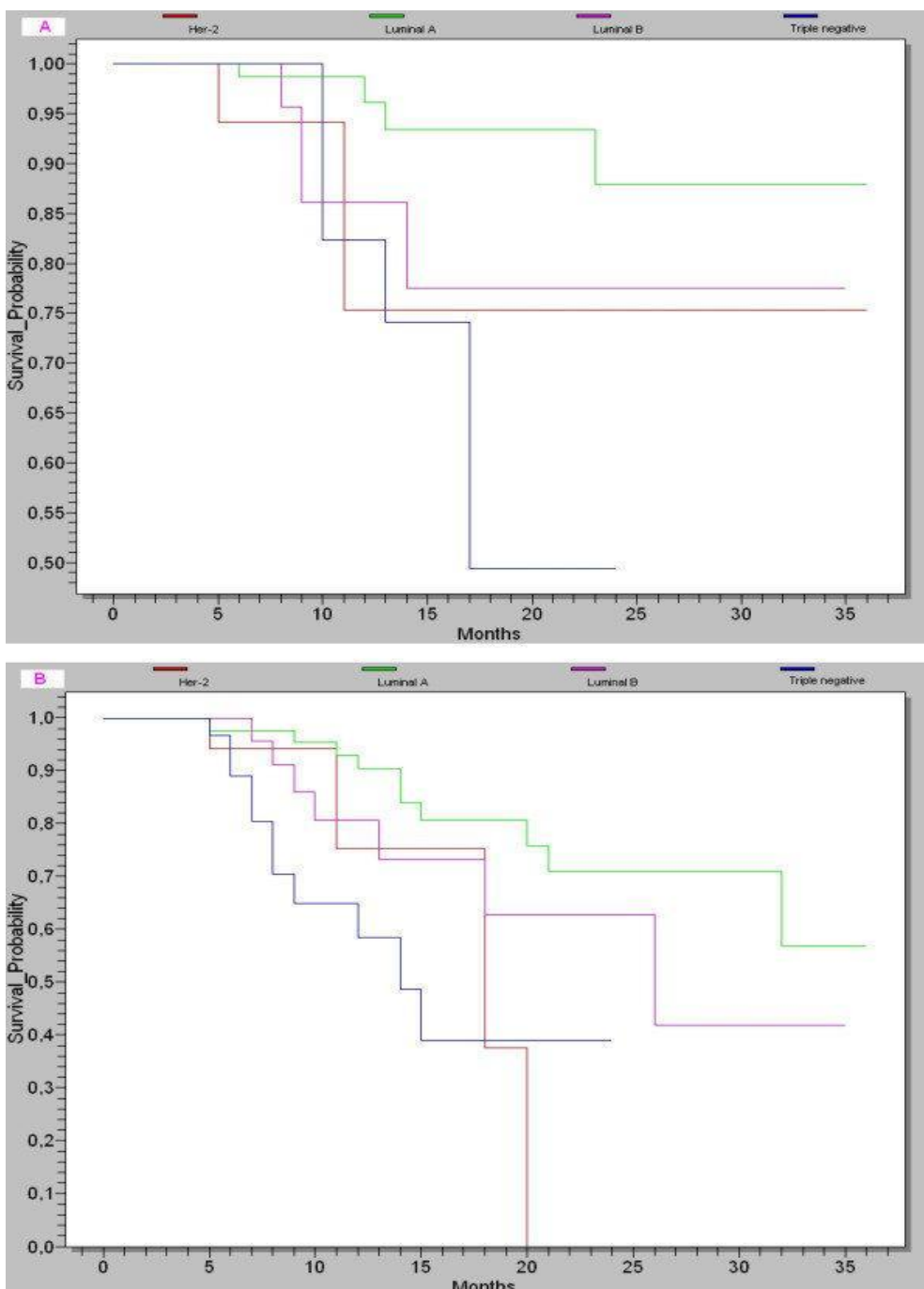


Figure 33 : La survie à 3 ans des différents sous-types de cancers (15)

A. La survie à 3 ans sans rechute

B. La survie globale au bout 3 ans

Les sites de métastases les plus fréquents sont les métastases viscérales : pulmonaires (40 %) et cérébrales (30 %), alors que les métastases hépatiques (20 %) et osseuses (moins de 10 %) sont moins fréquentes par rapport aux tumeurs non-TN. De plus, il s'agit fréquemment d'atteintes métastatiques multi-viscérales synchrones [94, 95, 96,97].

Kennecke et al. (98) ont rapporté les taux d'incidence à 15 ans des différents sites métastatiques en fonction du phénotype IHC BL Comparées aux tumeurs TN non-BL, les tumeurs TN de phénotype IHC BL présentent une incidence significativement plus importante de métastases cérébrales (10,9 % versus 7,2 %) et pulmonaires (14,7 % versus 9,1 %) mais avec significativement moins de métastases hépatiques (9,3 % versus 10,7 %). Concernant les métastases osseuses, l'incidence est de 16,6 % et 15,1 %, respectivement, soit deux fois moins importantes que pour les tumeurs lumineales B non-HER2 (30,4 %), lumineales B HER2 (30,9 %) et HER2 non-lumineales (30,1 %) [98].

L'étude menée par Foulkes et al. (94) a constaté que : le poumon (40%) et le cerveau (30%) sont les sites de métastases les plus répandus dans le TNBC .En revanche dans les cancers non-TNBC, il y a une préférence pour l'os(40%) et le foie (30%).

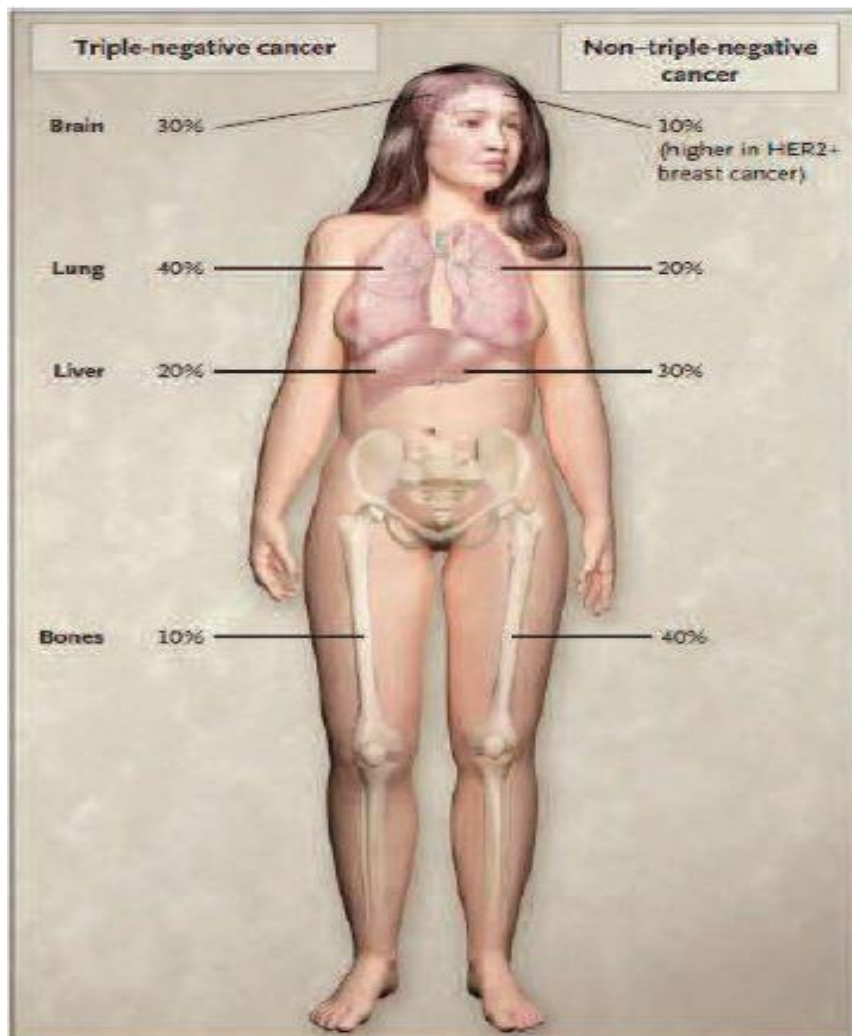


Figure 34 : Sites de métastases dans le TNBC et non-TNBC (94)

G. Les marqueurs pronostiques et prédictifs

1. Les facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques peuvent être définis par leur capacité à identifier des tumeurs à haut risque de rechute locale ou à distance en l'absence de tout traitement : l'âge, la taille tumorale, l'atteinte ganglionnaire, l'infiltration lympho vasculaire, le degré de différenciation selon Scarff Bloom et Richardson (grades I à III), le profil moléculaire, en particulier l'hormonosensibilité et le statut HER2 de la tumeur, [24].

a) Age

L'étude de Liedtke et al. (95) sur 1896 patientes atteintes de TNBC a montré que la survie sans rechute (DFS : disease free survival) et la survie globale ont été inférieures chez les patientes ≤ 40 ans en comparaison avec les patientes plus âgées ainsi que le pronostic largement plus défavorable indépendamment de la taille tumorale, le statut ganglionnaire et le recours à la chimiothérapie chez les patientes dont l'âge inférieur à 40 ans.

L'étude de Zaki et al.(38) a observé un taux de rechute locale et une survenue de métastases plus élevés chez les patientes < 50 ans

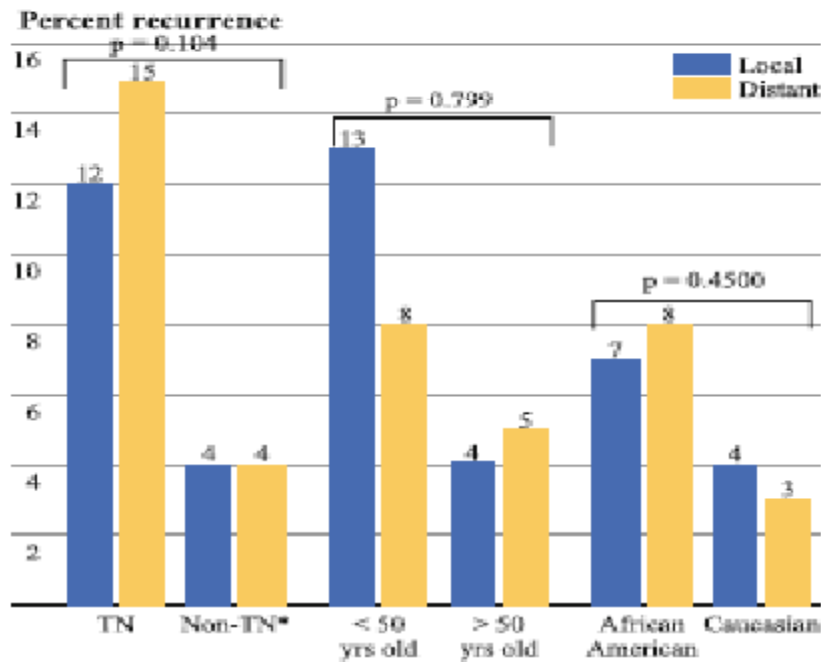


Figure 35 : Taux de recidive local et à distance en fonction du sous type tumorale et l'age (38)

Dans notre étude, et contrairement aux données de la littérature l'évolution du cancer était légèrement plus favorable pour les patientes âgées moins de 48 ans en comparaison avec les patientes dont l'âge est supérieur à 48 ans.

b) La taille tumorale

Les tumeurs BL et TN ont tendance à être de plus grande taille, souvent > 2 cm, que les autres sous-types de cancers mammaires [24,99]. Ceci pourrait être lié à une croissance rapide et une incidence relativement élevée de ces tumeurs chez de jeunes patientes chez qui la détection mammographique est plus difficile.

L'étude de Leonel (100) et all démontre que les tumeurs de grande taille tendent à avoir une évolution plus défavorable quant à notre étude, l'évolution a été plus favorable pour les tumeurs de petite taille que pour les tumeurs de grande taille ce qui confirme les données de la littérature.

c) Le type histologique

Les CSTN forment un groupe hétérogène L'étude histologique permet d'isoler des tumeurs triple négatifs rares, mais à excellent pronostic : tumeur adénoïde kystique, tumeur apocrine, tumeur sécrétoire et tumeur médullaire [50] et carcinome canalaire infiltrant de mauvais pronostic

Il est indispensable d'individualiser ces sous-types à meilleur pronostic auxquels des chimiothérapies agressives pourraient être épargnées et, au contraire, de bien cibler les patientes au pronostic sombre chez qui un traitement systémique est indispensable.

Tableau 26 : Pronostic des sous-types histologiques des tumeurs triple négatives

(117)

Mauvais pronostic	Bon pronostic
Carcinome canalaire infiltrant de haut grade	Carcinome apocrine bas grade
Carcinome lobulaire infiltrant de haut grade	Carcinome médullaire
Carcinome métaplasique haut grade	Carcinome métaplasique bas grade
Carcinome myoépithélial	Carcinome sécrétant juvénile
Carcinome neuro-endocrine haut grade	Carcinome adénoïde kystique

Les résultats de notre étude montrent une évolution légèrement plus favorable dans le type canalaire.

d) Grade SBR

Le grade SBR est un facteur pronostique primordial dans le cancer du sein triple négatif, selon zaki et al38. Le grade SBR II et III intensifie le risque de survenue de récurrence et de décès.

Dans notre étude le grade SBR III a été caractérisé par une évolution plus défavorable

e) Statut ganglionnaire

Dans l'étude de line (101) les patientes avec envahissement ganglionnaire ont une survie global inferieur en comparaison aux patientes sans atteinte ganglionnaire.

Hernand et al (100) en évaluant la relation entre la taille tumorale, le statut ganglionnaire et le pronostic montre que la survie globale et la survie sans rechute dans le cancer du sein triple négatif diminuent avec l'accroissement tumoral et l'envahissement ganglionnaire et la survie a 5 ans a été plus élevée chez les patientes N0 en comparaison avec les patientes N1, N2 et les patientes N3.

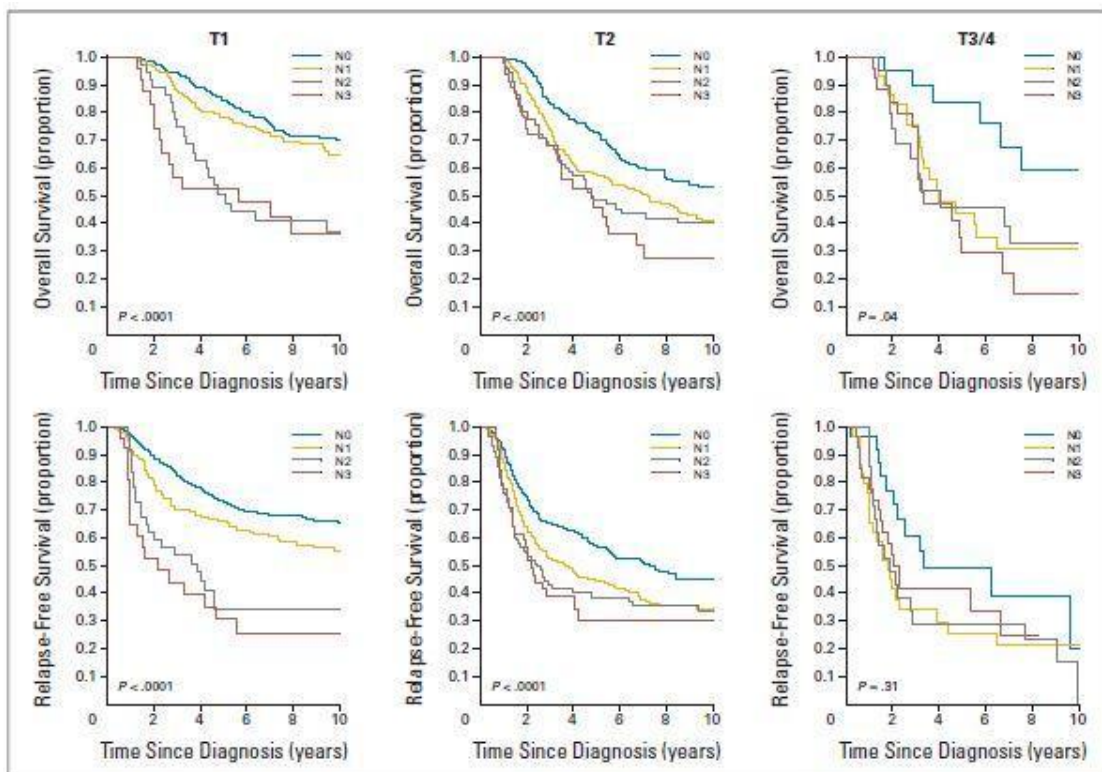


Figure 36 : la relation entre la taille tumorale, le statut ganglionnaire et le pronostic

100

Dans notre étude en présence d'envahissement ganglionnaire l'évolution a été défavorable dans plus que la moitié des cas.

f) f. Emboles vasculaires

Dans le travail de Rabab et al (101), la présence de l'invasion vasculaire a été associée à une détérioration de la survie globale.

Dans notre étude, le statut de l'envahissement vasculaire et un facteur déterminant dans l'évolution du cancer du sein, puisque l'évolution a été plus défavorable chez 75% des cas présentant des embolies vasculaires.

g) Taux de Ki67

Une forte expression de Ki67 permettrait d'isoler un sous-groupe de plus mauvais pronostic [103].

Dans une étude sur 105 patientes atteintes d'une tumeur du sein TN et bénéficiant d'une chimiothérapie néoadjuvante, Keamet al. [56] montraient qu'un Ki67 supérieur à 10 %, bien qu'associé à un taux plus élevé de réponses complètes à la chimiothérapie (pCR), était significativement associé à des survies sans récurrence et des survies globales plus courtes.

Dans notre étude le ki faible associé à une évolution plus favorable

h) Profil moléculaire

Le groupe de tumeurs BL, a un pronostic particulièrement péjoratif [104], il sont le plus souvent plus volumineuses [105, 106, 107], de grade tumoral élevé (75- 100 % sont de grade 3) [108, 109, 110], et avec une faible différenciation.

Différentes études ont ainsi montré que l'expression des marqueurs basaux (CK5/6, CK14, CK17 ou EGFR) était associée à un plus mauvais pronostic. Carey et al. [105] ont montré que les tumeurs BL avaient le pronostic le plus péjoratif en termes de survie spécifique comparé à tous les autres sous -groupes de cancers du sein pour les patientes N+ et N-, Nielsen et al. [111], la présence des cytokératines basales est associée à un mauvais pronostic seulement chez les patientes N+.

Le pronostic des tumeurs BL serait encore plus péjoratif au sein du groupe des CSTN [51, 112].

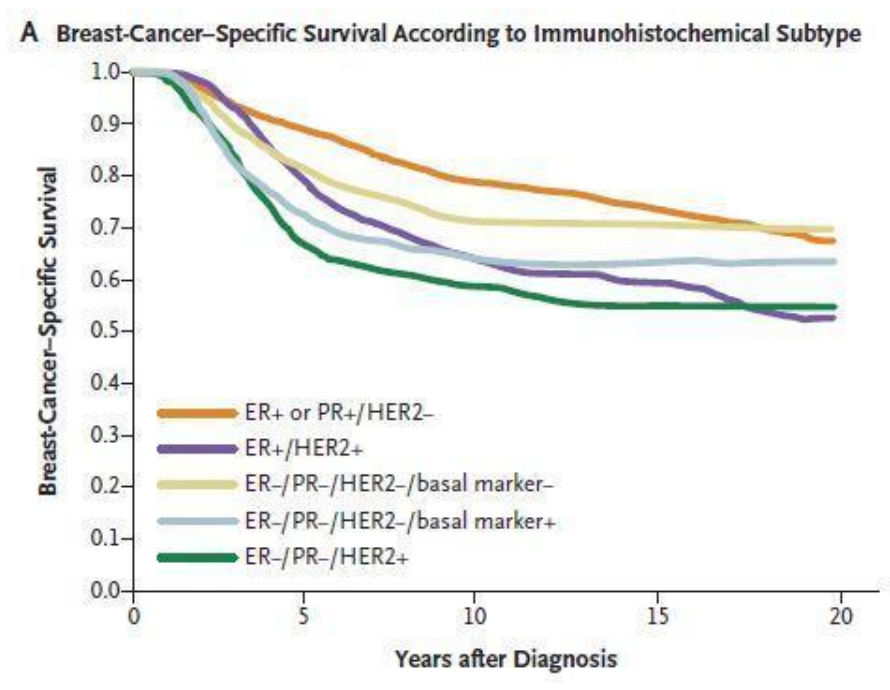


Figure 37 : L'évolution des différents sous type selon Foulks et all (49)

i) Réponse à la chimiothérapie néoadjuvante

En situation néo-adjuvante, il apparaît de plus en plus clairement que c'est précisément la réponse au traitement qui constitue le facteur pronostique le plus important. Ainsi, il est bien démontré que la réponse histologique complète (pCR) à la chimiothérapie néoadjuvante est un facteur pronostique indépendant concernant la survie [113-114].

Cependant, de nombreuses études ont montré que les CSTN avaient un taux de pCR plus élevé que les autres tumeurs du sein mais un pronostic plus sombre [95 ,115 , 116].

Dans l'étude de Liedtke et al. [95], sur 1 118 patientes, celles présentant un CSTN avaient un taux de réponses histologiques complètes significativement plus important que les autres patientes

(22 % contre 11 %). Les patientes TN avec une réponse complète avaient une excellente survie, cependant les patientes avec de la maladie résiduelle après

chimiothérapie néoadjuvante avaient un pronostic significativement moins bon que les autres patientes particulièrement dans les trois premières années.

Ces facteurs pronostiques doivent cependant être affinés. En effet, le bénéfice du traitement n'est pas le même pour toutes les patientes, et ce malgré des facteurs pronostiques identiques. À l'heure actuelle, il paraît important de définir des facteurs prédictifs de la réponse tumorale à un traitement donné.

Notre étude rejoint les données de la littérature en termes de réponse en chimiothérapie néoadjuvante.

2. Facteurs prédictifs

Un facteur prédictif est un facteur associé à une sensibilité ou à une résistance à un traitement spécifique.

Les tumeurs du sein TN sont caractérisées par une prolifération élevée, un taux important de mutations de p53, une mutation ou un dysfonctionnement de BRCA, des anomalies de la réparation de l'ADN, une dérégulation de l'apoptose, une angiogenèse importante...De telles caractéristiques pourraient constituer des facteurs prédictifs de réponse à certains traitements.

a) Anomalies de la réparation de l'ADN

Les dysfonctions dans la réparation de l'ADN des CSTN mises en évidence par leur haute instabilité génomique peuvent rendre ces tumeurs plus sensibles aux thérapies favorisant les lésions de l'ADN.

Ainsi, l'évaluation des anomalies de réparation de l'ADN pourrait nous permettre d'identifier les patientes plus à même de bénéficier de thérapies ciblant l'ADN comme les anthracyclines, les sels de platine et les inhibiteurs de PARP.117

b) BRCA1/mutation/dysfonctionnement

La mutation ou le dysfonctionnement de la voie BRCA1 n'est probablement pas seulement un marqueur pronostique mais aussi un marqueur prédictif de

réponse à la chimiothérapie. Des études précliniques et des analyses cliniques exploratoires montrent un gain de bénéfices aux chimiothérapies altérant l'ADN, les anthracyclines et les sels de platine, en présence de dysfonctionnement de la voie BRCA1 [118 119].

c) Topo-isomérase II alpha

Une des principales cibles des anthracyclines, traitement adjuvant de référence des CSTN, est la topo-isomérase II alpha (topolla) qui contrôle la structure topologique de l'ADN et dont l'expression est influencée par la prolifération cellulaire. L'isoforme active de la topolla est donc la cible idéale à identifier et quantifier afin de prédire la chimiosensibilité aux anthracyclines. Une analyse quantitative automatisée par immunofluorescence (AQUA) est capable d'identifier et de quantifier la topolla [120]. Cet outil pourrait permettre de corrélérer la quantité de topolla présente à la sensibilité aux anthracyclines et ainsi être utilisé comme outil prédictif majeur.

Ainsi, la recherche de facteurs prédictifs est particulièrement développée dans le cancer du sein, plus que dans les autres domaines de l'oncologie, et pourrait permettre de mieux individualiser les traitements. Des marqueurs prédictifs pourraient guider l'utilisation de chimiothérapie par l'identification de sous-populations de patientes TN ayant une maladie chimiosensible, ou prévoir plus spécifiquement la sensibilité ou la résistance aux différentes molécules de chimiothérapie. Cependant, actuellement il n'y a aucun outil clinique pour recommander ou proscrire l'utilisation de chimiothérapies spécifiques, et les choix thérapeutiques se basent alors davantage sur les facteurs pronostiques.

CONCLUSION

Les tumeurs TN représentent un sous-groupe de cancers du sein associé à un mauvais pronostic. Elles sont définies en immunohistochimie par l'absence d'expression des récepteurs estrogènes, de la progestérone et les récepteurs HER2, Vu la non réponse des TNBC à l'hormonothérapie la chimiothérapie reste le seul traitement systémique de ces tumeurs. A travers l'analyse des résultats de notre étude et des données de la littérature, le cancer du sein triple négatif se caractérise par une agressivité plus marquée du point de vue clinique et une évolution défavorable malgré l'emploi de la chimiothérapie.

Alors que ce sous type présentent une réponse fréquente à la chimiothérapie néo-adjuvante, le pronostic de ces patientes reste sombre ; il est donc nécessaire de se doter de stratégies plus agressives et de développer des signatures moléculaires associées à des thérapies ciblées. Une telle approche ne peut être réalisée sans une caractérisation biologique optimale, permettant de comprendre la complexité de ce sous-groupe de tumeurs. Cela nécessite une collaboration internationale dans des essais cliniques impliquant anatomo-pathologistes, oncologues et chercheurs fondamentaux.

RÉSUMÉ

RESUME

Cancer du sein triple négatif non métastatique

Introduction : Le cancer du sein triple-négatif représente un groupe particulier de carcinomes du sein définis en immunohistochimie par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux et absence de surexpression du récepteur HER2. Ce groupe de tumeurs qui ont le pronostic le plus défavorable ne bénéficie actuellement d'aucun traitement ciblé et la seule thérapeutique systémique validée est la chimiothérapie.

Objectifs : Etudier les caractéristiques épidémiocliniques, paracliniques, anatomo-pathologiques, thérapeutiques, évolutifs et Les facteurs pronostiques et prédictifs

Matériels et méthodes : Notre travail consiste en une étude rétrospective menée au centre universitaire Hassan II entre janvier 2012 et décembre 2015 ayant porté sur 89 cas de carcinome mammaire invasifs à phénotype triple négatif

Résultats : Sur le plan épidémioclinique : on a noté un pic de fréquence entre 36 et 48 ans, et 47.19% des patientes toujours en activité génitale.

- Sur le plan anatomo-pathologique:le carcinome canalaire infiltrant est le type le plus prédominant représentant 91.02% des cas avec une taille moyenne des tumeurs de 4.41 cm. Les grades histopronostique II et III représente chacun 31,07% et 61,1% des cas.
- Sur le plan thérapeutique : plus de 11.23 % ont bénéficié d'un traitement conservateur et 78.65% ont subi une intervention chirurgicale radicale du type Patey et enfin 10.11% des patientes n'ont subi aucun traitement chirurgical.

- Une chimiothérapie systémique adjuvante était administrée chez 60,6% des cas et 39,4% ont bénéficié d'une chimiothérapie néo adjuvante
- Sur le plan évolutif on a noté une évolution défavorable chez 33,76% des cas, 18,18% soit 14 cas ont développé des métastases systémiques avec prédilection pour l'os (30% des cas), poumons (25% des cas), le cerveau (25%), hépatique (15% des cas) et 5% cutanée.

CONCLUSION : Le cancer du sein reste, malgré les progrès des traitements et l'apparition des thérapies ciblées, la première cause de mortalité chez la femme. Les classifications cliniques et histologiques actuelles ne permettent pas d'établir totalement les paramètres pronostiques et prédictifs de réponse aux traitements.

Summary

Non-metastatic Triple-negative breast cancer

Introduction: Triple-negative breast cancer represents a particular group of breast carcinomas defined in immunohistochemistry by the absence of the expression of hormone receptors and the absence of overexpression of the HER2 receptor. This group of tumors with the worst prognosis currently has no targeted treatment, and the only validated systemic therapy is chemotherapy.

Purposes: Epidemiological, paraclinic, pathological, therapeutic, and evolutionary characteristics. The prognostic and predictive factors of this study showed:

Materials and methods: Our work consists of a retrospective study carried out at the Hassan II university center between January 2012 and December 2015, involving 89 cases of invasive mammary carcinoma with triple-negative phenotype

Results

- Epidemiologically: the BCTN accounted for 9% of all non -metastatic cases diagnosed, a peak frequency of 36 to 48 years was observed.
- Anatomopathologically: infiltrating ductal carcinoma is the most predominant type, representing 91.02% of cases with an average tumor size of 4.41 cm. Histoprotic grades II and III each representing 31.07% and 61.1% of cases.
- Therapeutically: more than 78.65% have undergone a radical Patey's surgery of the type and 11.23% have benefited from conservative treatment, and finally 10.11% of the patients have not undergone any surgical treatment.

Adjuvant chemotherapy was administered in 60,6% of cases and 34,4% benefited from neo-adjuvant chemotherapy.

- On the evolutionally, an unfavorable trend was observed in 33,76% cases 18,18% is 14 cases developed systemic metastases with predilection for bone (30% of cases), lung (25% of cases), brain (25% of cases), Hepatic (15% of cases) and cutaneous (5% of cases).

Conclusion: Despite advances in treatment and the emergence of targeted therapies, breast cancer remains the leading cause of women's death. The current clinical and histological classifications do not allow to fully establish the prognostic and predictive parameters of response to the treatments.

REFERENCES

- [1] Collett K, Stefansson IM, Eide J, Braaten A, Wang H, Eide GE, Thoresen So, Foulkes WD, Akslen LA. A basal epithelial phenotype is more frequent in Interval breast cancers compared with screen detected tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:1108-12.
- [2] BELLOCQ J-P, CHENARD M-P. *Traité d'histologie* 2006
- [3] PAWLINA MHRW. *Female reproductive system histologie A text and atlas*, 5th edn, Philadelphia, PA : Lippincott Williams and Wilkins, 2006:804-6
- [4] CARDIFF R. D and S. R. Wellings. The comparative pathology of human and mouse mammary glands. *J mammary gland boil neoplasia* 1999; 4:105-22
- [5] Rosemary A. Use and assessment of diagnostic and predictive markers in breast pathology. *Current diagnostic pathology* 2007; 13:126-134
- [6] CLARK, R.B, Howell A, Potten C.S, Anderson E. Dissociation between steroid receptor and cell proliferation in the human breast. *Cancer Res.* 1997;57: 4987-4991
- [7] Petersen, O.W., Horay, P, E. Van Deurs, B. Frequency and distribution of oestrogen receptor -positive cells in normal, nonlactating human breast tissue. *Cancer Res.* 1987, 47: 5748- 5751
- [8] Moll R, Frank W, Shiller DL, et al. The catalogue of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982, 31: 11-24
- [9] Hamperl H. The myoepithelia (myoepithelial cells). Normal state, regressive changes, hyperplasia, tumors. *Curr top pathol* 1970; 53: 161-220
- [10] Barbareschi M, Pacciarrini L, Cangi MG et al. P63, P53 homologue is a selective nuclear marker of myoepithelial cells of the human breast. *Am J Surg Pathol* 2001, 25(8): 1054-60.
- [11] Dairkee SH, Blayney C, Smith H, et al. Monoclonal antibody that defines human myoepithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 7409-13

- 12- Reis-Filho JS, Tutt AN.— Triple negative tumours : a critical review. *Histopathology*, 2008, 52, 108-118.
- 13 - P. Freres (1), J. Collignon (2), C. Gennigens (2), I. Scagnol (3), A. Rorive (2), A. Barbeaux (4), P.A. Coucke (5), G. Jérusalem (2) cancer du sein triple négatif
- 14-T. Derkaoui1* , J. Bakkach1, M. Mansouri1,2, A. Loudiyi2, M. Fihri3, F. Alaoui1, A.Barakat1, B. El Yemlahi1, H. Bihri1, N. Ghailani Nourouti1 and M. Bennani Mechita1 Triple negative breast cancer in North of Morocco: clinicopathologic and prognostic features 2016 10.1186/s12905-016-0346-y
15. Y. Akasbi, S.Bennis, F. Abbass, K. Znati, K. AmraniJoutei, A. Amarti et al.
Clinicopathological, therapeutic and prognostic features of the triplenegative tumors in Moroccan breast cancer patients (experience of Hassan II university hospital in Fez
BMC Research Notes 2011, 4:500
- 16 – G. Rais1*, S. Raissouni1, M. Aitelhaj1, F. Rais2, S. Naciri1, S. Khoyaali1, H. Abahssain1, Y. Bensouda1, B. Khannoussi3, H. Mrabti1 and H. Errihani1
Triple negative breast cancer in Moroccan women: clinicopathological and therapeutic study at the National Institute of Oncology Rais et al. BMC Women's Health 2012
- 17-Z. Bekkouche · Y. Guedouar · F. Ben Ali · F.Z. El Kebir
Caractéristiques des carcinomes mammaires triple-négatifs dans l'Ouest-algérien.
J. Afr. Cancer (2013) 5:155-161
- 18- M. Gueye · S.M.K. Gueye · M. Mbaye · F. Niasse Dia · M.E. Faye Diémé · M.M. Niang · A.A. Diouf · J.-C. Moreau
Clinical features and prognosis of triple negative breast cancer at the senology unit of Aristide-Le-Dantec teaching hospital 10.1007/s12558-013-0252-2

-
- 19- . Schneider BP, Winer EP, Foulkes WD, et al (2008) Triplenegative breast cancer: risk factors to potential targets. Clin Cancer Res 14:8010–8
- 20- Gilles R, Feger C (2010) Imagerie des cancers du sein triplenégatifs. La lettre du sénologue 50:15
- 21- Registre des cancers de la région du grand casablanca 2005-2006-2007.
- 22- P. Freres , J. Collignon , C. Gennigens
Le cancer du sein triple négatif
Rev .Med. Liege 2010; 65 : 3 : 120-126
- 23- Hernandez-Aya LF, Chavez-Macgregor M, Lei X, et al
Nodal Status and Clinical Outcomes in a Large Cohort of Patients With Triple- Negative Breast Cancer
Journal of Clinical Oncology 2011;29(19):2628-2634
- 24- R.Dent, M. Trudeau, KI. Pritchard et al.
Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence
Clin Cancer Res August 1, 2007 13; 4429
- 25-Lansac J
Le cancer du sein
Gynecologie pour le praticien 1999 : 247-250
26. JM. Dolle, JR. Daling, E. White, et al.
Risk Factors for Triple-Negative Breast Cancer in Women under the Age of 45 Year
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 April; 18(4): 1157–1166.

27. Reis-Filho JS, Milanezi F, Paredes J, Silva P, Pereira EM, Maeda SA, de Carvalho LV, Schmitt FC. Novel and classic myoepithelial/stem cell markers in metaplastic carcinomas of the breast. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2003;11:1-8.
28. Parikh RR, Yang Q, Higgins SA, Haffty BG. Outcomes in young women with breast cancer of triple-negative phenotype: the prognostic significance of CK19 expression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70:35-42.
29. Tischkowitz M, Brunet JS, Bégin LR, Huntsman DG, Cheang MC, Akslen LA, Nielsen TO, Foulkes WD. Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2007;7:134.
30. Ihemelandu CU, Naab TJ, Mezghebe HM, Makambi KH, Siram SM, Leffall LD Jr, Dewitty RL Jr, Frederick WA. Basal cell-like (triple-negative) breast cancer, a predictor of distant metastasis in African American women. *Am J Surg*. 2008;195:153-8.
- 31-S. Soomro, H. Khan, G. Asghar Channa
Frequency of triple negative breast cancer: a local experience at JPMC
Pak J Surg 2011; 27(2):77-82
- 32-Yang WT, Dryden M, Broglio K, Gilcrease M, et al.
Mammographic features of triple receptor-negative primary breast cancers in young premenopausal women
Breast Cancer Res Treat. 2008 Oct;111(3):405-10
- 33- Kristin M. Krizmanich-Conniff¹ Chintana Paramagul² Stephanie K. Patterson² Mark A. Helvie² Marilyn A. Roubidoux² Jamie D. Myles³ Kiting Jiang³ Michael Sabel⁴
Triple Receptor-Negative Breast Cancer: Imaging and Clinical Characteristics.

34- Y. Kojima, R. In and H. Tsunoda

Radiologic Features of Triple Negative Breast Cancer

Mammography - Recent Advances 2008: 400-416

35-Dogan BE, Gonzalez-Angulo AM, Gilcrease M, Dryden MJ,

Yang WT

Multimodality Imaging of Triple Receptor-Negative Tumors With

Mammography, Ultrasound, and MRI

AJR Am J Roentgenol. 2010 Apr;194(4):1160-6

36- Alexandra Gangi, MD; Alice Chung, MD; James Mirocha, MS; Douglas Z. Liou,

MD; Trista Leong, MA;

Armando E. Giuliano,MD

Breast-Conserving Therapy for Triple-Negative Breast Cancer

37. Lin C, Chien SY, Chen LS, Kuo SJ, Chang TW, Chen DR.

Triple negative breast carcinoma is a prognostic factor in

Taiwanese women

BMC Cancer. 2009 Jun 18;9:192.

38Zaky SS, Lund M, May KA, Godette KD, Beitler JJ, Holmes LR, et al. The negative

effect of triple-negative breast cancer on outcome after breast-conserving

therapy. Ann SurgOncol 2011;18:2858-65.

39 -Franca Podoa*, Lutgarde M.C. Buydensb, HadassaDeganic, Riet Hilhorstd, Edda

Klippe, Ingrid S. Gribbestadf, Sabine Van Huffelg, Hanneke W.M. van

Laarhovenh, Jan Lutsg, Daniel Monleoni, Geert J. Postmab, Nicole

Schneiderhan-Marraj, Filippo Santoroa, Hans Woutersb, Hege G. Russnesk,l,

Therese Sørliiek,m, Elda Tagliabuen,Anne-LiseBørresen-Dalek for the FEMME

Consortium

Triple-negative breast cancer: Present challenges and new perspectives 2010)

209 e2 2 9

- 40 .Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000;406:747–52.
- 41- Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron JS, He X, Qaqish BF, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 2006;7:96.
- 42-Sotiriou C, Desmedt C. Gene expression profiling in breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* 2006;17(Suppl. 10):x259–62.
- 43-Choi YL, Oh E, Park S, Kim Y, Park YH, Song K, et al.
Triple negative, basal-like, and quintuple -negative breast cancers:
better prediction model for survival
BMC Cancer. 2010 Sep 23;10:507.
- 44 -IP M.C. Mathieu
Molecular subtypes of breast cancer ° 38 - octobre-novembre-décembre
2007 IP M.C. Mathieu
- 45- Vincent-Salomon A.
Triple-negative breast cancer. *Rev Prat* 2013;63:1391–2.
- 46-Vincent-Salomon A, Macgrogan G, Charaffe-Jauffret E, Jacquemier J, Arnould L.
Identification of basal-like carcinomas in clinical practice: “triple zero/
BRCA1-like” carcinomas. *Bull Cancer* 2010;97:357–63.
- 47-Rakha EA, Tan DS, Foulkes WD, Ellis IO, Tutt A, Nielsen TO, Reis-Filho JS. Are
triple negative
tumours and basal-like breast cancer synonymous *Breast Cancer Research*
2007;9(6):404; author reply 405.
- 48-Weigelt B, Reis-Filho JS.
Molecular profiling currently offers no more than tumor morphology and
basic immunohistochemistry.
Breast Cancer Research 2010;12(4):S5.

49- Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS.

Triple-negative breast cancer. The New England
Journal of Medicine 2010;363(20):1938-1948.

50-Bertucci F, Finetti P, Cervera N, Birnbaum D.

Prognostic classification of breast cancer and gene expression profiling.
Medecine
sciences 2008;24(6-7):599-606.

51-Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Paish EC, Lee AH, Ellis IO

Breast carcinoma with basal differentiation: a proposal for pathology definition
based on basal cytokeratin expression. Histopathology 2007;50(4):434-438.

52 . Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, Niemierko A, Abi Raad RF, Boon WL, et al.

Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone
receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after
breast-conserving therapy. J ClinOncol Off J Am SocClinOncol 2008;26:2373-
8.

53 Solin LJ, Hwang W-T, Vapiwala N. Outcome after breast conservation treatment
with radiation for women with triple-negative early-stage invasive breast
carcinoma. Clin Breast Cancer 2009;9:96-100.

54 .Adkins FC, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, Hernandez-Aya LF, et

al. Triple-negative breast cancer is not a contraindication for breast
conservation.

Ann SurgOncol. 2011 Oct;18(11):3164-73

55. H. Portha a, C. Jankowski a,b, M. Cortet a, I. Desmoulins c, E. Martin d, V. Lorgis
c, L. Arnould e, C. Coutant

Tumeurs localisées du sein triple négatives en 2016 : de ´ finitions et prise en
charge Non-métastatic triple-négative breast cancer in 2016: Définitions and
managéme

- 56 Bartelink H, Horiot J-C, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2007;25:3259-65.
- 57 EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014;383:2127-35.
- [58] Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J, Descheenes J, Lesniak D, Sabri S. Increased risk of locoregional recurrence for women with T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2011;29:2852-8.
- [59] Chen X, Yu X, Chen J, Zhang Z, Tuan J, Shao Z, et al. Analysis in early stage triple-negative breast cancer treated with mastectomy without adjuvant radiotherapy: patterns of failure and prognostic factors. *Cancer* 2013;119:2366-74.
- 59 Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008;26:1275-81.
- 60 - Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of longterm outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379:432-44.

- 61 Verma S, Provencher L, Dent R. Emerging trends in the treatment of triplenegative breast cancer in Canada: a survey. *CurrOncol Tor Ont* 2011;18:180- 90.
- 62 -Dhesy-Thind B Pritchard KI Messersmith H O'Malley F Elavathil L Trudeau HER2/neu in systemic therapy for women with breast cancer a systemel review *Breast cancer Res Treal.* 2008; 109: 209- 29
- 63 -Hugh J, Hanson J, Cheang MC, Nielson O, Perou CM ,Dumonter C, Reed J krajewska M ,Treilleux I, Rupin M, Magherini E, Mackey J, Martin M ,Vogel C Breast cancer subtypes and responses to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial *J ClinOncol*, 2009 ;27: 1168 -76
- 64 -ELLIS P ,Barrett lee P, Johnson L, Cameron D,, Wardley A, O'Reilly S , VerrillMSmith I, Yarnold J, Cleman R, Earl H, canney P ,Twelves C , Poole C Bloomfield D Hopwood P Johnston S Dowsett M Bartlett JM Ellis I Peckitt C Hall E Bliss JM TACT Trial Management Groupe TACT Trialists Sequential label phase III randomized controlled trial *lancet* 2009 ;373: 1681- 92
- 65 -Wang P Heitman J The cyclophilins *Genome Biol* 2005. 6 ;226
- 66 -Reis-Filho JS, Tutt AN.— Triple negative tumors : a critical review. *Histopathology*, 2008, 52, 108-118.
- 67- Wasserman EJ, Tan AR.— Evolving Strategies for the Treatment of «Triple-Negative» Breast Cancer. *Am SocClinOncol*, 2008,120-126.
- 68- Carey LA, Rugo HS, Marcom PK et al. TBCRC 001: EGFR inhibition with cetuximab added to carboplatin in metastatic triple-negative (basal-like) breast cancer. *J ClinOncol* 2008; 26: abstract 1009.
- 69.-Carey LA. Targeted chemotherapy? Platinum in BRCA1- dysfunctional breast cancer. *J ClinOncol* 2010;28(3): 361-3

- 70 -Wasserman EJ, Tan AR.— Evolving Strategies for the Treatment of «Triple-Negative» Breast Cancer. *Am SocClinOncol*, 2008,120-126.
- 71- Simon R, Panussis S, Maurer R, et al.—KIT (CD117)-positive breast cancers are infrequent and lack KIT gene mutations. *Clin Cancer Res*, 2004, 10, 178-183.
- 72-. Cristofanilli M, Morandi P, Krishnamurthy S, et al.—Imatinibmesylate (Gleevec) in advanced breast cancer-expressing C-Kit or PDGFR-beta : clinical activity and biological correlations. *Ann Oncol*, 2008, 19, 1713-1719.
- 73 -Stockmans G, Deraedt K, Wildiers H, Moerman P, Paridaens R.— Triple-negative breast cancer. *CurrOpinOncol*, 2008, 20, 614-620
- 74 -Bando H Vascular endothelial growth factor and bevacitumab in breast cancer
Breast cancer N 2007;14(2):163-73
- 75 -Miller K Wang M Gralow J Dickler M Perez EA Shznkier T Cella D Davidson NE
Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone fore metastatic breast cancer
N Engl J Med 2007 ;357 :2666- 76
- 76-Von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M, Fasching PA, Tesch H, Eggemann H, et al. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:299-309.
- 77- Bear HD, Tang G, Rastogi P, Geyer CE, Robidoux A, Atkins JN, et al. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:310-20.
- 78-Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triplenegative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J ClinOncol* 2014;33(1): 13-21.

- 79-Ashworth A. A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair. *J Clin Oncol* 2008;26(22):3785-90.
- 80 -Rouleau M, Patel A, Hendzel MJ, Kaufmann SH, Poirier GG. PARP inhibition: PARP1 and beyond. *Nat Rev Cancer* 2010;10(4):293-301.
- 81-KarimaOualla, Heba M. El-Zawahry, BanuArun, James M. Reuben, Wendy A. Woodward,Heba Gamal El-Din, Bora Lim, NawfelMellas, Naoto T. Ueno and Tamer M. Fouad
Novel therapeutic strategies in the
treatment of triple-negative breast cancer
Received: 8 December 2016; accepted in revised form: 27 April 2017.
- 82-Loi S. Tumor-infiltrating lymphocytes, breast cancer subtypes and therapeutic efficacy. *Oncoimmunology*2013; 2: e24720.
118.
- 83- Loi S, Michiels S, Salgado R, et al.
Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictivefor trastuzumab benefit in early breast cancer:
results from the FinHER trial. *Ann Oncol*2014;
25: 1544-1550.
- 84-Ibrahim EM, Al-Foheidi ME, Al-Mansour MM, et al.
The prognostic value of tumorinfiltratinglymphocytes in triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*
2014; 148: 467-476.
- 85- Adams S, Gray RJ, Demaria S, et al.
Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J ClinOncol*
2014; 32: 2959-2966.

- 86- Blank C, Gajewski TF and Mackensen A. Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: implications for tumor immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2005; 54: 307–314.
87. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008; 26: 677–704.
- 88 Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB, et al. Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. *Immunity* 2007; 27: 111–122.
- [89] Nofech-Mozes S, Trudeau M, Kahn HK, Dent R, Rawlinson E, Sun P, Narod SA, Hanna WM. Patterns of recurrence in the basal and non-basal subtypes of triple-negative breast cancers. *Breast Cancer Research and Treatment* 2009;118(1):131-137.
- 90-Tischkowitz M, Brunet J-S, Bégin LR, Huntsman DG, Cheang MCU, Akslen LA, et al. Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer. *BMC Cancer* 2007;7:134.
- 91-Esserman LJ, Moore DH, Tsing PJ, Chu PW, Yau C, Ozanne E, et al. Biologic markers determine both the risk and the timing of recurrence in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;129:607–16.
- 92-Cheang MCU, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2008;14:1368–76.

- 93- Farmer P, Bonnefoi H, Becette V, Tubiana-Hulin M, Fumoleau P, Larsimont D, et al. Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis. *Oncogene* 2005;24:4660–71.
- 94- Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1938–48.
- 95-Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, Andre ´ F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple- negative breast cancer. *J ClinOncol Off J Am SocClinOncol* 2008;26: 1275–81.
- 96-Tsuda H, Takarabe T, Akashi-Tanaka S, Fukutomi T, Nanasawa T, Watanabe T. Evaluation of histopathological criteria for identifying node-negative breast cancer with high risk of early recurrence in the NSAS-BC protocol study. *Breast Cancer Tokyo Jpn* 2000;7:201–9.
- 97- Dent R, Hanna WM, Trudeau M, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Time to disease recurrence in basal-type breast cancers: effects of tumor size and lymph node status. *Cancer* 2009;115:4917–23.
- 98-Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J ClinOncol Off J Am SocClinOncol* 2010;28:3271–7.
- 99-Tischkowitz MD, Foulkes WD
The basal phenotype of BRCA1-related breast cancer: past, present and future. *Cell Cycle* 2006;5(9):963-967.
- 100- Leonel F. Hernandez-Aya, Chavez-Macgregor M, Lei X, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, et al.
Nodal Status and Clinical Outcomes in a Large Cohort of Patients With Triple-Negative Breast Cancer
J ClinOncol. 2011 Jul 1;29(19):2628-34

- 101- U. Lin, A. Vanderplas, M. E. Hughes, et al
Clinicopathological features and sites of recurrence according to breast cancer subtype in the National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
J Clin Oncol 27:15s, 2009 ,543
- 102 -Mohammed R, Ellis IO, Mahmmod AM, Hawkes EC, Green AR, Rakha EA, Martin SG.
Lymphatic and blood vessels in basal and triple-negative breast cancers: characteristics and prognostic significance
Mod Pathol. 2011 Jun;24(6):774-85
- 103-Keam B, Im SA, Lee KH, Han SW, Oh DY, Kim JH, Lee SH, Han W, Kim DW, Kim TY et al. Ki-67 can be used for further classification of triple negative breast cancer into two subtypes with different response and prognosis. Breast Cancer Research 2011;13(2): R22.
- 104-Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, Perou CM, Nielsen TO. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. Clin Cancer Res 2008;14(5):1368-1376.
- 105 Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, KaracaG, Troester MA, Tse CK, Edmiston S et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. JAMA 2006;295(21):2492-2502.
- 106 -Bertucci F, Finetti P, Cervera N, Esterni B, Hermitte F, Viens P, Birnbaum D. How basal are triple-negative breast cancers? International Journal of Cancer 2008;123(1):236-240.

- 107-Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California Cancer Registry. *Cancer* 2007; 109(9):1721-1728.
- 108- Calza S, Hall P, Auer G, Bjohle J, Klaar S, Kronenwett U, Liu ET, Miller L, Ploner A, Smeds J et al.
Intrinsic molecular signature of breast cancer in a population-based cohort of 412 patients. *Breast Cancer Research BCR* 2006;8(4):R34.
- 109-Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT, Perou CM. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2006;19(2):264-271.
- 110 -Rakha EA, Ellis IO.
Triplenegative/basal-like breast cancer: review. *Pathology* 2009;41(1):40-47.
- 111 Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, Hernandez-Boussard T, Livasy C, Cowan D, Dressler L et al.
Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10(16):5367-5374.
- 112-Tischkowitz M, Brunet JS, Begin LR, Huntsman DG, Cheang MC, Akslen LA, Nielsen TO, Foulkes WD.
Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer. *BMC Cancer* 2007;7:134.

- 113-Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, Wickerham DL, Begovic M, DeCillis A, Robidoux A et al.
Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer.
J Clin Oncol 1998;16(8):2672-2685.
- 114 Van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. J Clin Oncol 2001;19(22):4224-4237.
- 115 -Keam B, Im SA, Kim HJ, Oh DY, Kim JH, Lee SH, Chie EK, Han W, Kim DW, Moon WK et al.
Prognostic impact of clinicopathologic parameters in stage II/III breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel and doxorubicin chemotherapy: paradoxical features of the triplenegative breast cancer. BMC Cancer 2007;7:203.
- 116-Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, Ollila DW, Sartor CI, Graham ML, Perou CM.
The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. Clin Cancer Res 2007;13(8):2329-2334.
- 117-S. ZILBERMAN *, M. BALLESTER, C. BEZU, E. DARAÏ, R. ROUZIER
ParisTumeurs triple négatives du sein : facteurs pronostiques et prédictifs
Hôpital Tenon - APHP - Service de gynécologie-obstétrique -
CancerEst - GRC-UPMC 6 - Université Pierre et Marie Curie Paris VI - 4 rue de la Chine - 75020 Paris

- 118- Husain A, He G, Venkatraman ES, Spriggs DR. BRCA1 up-regulation is associated with repair-mediated resistance to cisplatin. *Cancer Res* 1998;58(6):1120-1123.
- 119- Sharma VB, Feldman A, Ford JM. The role of BRCA1 in DNA repair in chemosensitivity. *J Clin Oncol* 2007;25 (abstract 10606).
- 120- Camp RL, Chung GG, Rimm DL. Automated subcellular localization and quantification of protein expression in tissue microarrays. *Nature Medicine* 2002;8(11):1323-1327.
- 121- Livasy CA, Karaca G, Nanda R et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2006; 19: 264-271.
- 122- Rouzier R, Perou CM, Symmans WF et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5678-5685.
- 123- S. Everine Guiu Lahaye. Facteurs pronostiques et prédictifs dans le cancer du sein triple négatif. Université de Franche-Comté, 2015. Français. < NNT : 2015BESA3012 >.
- 124- Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011;121:2750-2757.
- 125- Inflammatory breast carcinoma and noninflammatory locally advanced breast carcinoma: distinct clinicopathologic entities? Anderson WF, Chu KC, Chang S. 12, National Cancer Institute, Division of Cancer Prevention, EPN, Room 2144, 6130 Executive Blvd, Bethesda, MD 20892-7317, USA : s.n., 15 Juin 2003 , *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 21, pp. 2254-9.

ANNEXES

Annexe 2 : La fiche d'exploitation

N.E : N° Anatomie pathologique :

Nom : Prénom:

Dossier(P40) : Age : Ans

_ ATCDS de cancer du sein :

-Personnels : -Oui Type :..... Date:.....

-Non

- N.P

- Familiaux : - Oui Qui :.....

- Non

- N.P

_ ATCDS personnels de cancer génétiquement lie :

-Oui • Localisation: colon ovaire pancréas

Date de survenue du cancer :.....

-Non

-N.P

Circonstances de découverte :

- Nodule :

- Métastases :

- Imagerie: • Laquelle :.....

- Autres :

Date du diagnostic :

Moyen du diagnostic :

-Biopsie

-Chirurgie/Extemporane

Durée d'évolution :mois

Examen histologique:

-Taille de la tumeur :cm

-Type histologique : Carcinome canalaire infiltrant

Carcinome lobulaire infiltrant

Autre :

lequel.....

- Nombre de ganglions examinés :.....
- .Nbre de ggN+ :.....
- Embole vasculaire : présent absent N.P

Classification S.B.R :

- Score total: Grade I Grade II Grade III

Examen immunohistochimique :

- Statut du Récepteur de HER 2 : 0 1+ 2+ 3+
- RH : négatifs

Classification TNM : T...... N.....M.....Traitement :

- Chirurgical : oui non

Date :.....

Type : Conservateur Radical

- Chimiothérapie : oui non

Début :.....

Durée :.....

Protocole :.....

Fin de la chimiothérapie.....

- Radiothérapie : oui non

Début :.....

Durée :.....

Fin de la RTH :.....

Evolution :

-Date de la dernière consultation.....

-Guérison : Date :.....

-Survenue de récurrence: Date :.....

-Survenue de Métastases Date :.....

-Progression :

-Décès :

-N.P :

Annexe 3 : Classification TNM du cancer du sein, 7e édition 2010(142)

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique post-chirurgical noté "pTNM"

Tumeur Primaire T

- Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée
- T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable
- Tis : carcinome in situ
- Tis (DCIS) : carcinome canalaire in situ
- Tis (CLIS) : carcinome lobulaire in situ
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
- NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur
- T1 : tumeur \leq 2 cm dans sa plus grande dimension
- T1mic : micro-invasion \leq 1 mm dans sa plus grande dimension
- T1a : 1 mm < tumeur \leq 5 mm dans sa plus grande dimension
- T1b : 5 mm < tumeur \leq 1 cm dans sa plus grande dimension
- T1c : 1 cm < tumeur \leq 2 cm dans sa plus grande dimension
- T2 : 2 cm < tumeur \leq 5 cm dans sa plus grande dimension
- T3 : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
- T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)
 - T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
 - T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de péremption situés sur la peau du même sein
 - T4c : T4a + T4b
- T4d : cancer inflammatoire

Ganglions lymphatiques régionaux pN :

- Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

- N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées
 - N0 (i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immuno-histochimique négative (IHC)
 - N0 (i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires $\leq 0,2$ mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
 - N0 (mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymérase Chain réaction)
 - N0 (mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)
- N1mi : micro métastases $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm
- N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
 - N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
 - N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
 - N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)
- N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
 - N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
 - N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
- N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

- N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
- N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Métastases à distance (M)

- Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
- M0 : absence de métastases à distance
- M1 : présence de métastase(s) à distance