

SOMMAIRE

I:	INTRODUCTION.....	15
II:	MATERIELS ET METHODES	19
	A. TYPE D'ETUDE	19
	B. OBJECTIFS.....	19
	C. CRITERES D'INCLUSION	19
	D. CRITERES D'EXCLUSION	19
	E. RECUEIL DES DONNEES	19
	1. Les données démographiques, cliniques et paracliniques :	20
	2. Les caractéristiques anatomopathologiques :	20
	3. Les traitements reçus :	21
	4. L'évolution :	21
	F. SAISIE ET ANALYSES DE DONNEES	21
III:	RESULTATS	23
	A. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	24
	1. La fréquence du cancer du sein triple négatif	24
	2. Age	25
	3. Comorbidités	26
	4. Antécédents familiaux du cancer du sein	27
	5. Le statut hormonal	28
	6. Contraception orale :	29
	7. Gestité-parité :	30
	8. Allaitement :	31
	B. ASPECTS CLINIQUES DU CANCER DU SEIN	32
	1. Circonstance de découverte	32
	2. Délai de consultation	32
	3. Examen clinique	34
	3.1. La localisation de la tumeur	34

3.2. La taille du nodule	35
3.3. Les anomalies cutanées	36
3.4. Les aires ganglionnaires	36
C. EXAMENS PARACLINIQUES DIAGNOSTIQUES :	37
1. Echo-Mammographie :	37
2. Biopsie mammaire :	38
D. EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE	39
1. Taille de la tumeur	39
2. Type histologique	40
3. Grade SBR.....	41
4. Le marqueur de prolifération ki67	42
5. Emboles vasculaires	43
6. Envahissement ganglionnaire	44
E. BILAN D'EXTENSION	45
1. Examen clinique :	45
2. Examens radiologiques :	45
F. CLASSIFICATION TNM :	47
1. T. la taille tumorale	47
2. N : l'envahissement ganglionnaire	49
3. M. la métastases à distance	50
G. TRAITEMENT	52
1. Traitement chirurgical :	52
1.1. Le TNBC non métastatiques :	52
1.2. Le TNBC métastatique	54
2. La chimiothérapie conventionnelle :	55
2.1. La chimiothérapie adjuvante :	55
2.2. La chimiothérapie néo-adjuvante :	57

2.3. La chimiothérapie au stade métastatique :	59
3. La radiothérapie	62
3.1. La radiothérapie adjuvante :	62
3.2. La radiothérapie palliative :	62
3.3. La radio–chimiothérapie concomitante : RCC	62
4. La thérapie ciblée :	63
H. LA TOXICITE	63
1. Toxicité de la chimiothérapie :	63
1.1. La toxicité hématologique :	65
1.2. La toxicité cutané–muqueuse :	65
1.3. La toxicité digestive :	65
1.4. La toxicité neurologique :	69
1.5. La toxicité cardiaque :	69
2. Toxicité de la radiothérapie	69
I. L'EVOLUTION	70
1. Evolution des TNBC non métastatiques	70
1.1. Réponse aux traitements	70
1.2. La survie sans récurrence	72
1.3. La survie globale	72
2. Evolution des TNBC métastatiques	74
2.1. Réponse aux traitements	74
2.2. La survie sans progression	75
2.3. La survie globale	76
3. Comparaison entre les survies des TNBC M0 et M1	77
IV: DISCUSSION	78
A. EPIDEMIOLOGIE DES TNBC	79
1. Incidence du TNBC	79

2. Age	80
3. Comorbidités	83
4. FDR hormonaux.....	83
5. Antécédents de cancer du sein	86
6. Mutation de BRCA1 et tumeurs BL/TN	86
B. CARACTERISTIQUES CLINIQUES	89
1. Délai de consultation	89
2. Symptômes cliniques	90
C. EXAMENS PARACLINIQUES DIAGNOSTIQUES :.....	95
1. Imagerie médicale.....	95
1.1. Mammographie	95
1.2. Echographie mammaire	97
1.3. I.R.M.....	98
1.4. T.D.M	103
D. ANATOMIE PATHOLOGIQUE	103
1. Taille de la tumeur	103
2. Type histologique	105
3. Grade S.B.R	109
4. Ki 67 %	111
5. Emboles vasculaires	112
6. Envahissement ganglionnaire	113
E. PROFIL IMMUNOHISTOCHEMIE ET MOLECULAIRE	116
1. Classification histo moléculaire du cancer du sein	116
2. Définition immunohistochemie (IHC) des tumeurs TN	121
3. Définition moléculaire des TNBC	122
4. Les sous types moléculaires des TNBC	123
5. Basal like breast cancer et cancer triple négatif.....	125

6. Basale like / claudin low	127
F. TRAITEMENT	129
1. Traitement chirurgical	129
1.1. Le traitement conservateur :	129
1.2. Le traitement radical :	131
1.3. L'évolution après la chirurgie :	133
2. Radiothérapie	136
3. Chimiothérapie	138
3.1. La chimiothérapie adjuvante :	138
3.2. La chimiothérapie néoadjuvante :	145
3.3. La chimiothérapie au stade métastatique :	147
4. Les thérapies ciblées	150
4.1. La famille EGFR.....	150
4.2. Le c-kit	151
4.3. Les inhibiteurs d'angiogénèse	153
4.4. Les anti topoisomérase II	153
4.5. Les inhibiteurs PARP et les mécanismes de réparation de l'ADN	155
4.6. Les anti-récepteurs androgéniques :	159
4.7. Les anti -récepteurs oestrogéniques ER α 36	159
5. Immunothérapie	160
G. PRONOSTIC DU CANCER DU SEIN TRIPLE NEGATIF	169
1. Le risque de récurrence loco-régionale :	169
2. Le risque de métastases à distance :	170
H. LES MARQUEURS PRONOSTIQUES ET PREDICTIFS	171
1. Les facteurs pronostiques	171
1.1. Age.....	171

1.2.	La taille tumorale	173
1.3.	Le type histologique.....	173
1.4.	Grade SBR	174
1.5.	Statut ganglionnaire	174
1.6.	Taux de Ki67	176
1.7.	Profil moléculaire	176
1.8.	Réponse à la chimiothérapie néoadjuvante	176
2.	Facteurs prédictifs	178
2.1.	Anomalies de la réparation de l'ADN	178
2.2.	BRCA1 /mutation/dysfonctionnement	180
2.3.	Signatures génétiques	180
2.4.	Topo-isomérase II alpha	181
I.	LA SURVEILLANCE DES TNBC	182
V:	CONCLUSION	184
VI:	RESUME	186
VII:	REFERENCES	195
VIII:	ANNEXES	225

LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1 : la répartition des cas selon le type d'anomalie cutanée

Tableau 2 : répartition des cas selon le type de biopsie réalisée

Tableau 3 : la répartition des cas selon le protocole de chimiothérapie indiqué en adjuvant

Tableau 4 : la répartition des cas selon le protocole de chimiothérapie indiquée en néo adjuvant

Tableau 5 : la répartition des cas selon l'état après chimiothérapie néo-adjuvante

Tableau 6 : les protocoles de chimiothérapie indiqués au stade métastatique

Tableau 7 : la comparaison des taux d'incidence du TNBC selon les différentes séries

Tableau 8 : la comparaison de l'âge moyen du TNBC selon les différentes séries

Tableau 9 : la ménopause comme FDR du TNBS selon les différentes séries

Tableau 10 : les circonstances de découverte selon les différentes séries

Tableau 11 : les caractéristiques mammographiques du TNBC [62]

Tableau 12 : les aspects échographiques du TNBC [62]

Tableau 13 : La Taille de la tumeur au moment du diagnostic selon l'étude de Dent et al. (24) et notre étude

Tableau 14 : La taille de la tumeur selon l'étude de Gueys (17) et notre étude

Tableau 15 : La taille de la tumeur selon l'étude de F.K. Al-thoubaity (18)

Tableau 16 : les sous types histologiques dans les différentes séries et notre série

Tableau 17 : les grades SBR du TNBC selon les différentes séries

Tableau 18 : l'envahissement vasculaire selon les différentes séries

Tableau 19 : l'envahissement ganglionnaire selon les différentes séries : comparaison entre le TNBC et les autres profils moléculaires [24]

Tableau 20 : l'envahissement ganglionnaire selon les différentes séries

Tableau 21 : la classification histo moléculaire du cancer du sein selon ESMO [235]

Tableau 22 : étude comparative des différents sous types du cancer du sein selon La-
Choi et al [81].

Tableau 23 : les voies majeures activées dans chaque sous-groupe de TNBC d'après
B.D. Lehmann et al [89].

Tableau 24 : les différents essais de capécitabine en adjuvant [222].

Tableau 25 : les différents essais phase III et une comparaison entre les différentes
molécules [158] .

Tableau 26 : résultats de l'étude comparant atezo + PAC vs PAC seul [227]

Tableau 27: Principales études sur les inhibiteurs du point de contrôle immunitaire
dans le cancer du sein triple négatif.

Tableau 28 : Pronostic des sous-types histologiques des tumeurs triple négatives
[205]

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : la fréquence du cancer du sein triple négatif par rapport à l'ensemble des cas du cancer du sein diagnostiqués

Figure 2 : la répartition des cas selon les tranches d'âge

Figure 3 : la répartition des cas selon les Comorbidités

Figure 4 : répartition des cas selon l'histoire familiale du CS

Figure 5 : la répartition des cas selon la notion de ménopause

Figure 6 : la répartition des cas selon la prise de contraception orale

Figure 7 : la répartition des cas selon la durée de CO

Figure 8 : la répartition des cas selon la parité

Figure 9 : la répartition des cas selon la notion d'allaitement

Figure 10 : la répartition des cas selon le signe révélateur

Figure 11 : répartition des cas selon le délai de consultation

Figure 12 : la répartition des cas selon la localisation du nodule

Figure 13 : la répartition des cas selon la taille tumorale

Figure 14 : la répartition des cas selon la classe ACR

Figure 15 : la représentation des cas selon la taille p T

Figure 16 : la représentation des cas selon le type histologique

Figure 17 : la répartition des cas selon le grade SBR

Figure 18 : la représentation des cas selon l'index de prolifération Ki 67%

Figure 19 : la répartition des cas selon l'envahissement vasculaire

Figure 20 : la représentation des cas selon l'envahissement ganglionnaire : Pn

Figure 21 : la représentation des cas selon l'examen radiologique effectué

Figure 22 : la répartition des cas selon le stade tumoral

Figure 23 : la répartition des cas selon le stade T4

Figure 24 : la répartition des cas selon le statut ganglionnaire

Figure 25 : La répartition des cas selon le statut métastatique

Figure 26 : La répartition des cas métastatiques selon le site atteint

Figure 27 : la répartition des cas selon l'indication chirurgicale

Figure 28 : la représentation des cas selon le type de chirurgie réalisée

Figure 29 : l'indication chirurgical dans le TNBC métastatique

Figure 30 : répartition des cas selon le type de toxicité

Figure 31 : la répartition des cas selon le grade de l'anémie

Figure 32 : la répartition des cas selon le grade de neutropénie

Figure 33 : la répartition des cas selon le grade de la mucite

Figure 34 : la répartition des cas selon le grade du syndrome main pied

Figure 35 : la répartition des cas selon le grade de nausées/ vomissement

Figure 36 : la répartition des cas selon le grade de diarrhée

Figure 37 : la répartition des cas selon l'évolution

Figure 38 : la répartition des cas selon le site de rechute métastatique

Figure 39 : la courbe de survie sans récurrence dans le TNBC M0

Figure 40 : la courbe de survie globale dans le TNBC M0

Figure 41 : la répartition des cas M1 selon la réponse aux traitements

Figure 42 : la courbe de survie sans progression dans le TNBC M1

Figure 43 : la courbe de survie globale dans le TNBC M1

Figure 44 : comparaison de la courbe de survie globale dans le TNBC M0-M1

Figure 45 : la comparaison des taux d'incidence du TNBC selon les différentes séries

Figure 46 : la comparaison de l'âge moyen du TNBC selon les différentes séries

Figure 47 : la définition de la ménopause selon la NCCN [152]

Figure 48 : la ménopause comme FDR du TNBC selon les différentes séries

Figure 49 : les délais de consultation des patientes selon les différentes séries

- Figure 50 : Cliché mammographique cranio-caudal d'un TNBC qui se présente sous forme d'une masse irrégulière avec des spéculations (62)
- Figure 51 : Une image échographique d'un cancer triple négatif qui montre une masse ronde microlobulaire [62]
- Figure 52 : IRM mammaire dans le TNBC [65]
- Figure 53 : la classification histologiques du TNBC selon OMS 2012
- Figure 54 : Les aspects anatomopathologie du TNBC
- Figure 55 : l'aspect anatomopathologie du Ki67% [71]
- Figure 56 : Embole lymphatique (coloration hématoxyline éosine, barre 200=µm) [73]
- Figure 57 : Envahissement ganglionnaire en fonction de la taille tumorale [74]
- Figure 58 : Classification moléculaire des cancers du sein (1. Cluster luminal / épithélial, 2. Cluster HER2, 3. Cluster basal épithélial) [82]
- Figure 59 : Comparaison entre les cancers du sein «triple négatif» et basal-like [95]
- Figure 60 : Evolution du TNBC selon le traitement chirurgical employé (126)
- Figure 61 : Les indications de la CT adjuvantes : selon la NCCN [152]
- Figure 62 : Les protocoles indiqués en adjuvant : selon la NCCN [152] :
- Figure 63 : les doses dans les différents protocoles indiqués en adjuvant [152]
- Figure 64 : La chimiothérapie au stade métastatique [152]
- Figure 65 : les différents protocoles indiqués au stade métastatique [152].
- Figure 66 : Les principaux sous-types de cancers du sein triple-négatifs et les thérapies correspondantes en cours d'exploration.[169]
- Figure 67 : Récurrence locale et à distance (%) selon le statut TN, l'âge et la race [67].
- Figure 68 : la relation entre la taille tumorale, le statut ganglionnaire et le pronostic [23]
- Figure 69 : L'évolution des différents sous type selon Foulks et al [211]

LISTE DES ABREVIATIONS

ADP	: adénopathie
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
ATCD	: Antécédent
BL	: Basal like
BRCA1	: Breast Cancer gènes 1
BRCA2	: Breast Cancer genes 2
CCI	: Carcinome canalaire Infiltrant
CD28	: Cluster of Differentiation 28
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CK7	: cytokeratin.
CLI	: Carcinome lobulaire infiltrant
CMT	: chimiothérapie
CO	: contraception orale
CT	: chimiothérapie
CTLA4	: Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4
EGFR	: Epidermal growth factor receptor.
ESR1	: Estrogène Réception 1
HTA	: hypertension artérielle
IHC	: Immuno-Histo-Chimie
P 53	: protéine 53
pCR	: Réponse Histologique Complète
PD1	: Programmed death 1

PD-L1	: Programmed death–ligand 1
RCC	: radio–chimiothérapie concomitante
RH	: récepteurs hormonaux
SBR	: Scarff Bloom Richardson
TDM TAP	: tomodensitométrie thoraco abdomino pelvienne
TIL	: Tumor–infiltratin lymphocyte
TN	: triple négatif
TNBC	: Cancer du sein triple négatif

INTRODUCTION

Le cancer du sein est actuellement le premier cancer de la femme dans le monde et au Maroc, son incidence ne cesse d'augmenter depuis 20 ans.

Malgré de considérables progrès dans la prise en charge du cancer du sein, les résultats thérapeutiques restent modestes et avec environ 8.6 millions de cas annuels et près de 627 000 décès qui lui sont attribuables selon le GLOBOCAN 2018 [1]., 2.26 millions nouveaux cas en 2020 avec 684996 décès selon le GLOBOCAN 2020 [2]., de ce fait le cancer du sein reste la première cause de mortalité féminine par cancer dans le monde, ceci en dépit des avancées thérapeutiques et des progrès du dépistage.

Le cancer du sein est une maladie hétérogène tant du point de vue biologique que clinique. Cependant, les techniques d'immunohistochimie ont permis au clinicien de distinguer trois principaux types de cancer du sein : ceux qui expriment les récepteurs aux œstrogènes (70 % des cas); ceux qui expriment le facteur de croissance HER-2 (20 % à 25 % des cas); et les cancers du sein «triple négatifs» (15 % à 20 % des cas). [3].

Le cancer du sein triple négatif se définit par la négativité des récepteurs aux œstrogènes (RO), à la progestérone (RP) et HER2 [4].

Il est à noter d'emblée la différence de seuil de positivité entre les définitions américaine et européenne concernant les récepteurs hormonaux. Ainsi les récepteurs hormonaux sont positifs lorsqu'ils sont supérieurs à 1% en Amérique du Nord, alors qu'en Europe le seuil est de 10%. [5].

Les TNBC sont associés à un risque plus élevé de récurrences précoces, de métastases viscérales et de décès, plus particulièrement dans les 5 premières années du suivi . [6].

La première classification des tumeurs du sein suivant leur profil d'expression génique a été publiée en 2000 par Pérou et al [7]. 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 lumineux A et B.

Le cancer du sein triple négatif (TNBC) est une entité à part entière dans la classification des cancers du sein. Bien qu'il ne représente qu'environ 15 % à 20 % des cas de cancer du sein, il représente un enjeu significatif en raison de deux éléments majeurs. D'une part il concerne une population relativement plus jeune, puisque l'âge médian au diagnostic de TNBC est de 47 ans–54 ans vs 60 ans pour les autres sous-types restants avec une proportion de femmes jeunes (<40 ans) qui double de 12% vs 6% ($p < 0,001$). D'autre part, il présente le pronostic le plus défavorable de tous les sous-types de cancer du sein et ceci malgré une plus grande chimio-sensibilité. La survie globale (SG) à 5 ans peut atteindre des taux de 64% vs 93% pour les autres sous-types [8].

Les TNBC sont associés à un risque de récurrence invasive et de décès plus important. Leur pronostic est notamment lié à l'impossibilité d'utiliser les hormonothérapies, les anti-HER2 et également à l'absence de cible thérapeutique le mettant hors champs du vaste et novateur domaine des thérapies ciblées. [8].

Actuellement le traitement du TNBC repose sur : la chimiothérapie cytotoxique conventionnelle qui est adoptée depuis plusieurs années, l'immunothérapie notamment l'ATEZOLIZUMAB pour les tumeurs qui expriment le PDL1, ainsi que les anti PARPS notamment OLAPARIB et TALAZOPARIB pour les patientes avec des TNBC ayant une mutation du gène BRCA1.

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. Ainsi d'étudier les différentes possibilités thérapeutiques et leur rôle dans l'amélioration des survies sans récurrence, sans progression et la survie globale.

I: MATERIELS ET METHODES

A. TYPE D'ETUDE

Notre étude est une étude rétrospective menée au sein du service d'oncologie médicale au CHU Hassan 2 Fès du janvier 2012 au décembre 2018, ayant porté sur 380 cas de cancer du sein triple négatif tout stades confondus.

B. OBJECTIFS

Notre étude a comme objectif l'étude des caractéristiques épidémiocliniques, paracliniques, anatomo-pathologiques, thérapeutiques, évolutifs, facteurs pronostiques et prédictifs et enfin la survie sans récurrence, la survie sans progression et la survie globale.

C. CRITERES 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
- Cancer du sein métastatique

D. CRITERES D'EXCLUSION

Nous avons exclu : les dossiers incomplets , les patients de sexe masculin

E. RECUEIL DES DONNEES

Nous avons utilisé des informations du registre du cancer du service d'Oncologie médicale du CHU-Hassan-II-Fès, qui enregistre tous les cas incidents de cancer diagnostiqués. Cette étude a porté sur les cas de cancer du sein triple négatif métastatique et non métastatique collectés entre janvier 2012- décembre 2018.

Les informations étaient recueillies de façon rétrospective à partir du dossier médical pour chaque patiente et du service électronique Hosix.net. Une base de données Excel (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 site de métastase le traitement reçu, le nombre des cures, l'évolution et la survie.

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 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, cliniques et paracliniques :

L'âge, le statut ménopausique, la prise de contraception, 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 Scarff Bloom Richardson (SBR), la présence d'embolies 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. La présence de métastase locorégionale ou à distance permet de classer les patientes en 3 catégories : le TNBC non métastatique, localement avancé et le métastatique.

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 ou palliative. Ainsi les indications de l'immunothérapie.

4. L'évolution :

Nous avons étudié :

- Pour les TNBC non métastatiques : la survie sans rechute, notamment la date de rechute, le site de rechute et l'évolution après rechute
- Pour les TNBC métastatiques : la survie sans progression, notamment la date de progression, le type de progression
- Pour les deux on étudie le taux de survie globale.

F. SAISIE ET ANALYSES DE DONNEES

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, ainsi que les courbes de survie sans récurrence, sans progression et la survie globale à l'aide du service d'épidémiologie clinique à la faculté de médecine et de pharmacie de Fès, le test était considéré comme significative quand p (degré de signification) était inférieure à 0,05.

RESULTATS

A. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

1. La fréquence du cancer du sein triple négatif

Dans notre étude 380 cas du TNBC ont été collectés au sein du service d'oncologie médicale entre janvier 2012 et décembre 2018, soit 16.88 % de l'ensemble des cancers du sein traités au sein de notre institution dans la même période.

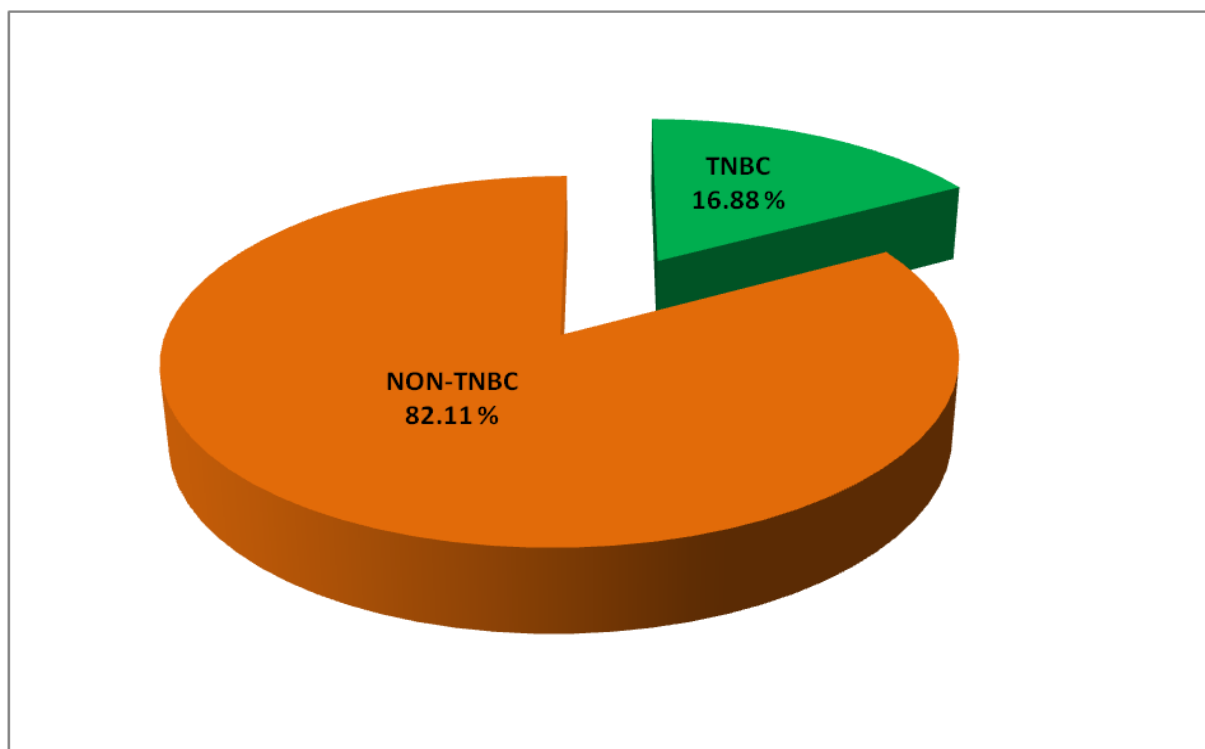


Figure 1 : la fréquence du cancer du sein triple négatif par rapport à l'ensemble des cas du cancer du sein diagnostiqués

2. Age

L'âge moyen dans notre étude est de 48.5 ans avec un écart type de 11.5 ans et des extrêmes de 23 ans et 84 ans.

La figure 2 montre la répartition des cas selon les tranches d'âge .

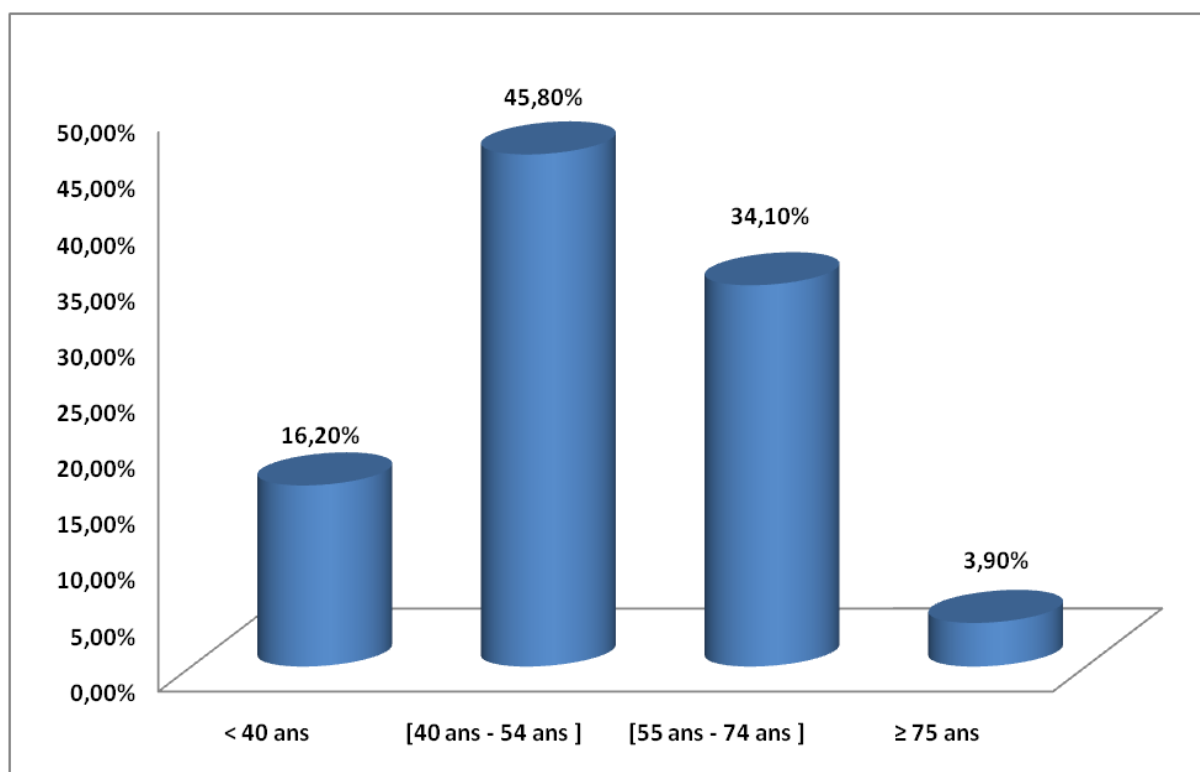


Figure 2 : la répartition des cas selon les tranches d'âge

3. Comorbidités

Dans notre étude, 2 facteurs de risques ont été étudiés : l'HTA et le diabète

- L'HTA a été retrouvée chez 25.11 % des femmes soit : 95 cas
- Le diabète a été détecté chez 25.99 % des patientes soit : 98 cas
- Les deux facteurs ont été combinés chez 21.14 % soit : 80 cas
- Ces ATCDs ont été absents chez 39.64 % soit 151 cas
- L'HTA et le diabète n'ont été pas précisés chez 9.25 % soit : 35 cas

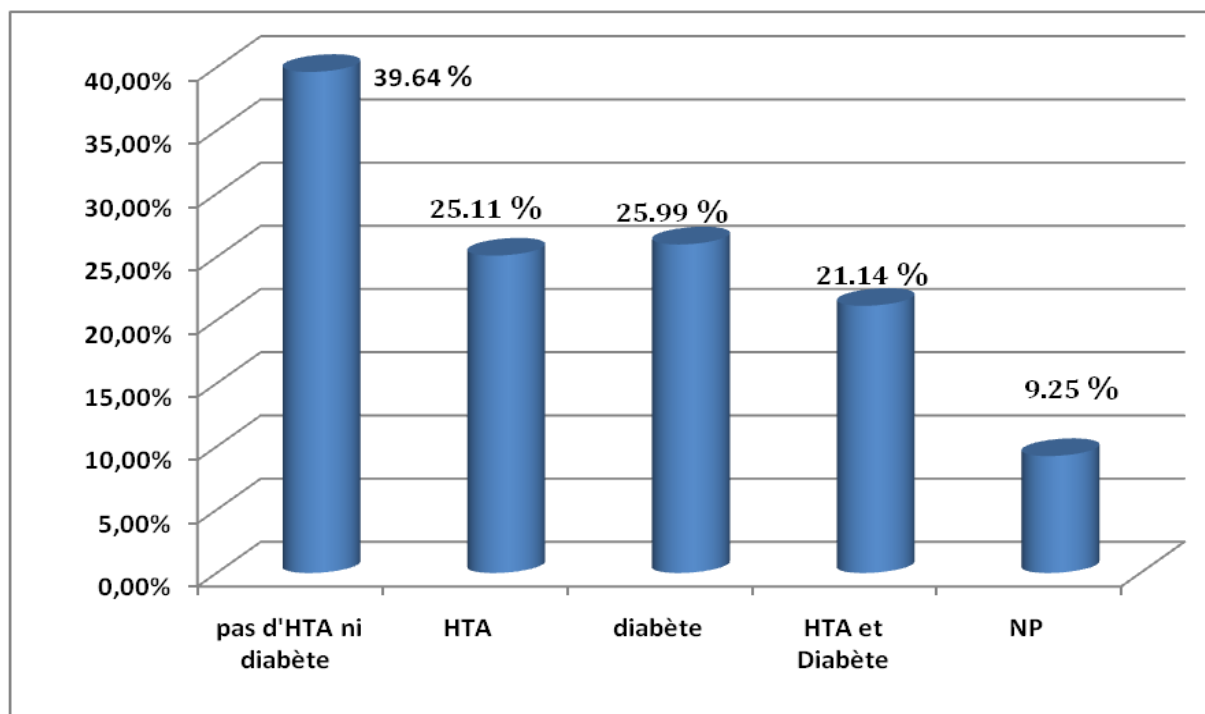


Figure 3 : la répartition des cas selon les Comorbidités

4. Antécédents familiaux du cancer du sein

Dans notre étude 49 patientes ont une histoire familiale du cancer du sein ; Alors que 311 patientes n'ont pas d'histoire familiale.

Cet ATCD n'a été pas précisé chez 20 patientes dans notre étude

La figure 4 montre la répartition des cas selon la notion d'histoire familiale du cancer du sein.

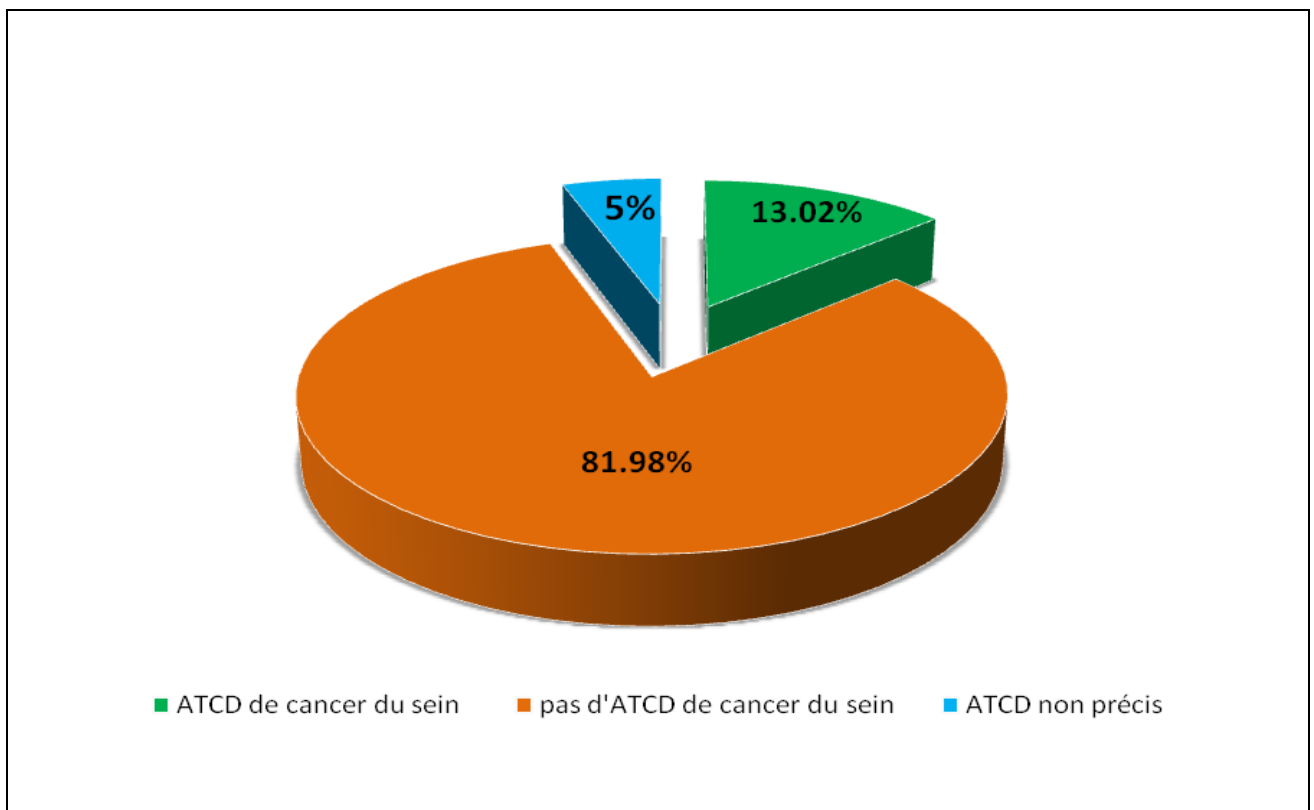


Figure 4 : répartition des cas selon l'histoire familiale du cancer du sein

5. Le statut hormonal

Dans notre étude, plusieurs facteurs de risque hormonaux ont été étudiés : la notion de ménopause, la prise de contraception orale, la durée de la contraception orale, et enfin l'étude d'un facteur protecteur : l'allaitement.

☞ La ménopause

Dans notre étude : les patientes ménopausées représentent 55.21 % , alors que 44.79 % des femmes sont toujours en période d'activité génitale.

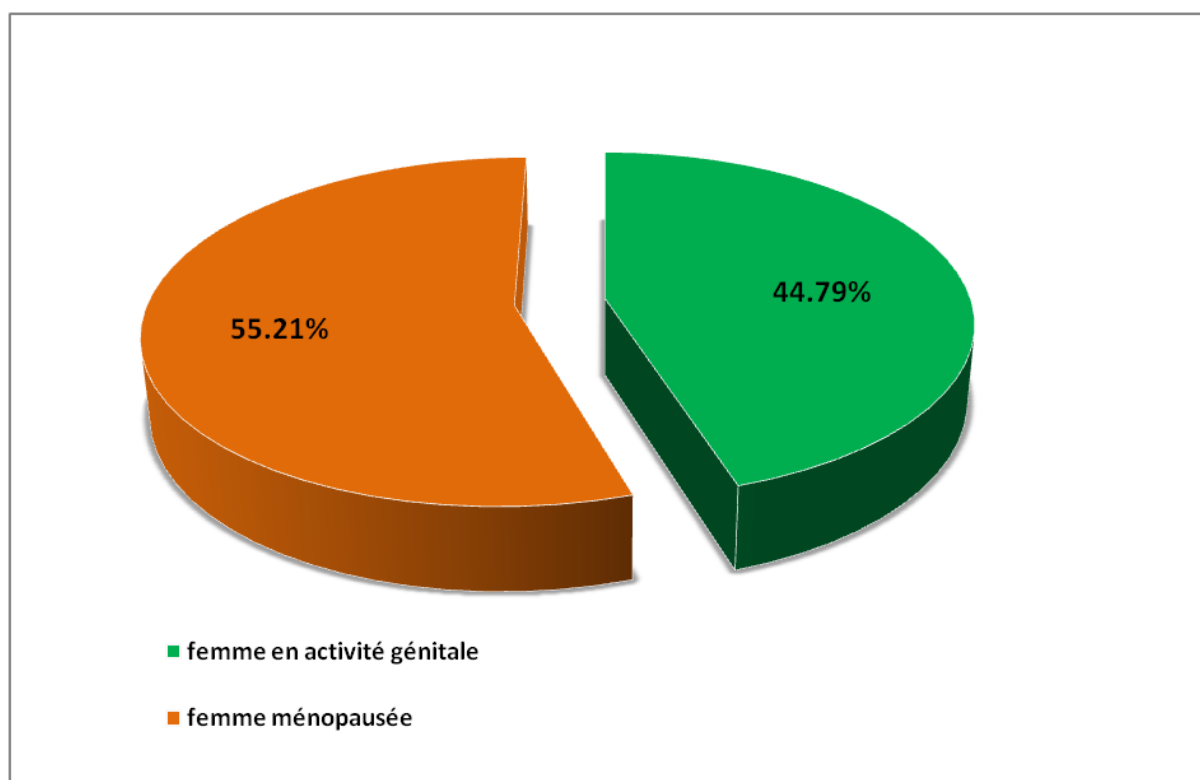


Figure 5 : la répartition des cas selon la notion de ménopause

6. Contraception orale :

Dans notre étude, 58.89 % des femmes ont été sous contraception orale alors que 41.11 % ne prenaient pas de contraception orale.

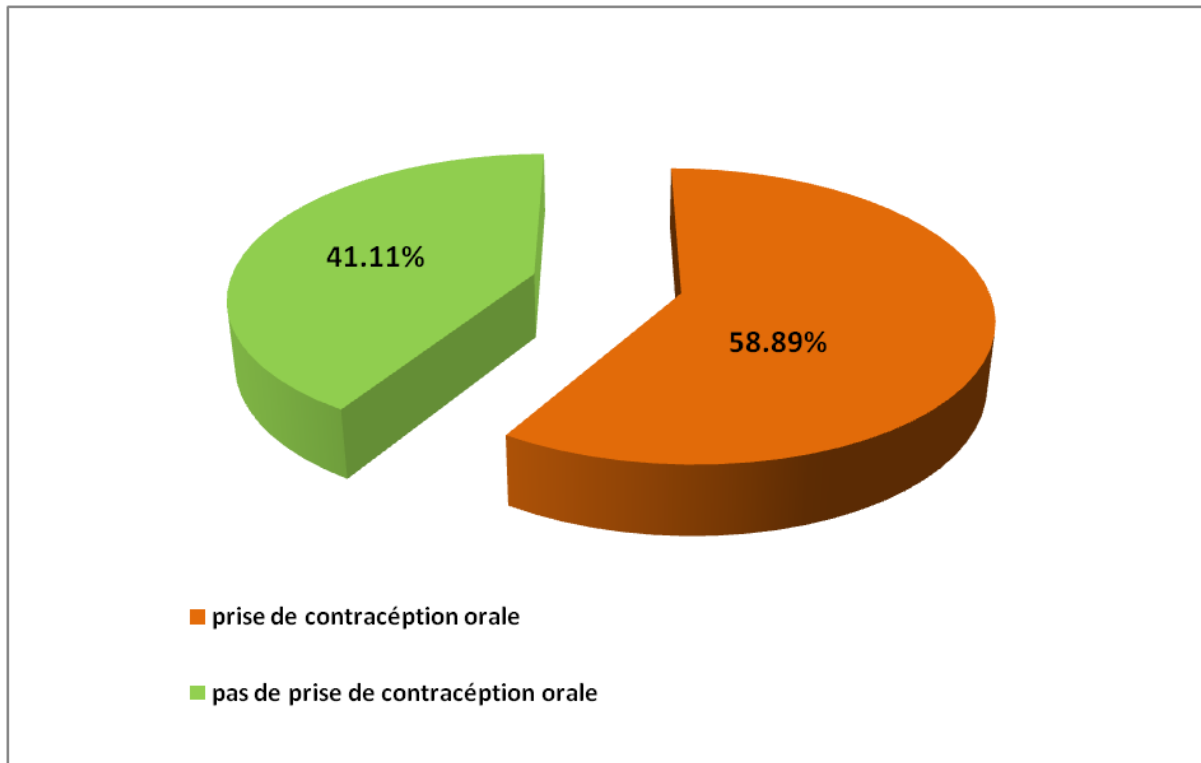


Figure 6 : la répartition des cas selon la prise de contraception orale

☞ La durée de la contraception orale :

Dans notre étude, 58.89% des femmes ont été sous contraception orale dont la durée était réparti comme suivant : 68.23 % des femmes ont été sous CO pendant 5 ans ou plus alors que 31.77 % des femmes prenaient la CO pendant une durée ne dépassant pas 5 ans

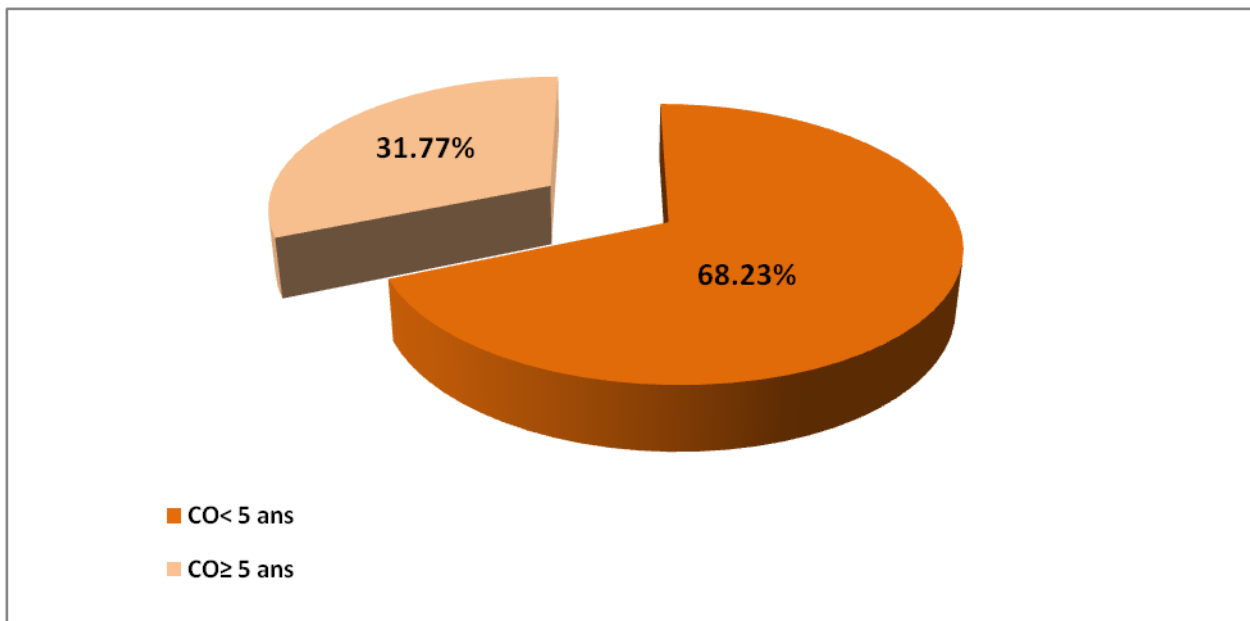


Figure 7 : la répartition des cas selon la durée de CO

7. Gestité-parité :

25.11% patientes étaient primipares soit 95 cas ; la multiparité a été retrouvée chez 59.47% des patientes soit 225 cas

60 patientes étaient nullipares dont 32 étaient nuligeste.

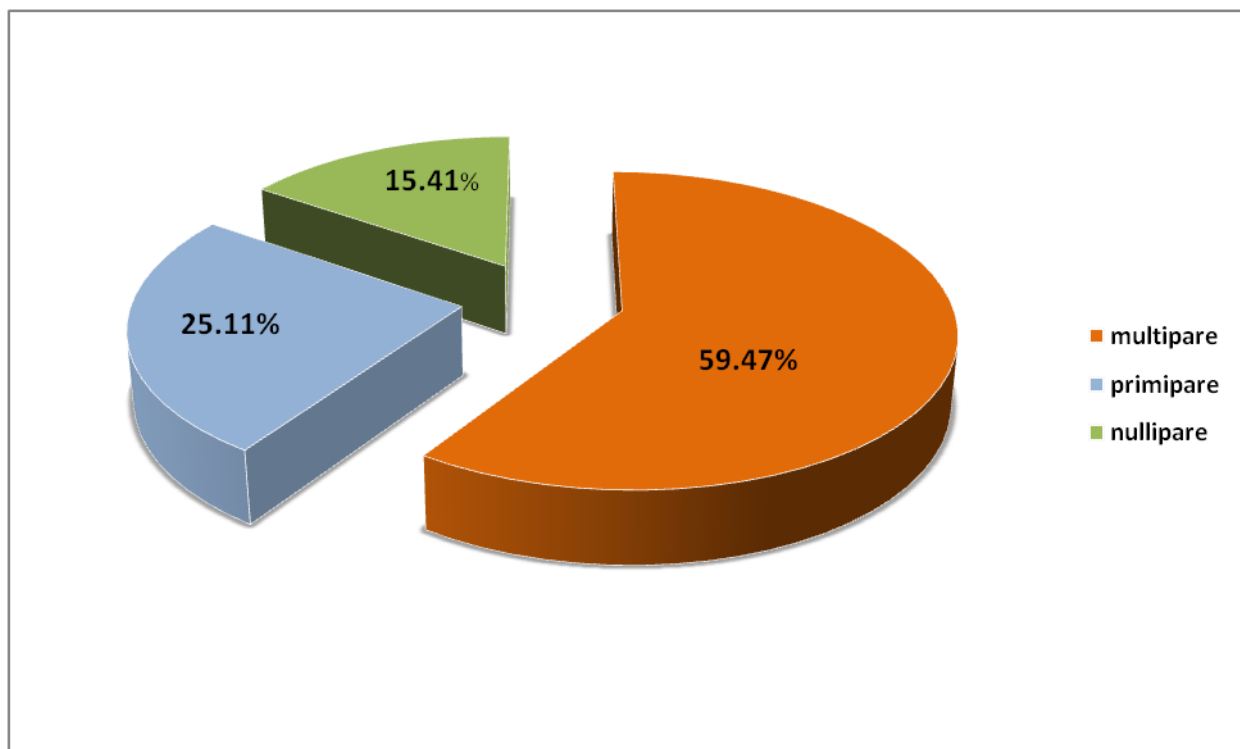


Figure 8 : la répartition des cas selon la parité

8. Allaitement :

Dans notre étude, l'allaitement comme facteur protecteur était mentionné chez 68 % des femmes, alors que 32 % d'entre elles n'allaitaient pas au sein.

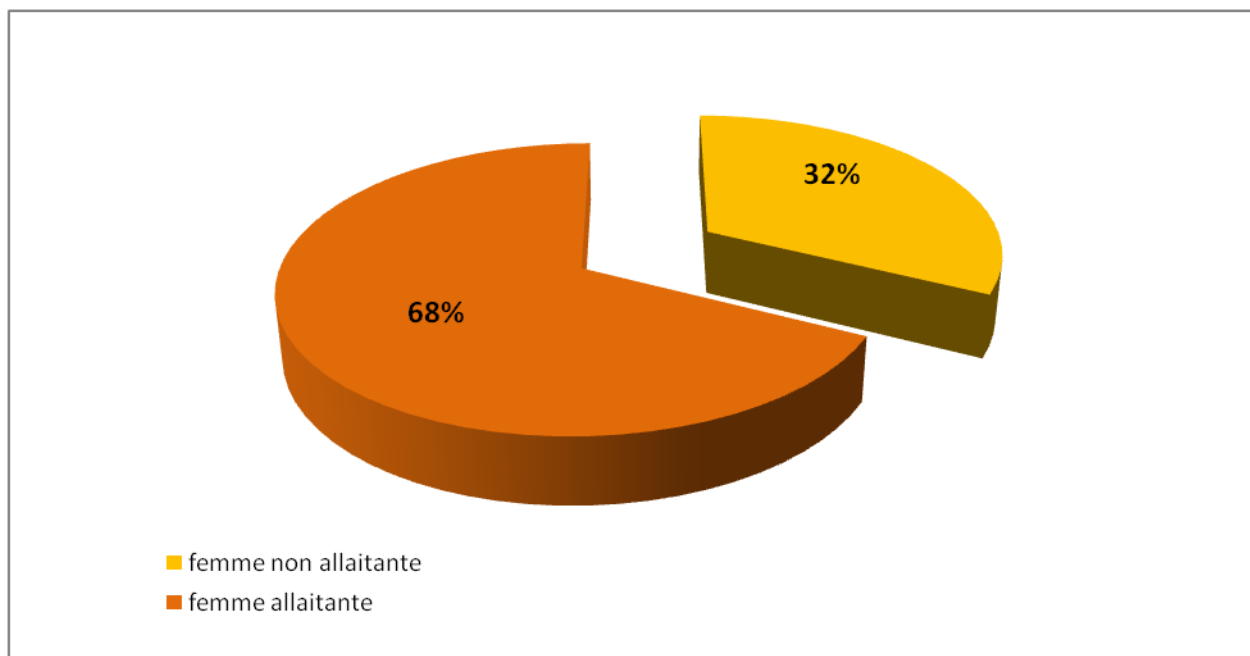


Figure 9 : la répartition des cas selon la notion d'allaitement

B. ASPECTS CLINIQUES DU CANCER DU SEIN

1. Circonstance de découverte

Dans notre étude, le nodule a constitué le signe révélateur dans 299 cas soit 78.68 %, en revanche d'autres circonstances ont été répartir comme suivant :

- Mammographie (dépistage) : 11 cas soit 2.89 %
- Mastite : 10 cas soit 2.63 %
- Mastodynie : 10 cas soit 2.63 %
- ADP axillaire : 23 cas soit 6.05 %
- Peau d'orange : 27 cas soit 7.10 %

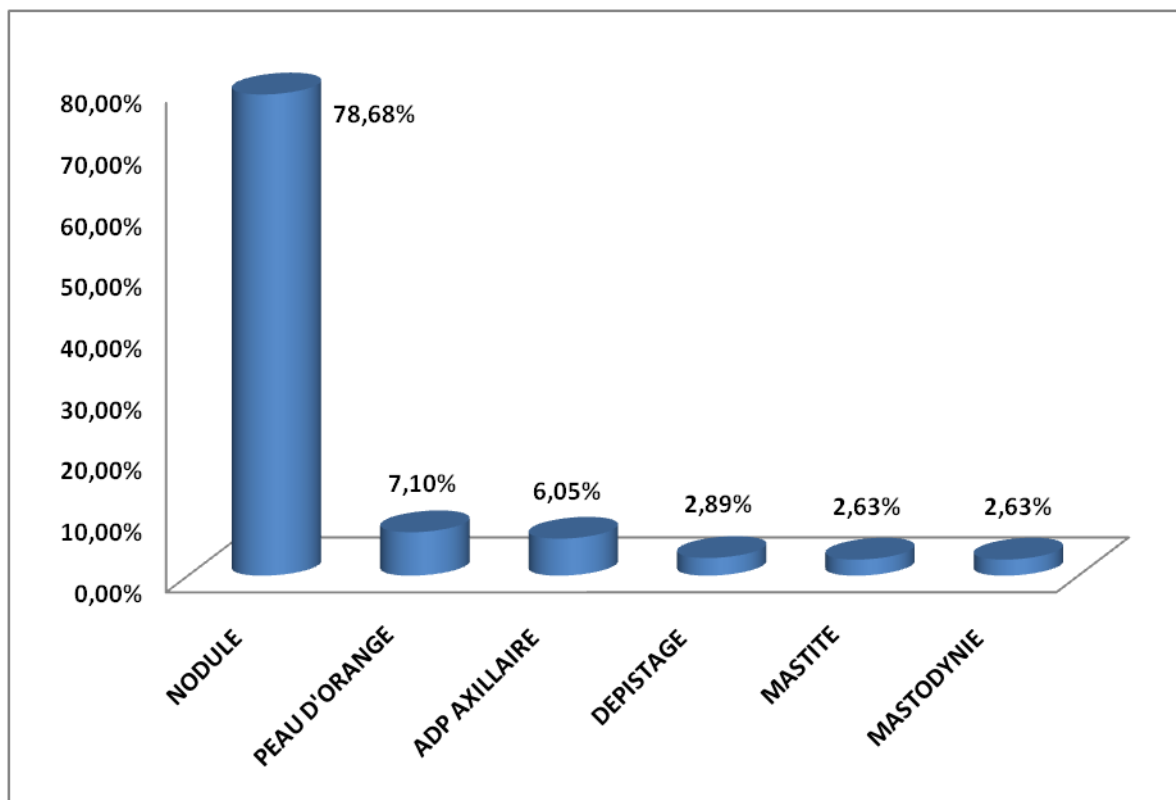


Figure 10 : la répartition des cas selon le signe révélateur

2. Délai de consultation

Dans notre étude, le délai moyen de consultation était 6 mois, avec des extrêmes de 1 semaine et 3 ans , un écart type de 5.83 mois .

La figure ci-dessous montre la répartition des cas selon le délai de consultation :

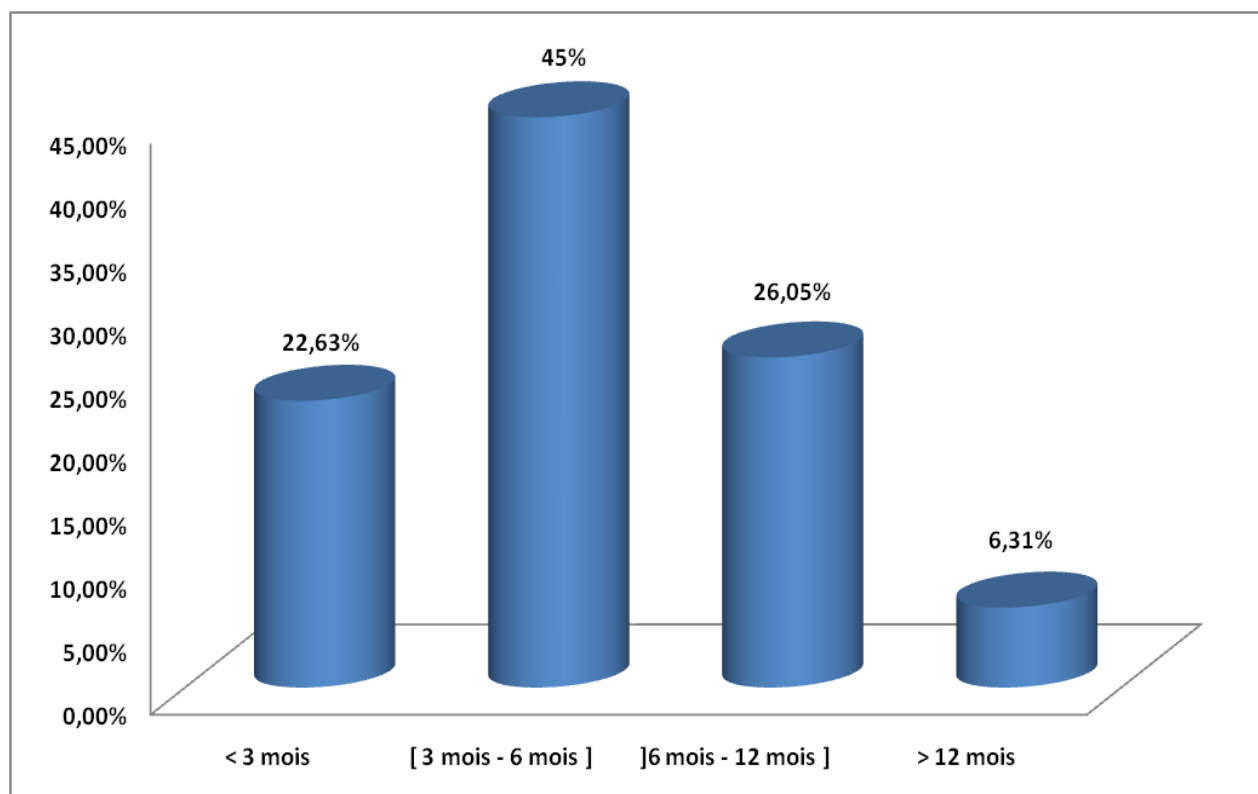


Figure 11 : répartition des cas selon le délai de consultation

3. Examen clinique

3.1. La localisation de la tumeur

Dans notre série, parmi 299 cas ayant un nodule du sein on note une prédominance gauche qui a été objectivée dans 55,94 % soit 167 cas. Une bilatéralité a été objectivée dans 4,40% soit 13 cas.

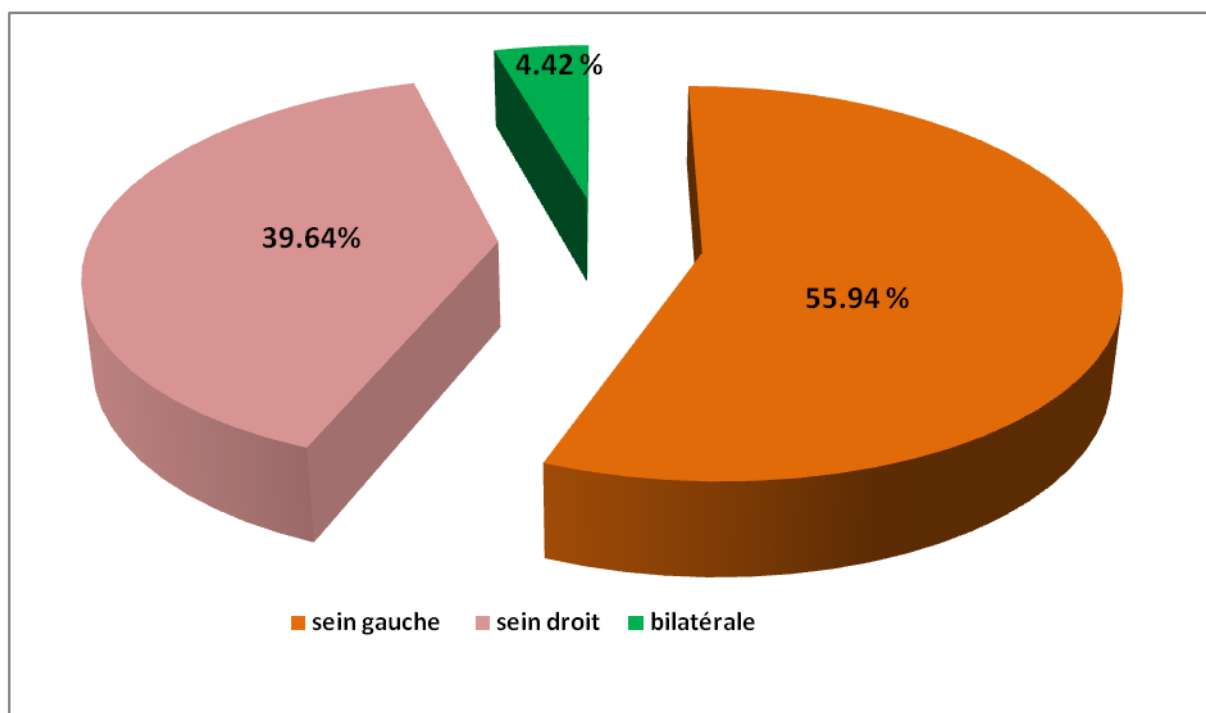


Figure 12 : la répartition des cas selon la localisation du nodule

3.2. La taille du nodule

A l'issue de l'examen clinique chez 299 patientes, 137 patientes avaient un nodule mesurant entre 2 cm et 5 cm soit 45.81 %.

76 patientes avaient un nodule mesurant moins de 2 cm soit 25.55 %, ainsi la taille a dépassé 5 cm chez 63 patientes soit 21.15 %.

La taille n'était pas précise par examen clinique chez 23 patientes soit 7.49%.

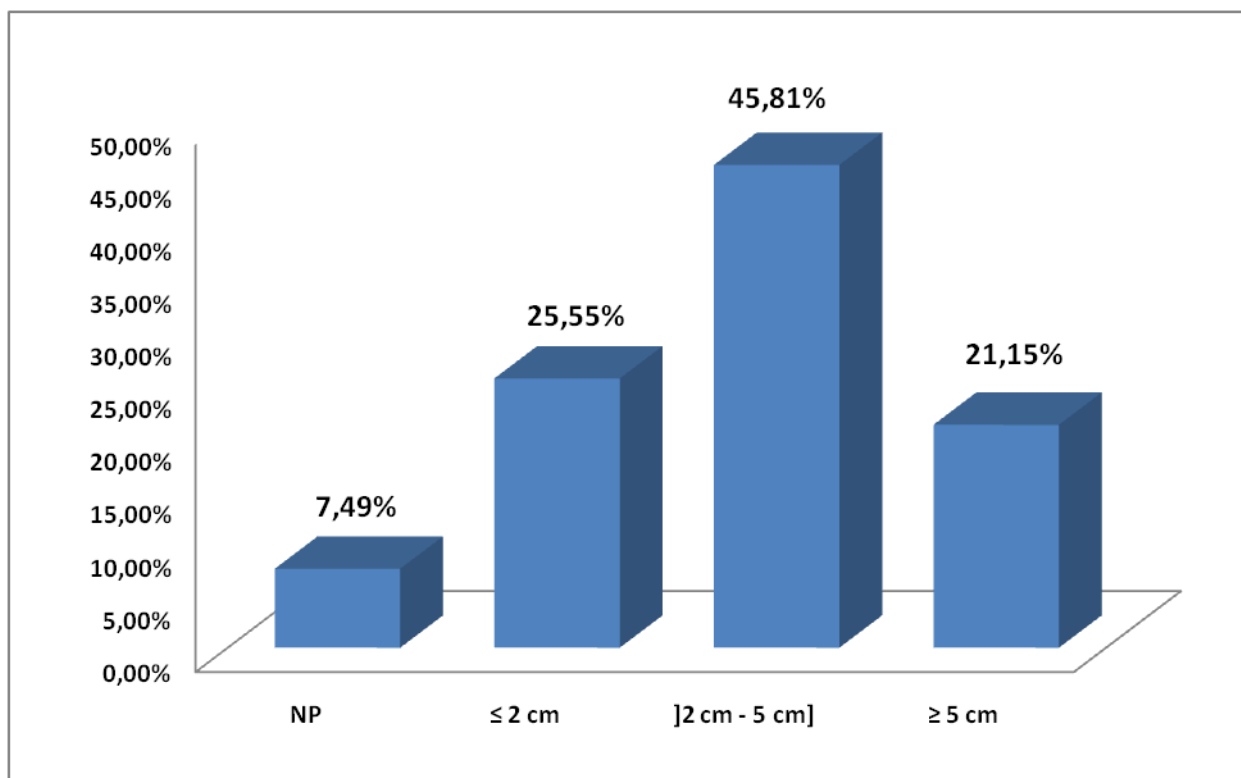


Figure 13 : la répartition des cas selon la taille tumorale

3.3. Les anomalies cutanées

La présence d'anomalie cutanée varie d'une patiente à l'autre, l'ulcération cutanée et la rétraction de peau étaient les signes les plus retrouvés chez les patientes de notre série.

Le tableau ci-dessous montre la répartition des cas selon l'anomalie cutanée

Tableau 1 : la répartition des cas selon le type d'anomalie cutanée

Anomalie cutanée	Effectif	Pourcentage
Ulcération cutanée	4	36.36 %
Rétraction cutanée	4	36.36 %
Peau d'orange	1	9.09 %
Induration	1	9.09 %
Fistulisation	1	9.09 %
Total	11	100 %

Dans notre série le caractère inflammatoire du cancer a été retrouvé chez 42 patientes soit 11.01 % de la totalité des cas.

3.4. Les aires ganglionnaires

L'examen clinique a objectivé la présence d'adénopathie chez 144 patientes soit 37.44 % de l'ensemble des cas étudiés dans notre série.

C. EXAMENS PARACLINIQUES DIAGNOSTIQUES :

1. Echo-Mammographie :

L'examen de référence pour caractériser les tumeurs du sein est la mammographie, permettant ainsi leur stadification selon la classification ACR.

Cet examen est associé dans la majorité des cas à une échographie mammaire qui permet l'examen des aires ganglionnaires vu la prévalence augmentée des métastases ganglionnaires asymptomatiques surtout chez les patientes atteintes d'un TNBC.

Un bilan radiologique à la recherche de métastases à distance est fortement recommandé même en absence de signes d'appel clinique. Cependant ESO-ESMO international consensus guidelines (ABC2) recommande la réalisation d'un scanner thoraco-abdominal et une scintigraphie osseuse.

☞ Dans notre série : 142 patientes avaient une lésion classée ACR 4 soit 37.44 %, alors que la classe ACR 5 était la plus fréquente avec 238 cas soit 62.56 %.

La figure ci-dessous montre la répartition des cas selon la classification ACR.

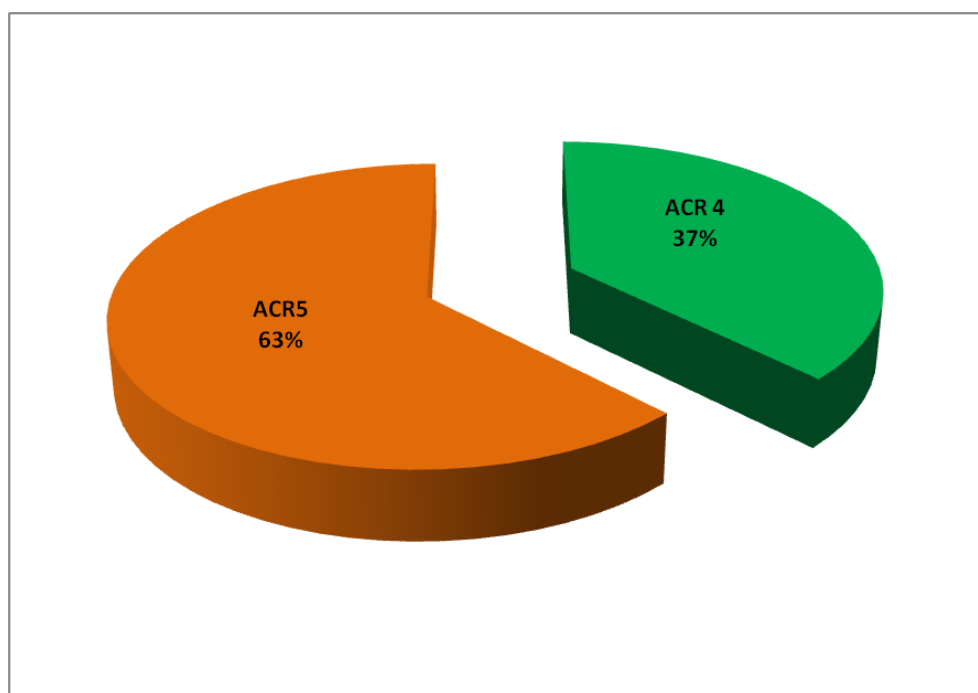


Figure 14 : la répartition des cas selon la classe ACR

2. Biopsie mammaire :

Dans notre étude, la micro-biopsie au trocut était faite chez 32 patientes (78%) (tableau 2). La technique de biopsie ne fut pas précisée chez 4 patientes

Tableau 2 : répartition des cas selon le type de biopsie réalisée

Technique de biopsie	Fréquence	Pourcentage (%)
Microbiopsie	338	89.1 %
Biopsie chirurgicale	7	2.01 %
Examen extemporané	16	4.2 %
Non précise	19	4.69 %
Total	380	100 %

D. EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE

1. Taille de la tumeur

Dans notre étude, parmi 297 patientes opérées, la taille de la tumeur a variée entre 0.5 cm et 10 cm , avec une taille moyenne 3.5 cm et un écart type de 4.01 cm .

Dans 5.38 % des cas la taille n'était pas précise soit 16 cas.

La figure ci-déçus représente la répartition des cas selon la taille de la tumeur

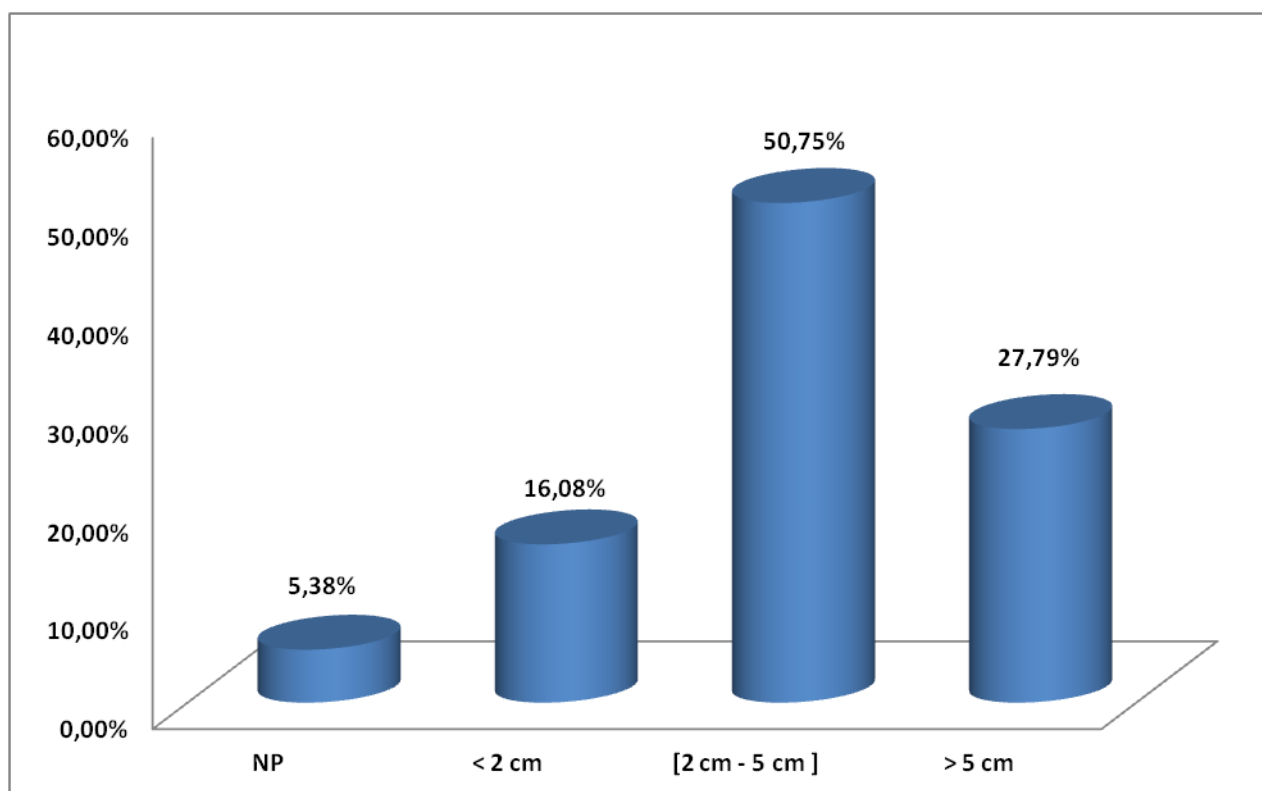


Figure 15 : la représentation des cas selon la taille p T

2. Type histologique

Sur le plan histologique : parmi 297 patientes opérées ; le carcinome canalaire infiltrant était prédominant dans 86.78 % soit 258 cas ; en revanche le carcinome lobulaire infiltrant ne représente que 4.40 % soit 13 cas.

Le reste des tumeurs 8.87 % soit 26 cas représentés par 7 cas de carcinome médullaire, 7 cas de carcinome métaphysaire type sarcomatoïde et 6 cas de carcinome peu différencié, 2 cas de tumeurs apocrine et 4 cas de type non spécifique

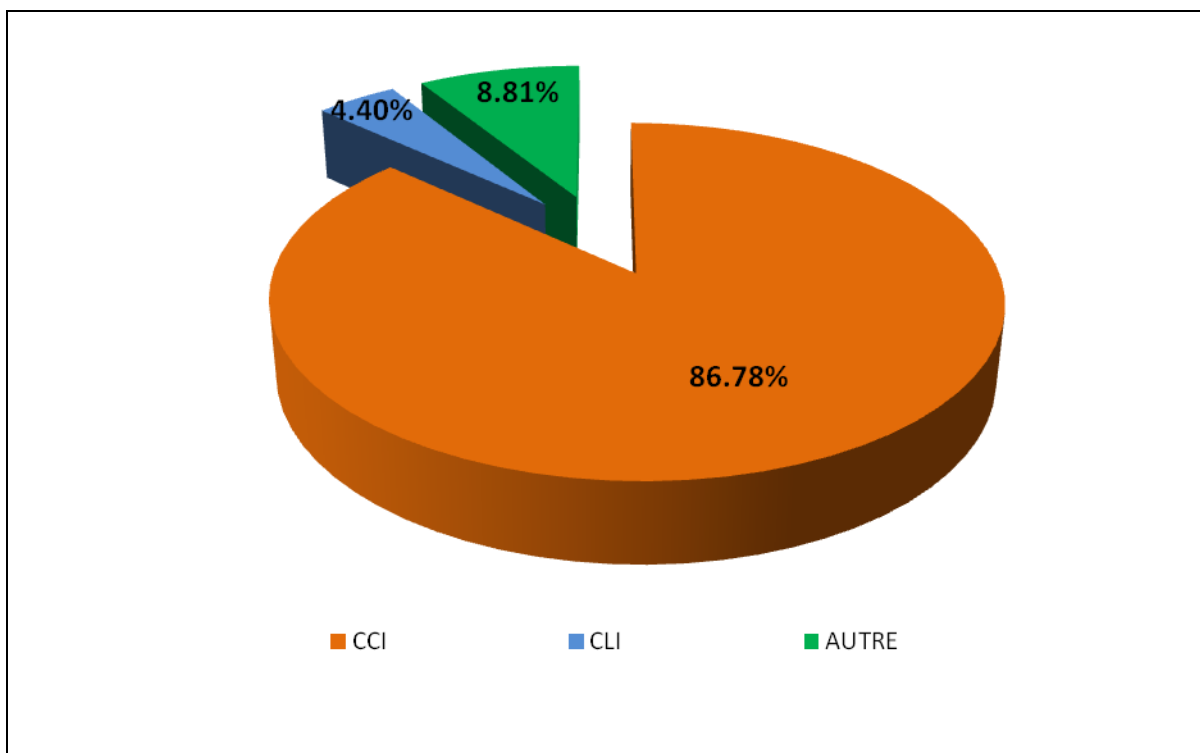


Figure 16 : la représentation des cas selon le type histologique

3. Grade SBR

Dans notre étude, le grade SBR a été précisé chez 297 cas

- Les tumeurs grade SBR 1 représentaient seulement 6.73 % soit 20 cas
- Les tumeurs grade SBR 2 représentaient 30.97 % soit 92 cas
- Les tumeurs grade SBR 3 représentaient 58.92 % soit 175 cas
- Pour 10 patientes cet élément n'était pas précis

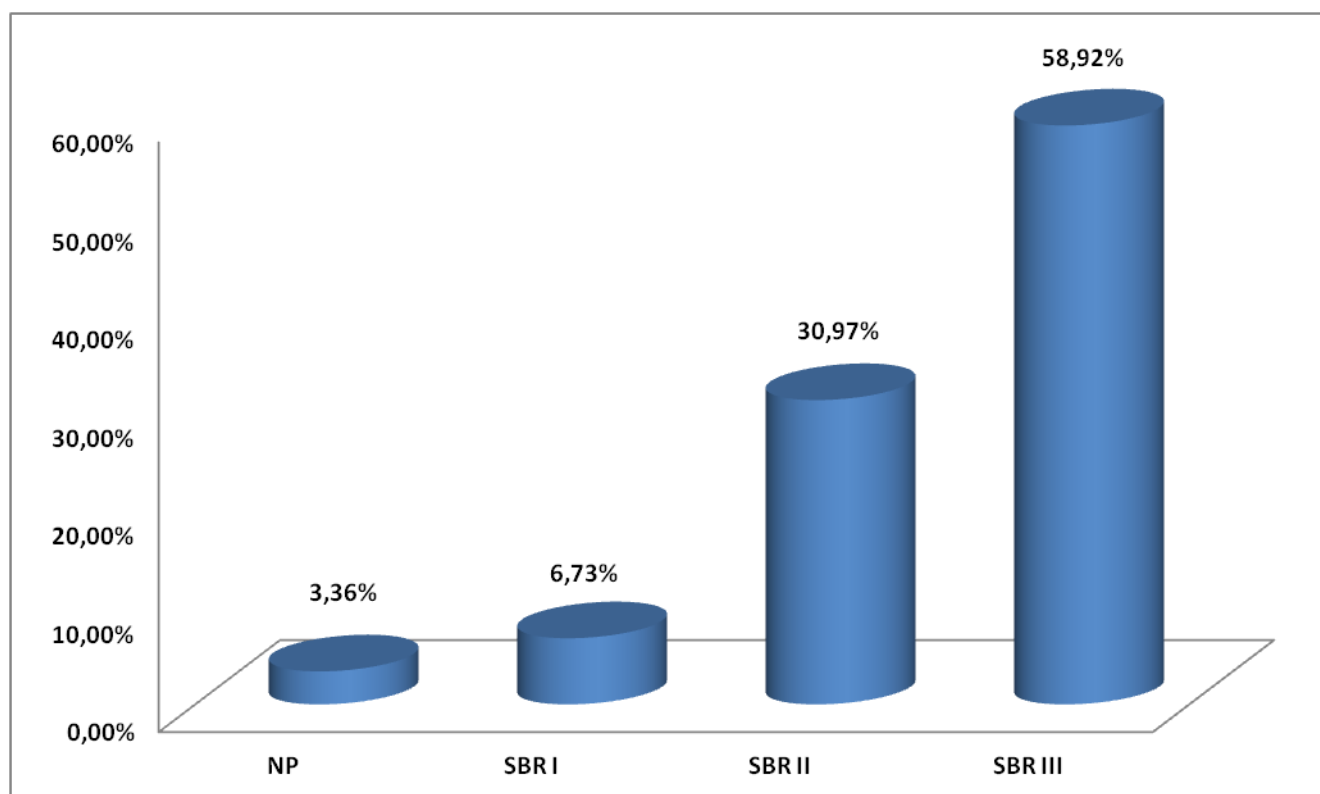


Figure 17 : la répartition des cas selon le grade SBR

4. Le marqueur de prolifération ki67

Dans notre série, l'expression du marqueur de prolifération tumorale Ki 67% a été effectuée chez 167 des patientes soit 56.22 %.

- Les tumeurs avaient un index de prolifération élevé > 20 % représentent 30.3% soit 90 cas
- Les tumeurs avaient un index de prolifération intermédiaire 10 % à 20 % représentent 10.43 % soit 31 cas
- Les tumeurs avaient un index de prolifération faible < 10 % représentent 3.03 % soit 9 cas

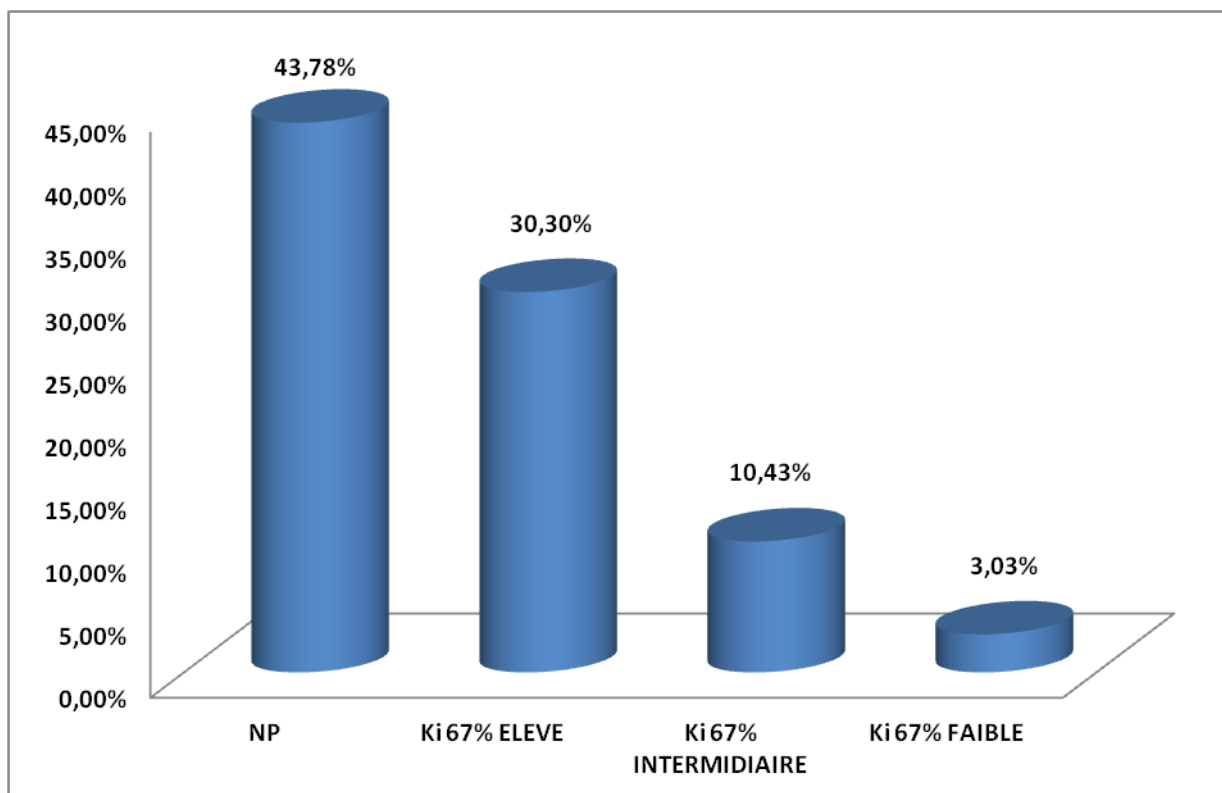


Figure 18 : la représentation des cas selon l'index de prolifération Ki 67%

5. Emboles vasculaires

Dans notre étude, parmi 297 patientes opérées, les emboles vasculaires péri tumoraux ont été détectés chez 19.52 % soit 58 cas seulement, alors qu'étaient absents chez 71.71 % soit 213 cas. En revanche les emboles vasculaires péri tumoraux n'ont été pas précis chez 8.75 % soit 26 cas.

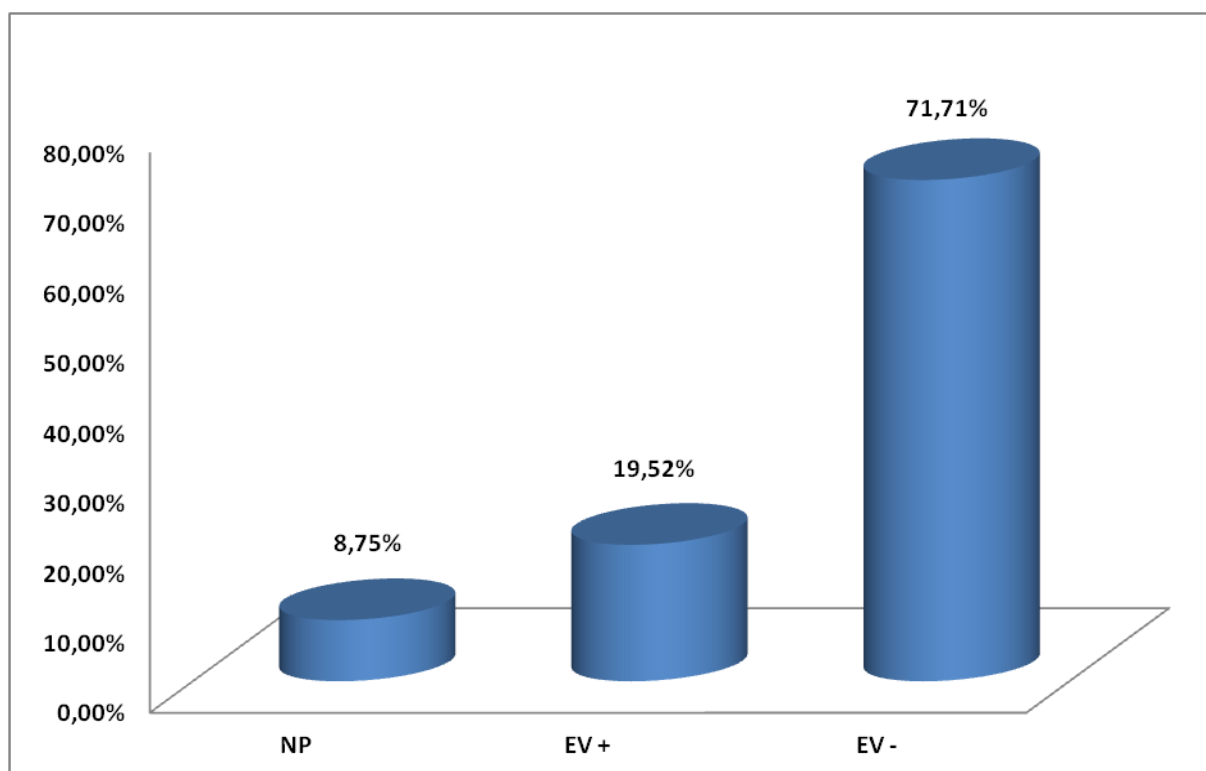


Figure 19 : la répartition des cas selon l'envahissement vasculaire

6. Envahissement ganglionnaire

L'envahissement ganglionnaire a été retrouvé histologiquement chez 32.65 % soit 97 cas, alors qu'il était absent chez 47.81 % soit 142 cas.

La figure ci-dessous montre la répartition des cas selon le statut d'envahissement ganglionnaire histologiquement prouvé

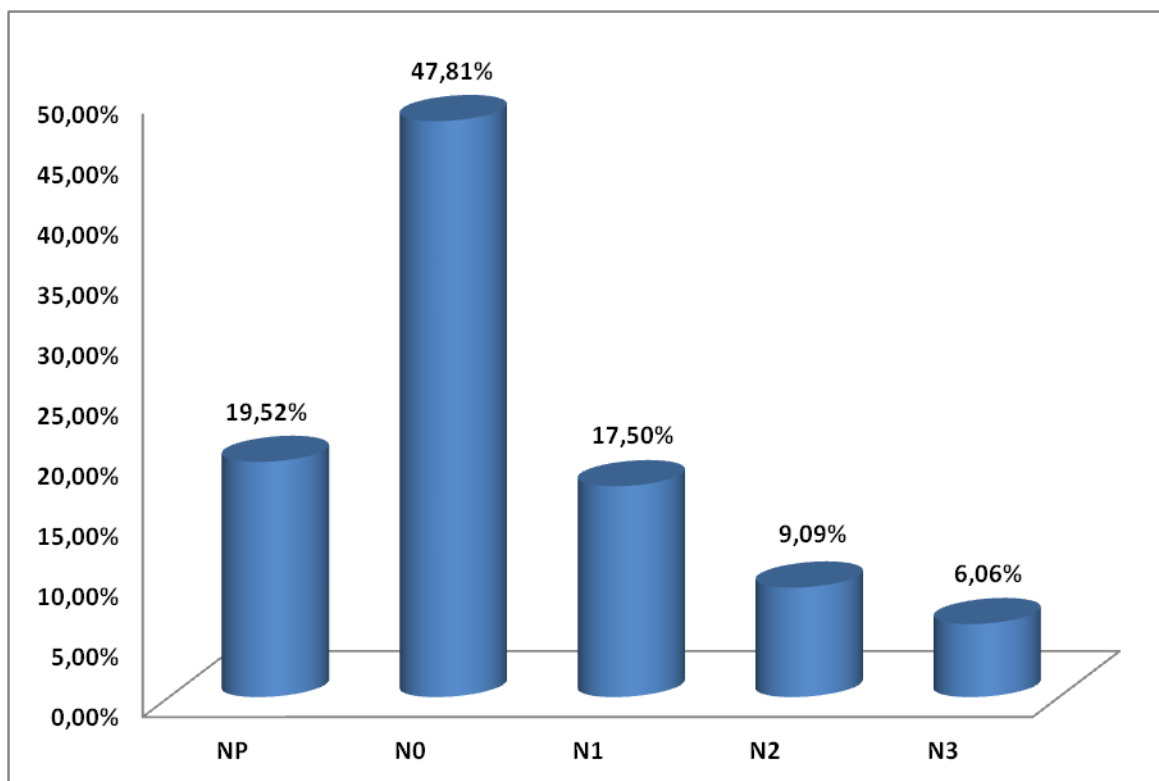


Figure 20 : la représentation des cas selon l'envahissement ganglionnaire : pN

E. BILAN D'EXTENSION

1. Examen clinique :

Le bilan d'extension repose tout d'abord sur l'examen clinique qui permet d'établir une stadification selon la classification c TNM (annexe 3)

L'examen clinique permet de préciser :

- La taille de la tumeur : cT : un examen complet bilatéral des deux seins permettant ainsi de préciser : le caractère palpable ou non, la topographie, la mobilité par rapport aux deux plan superficiel et profond, l'examen du revêtement cutané, l'aréole et le mamelon et enfin l'extension pariétale de celle-ci.
- L'envahissement ganglionnaire cN : examen clinique à la recherche d'une extension loco-régionale : examen des aires ganglionnaire axillaires et sous claviculaires.
- Métastases à distance : cM : l'examen clinique permet la recherche des signes cliniques révélateurs d'une dissémination métastatique systémique.

2. Examens radiologiques :

Dans notre série le bilan radiologique d'extension a comporté : une radiographie thoracique dans 16.84 % soit 64 cas ; une échographie abdominale dans 16.84 % soit 64 cas ; une TDM TAP dans 83.15 % soit 316 cas ; une scintigraphie osseuse dans 78.68 % soit 299 cas, une TDM cérébrale a été réalisé chez 49.21 % soit 187 cas.

On a réalisé un PET SCAN chez 5 patientes soit 1.31 %.

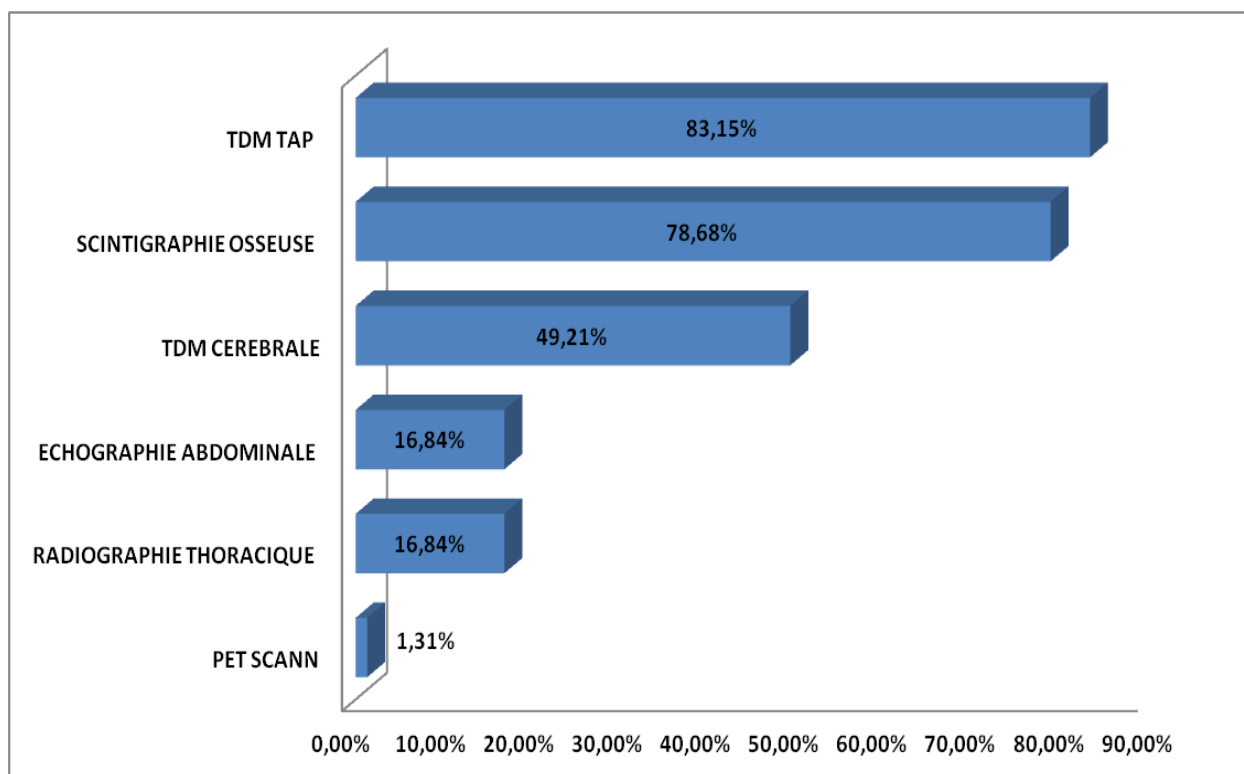


Figure 21 : la représentation des cas selon l'examen radiologique effectué

F. CLASSIFICATION TNM :

1. T. la taille tumorale

Dans notre série, le stade T2 était prédominant avec 42.30 % des cas inclus dans notre étude soit 161 cas.

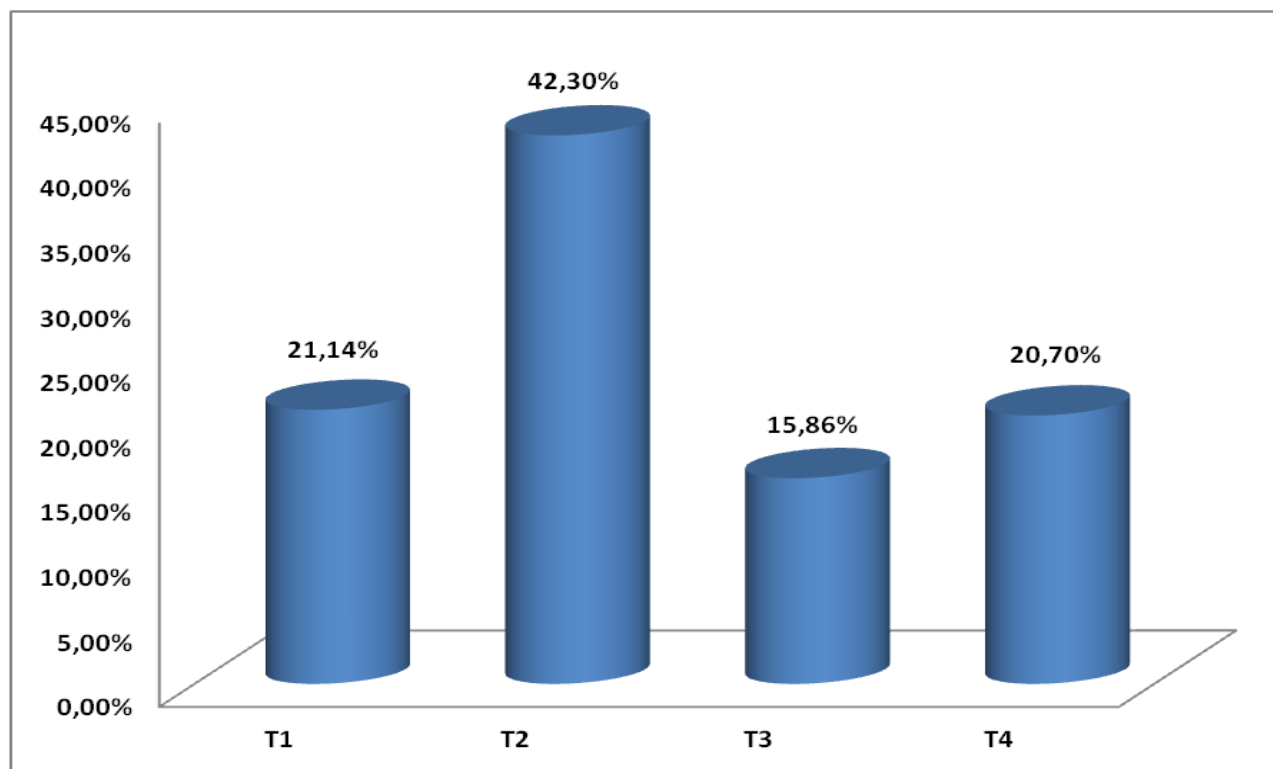


Figure 22 : la répartition des cas selon le stade tumoral

Le caractère inflammatoire était retrouvé chez 11.01 % de la totalité des cas inclus dans notre étude, en revanche 53.22 % de l'ensemble des tumeurs classées T4.

La figure ci-dessous montre la répartition des cas selon les sous classes du stade T4.

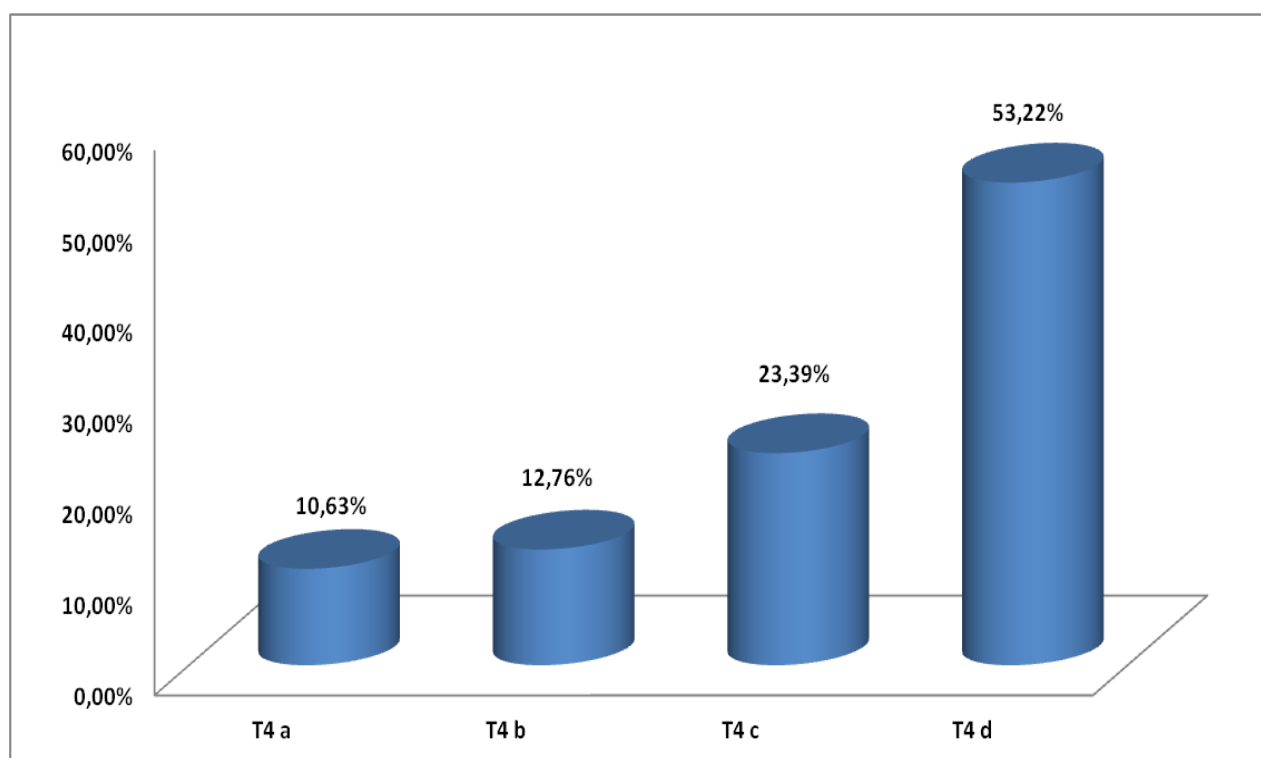


Figure 23 : la répartition des cas selon le stade T4

2. N : l'envahissement ganglionnaire

Dans notre série, le stade cN était plus marqué représentant 47.81 % des cas soit 142 cas.

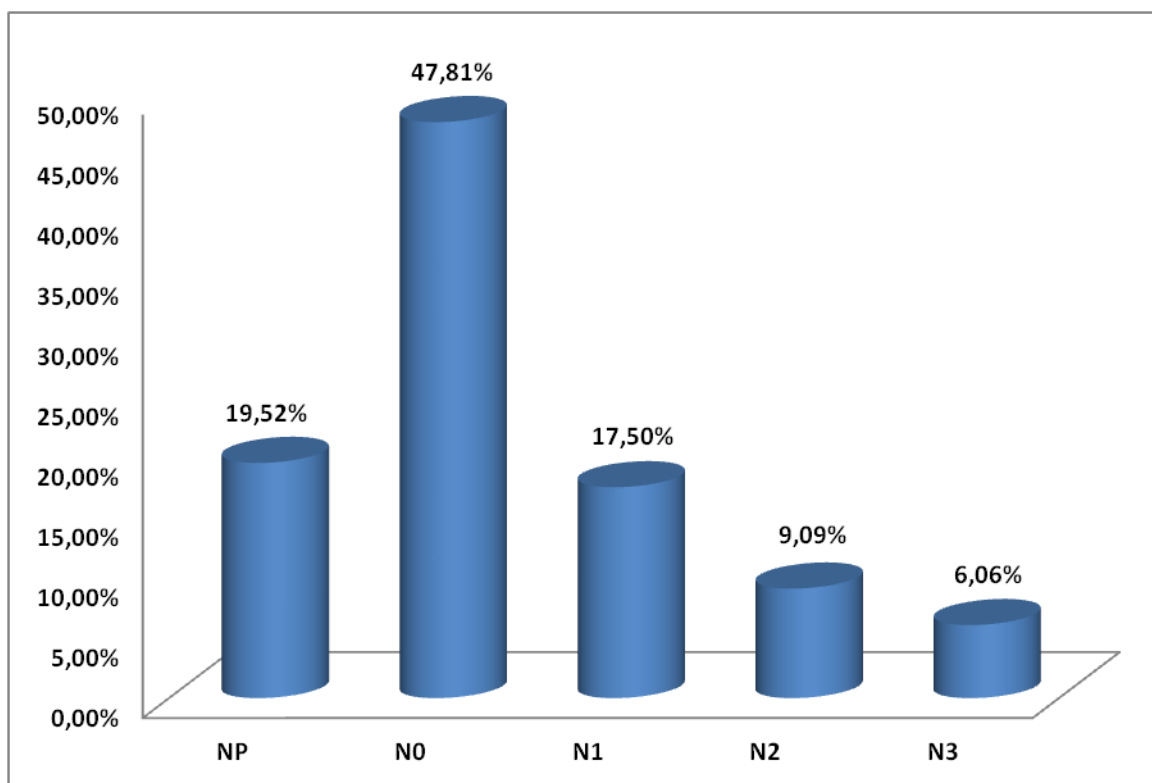


Figure 24 : la répartition des cas selon le statut ganglionnaire

3. M. la métastases à distance

Dans notre série, 60 patientes étaient métastatiques soit 15.80 % de l'ensemble des cas inclus dans l'étude.

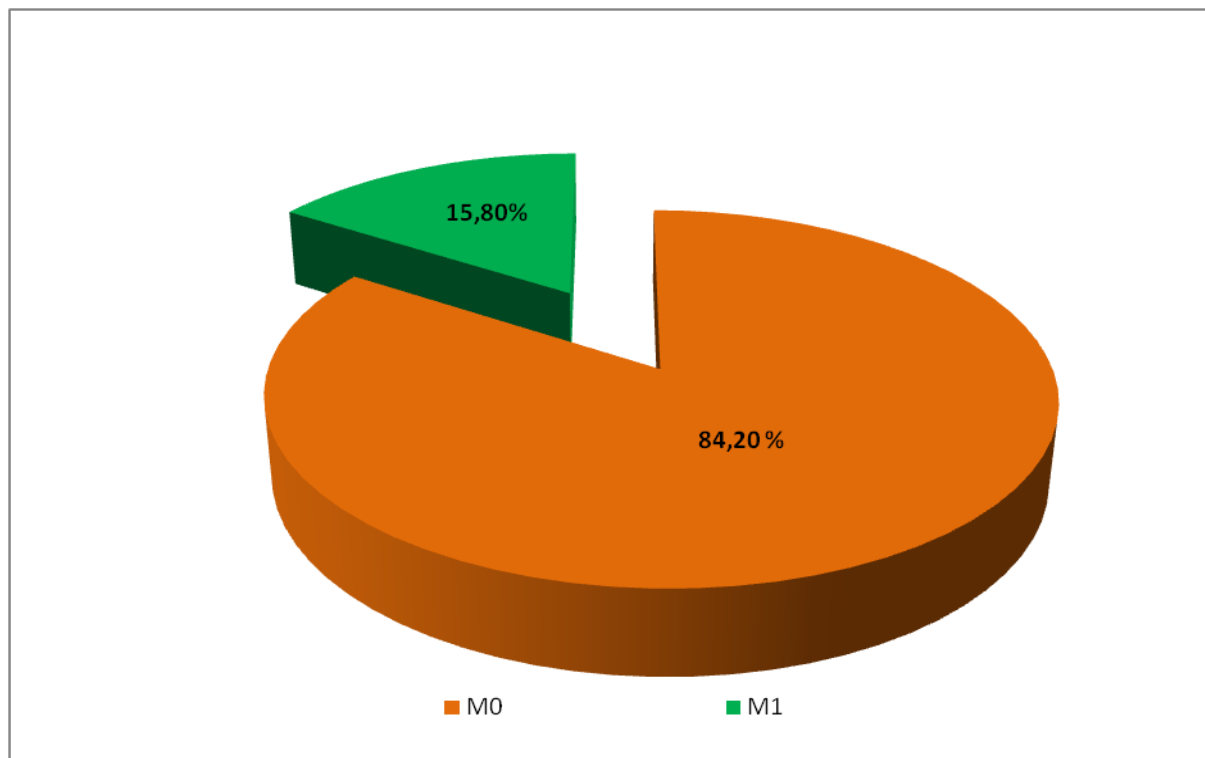


Figure 25 : La répartition des cas selon le statut métastatique

Chez les patientes métastatiques le poumon était le site le plus fréquemment touché avec 63.79 % des cas, puis l'os avec 44.82 % des cas.

La figure ci-dessous montre la répartition des sites métastatiques.

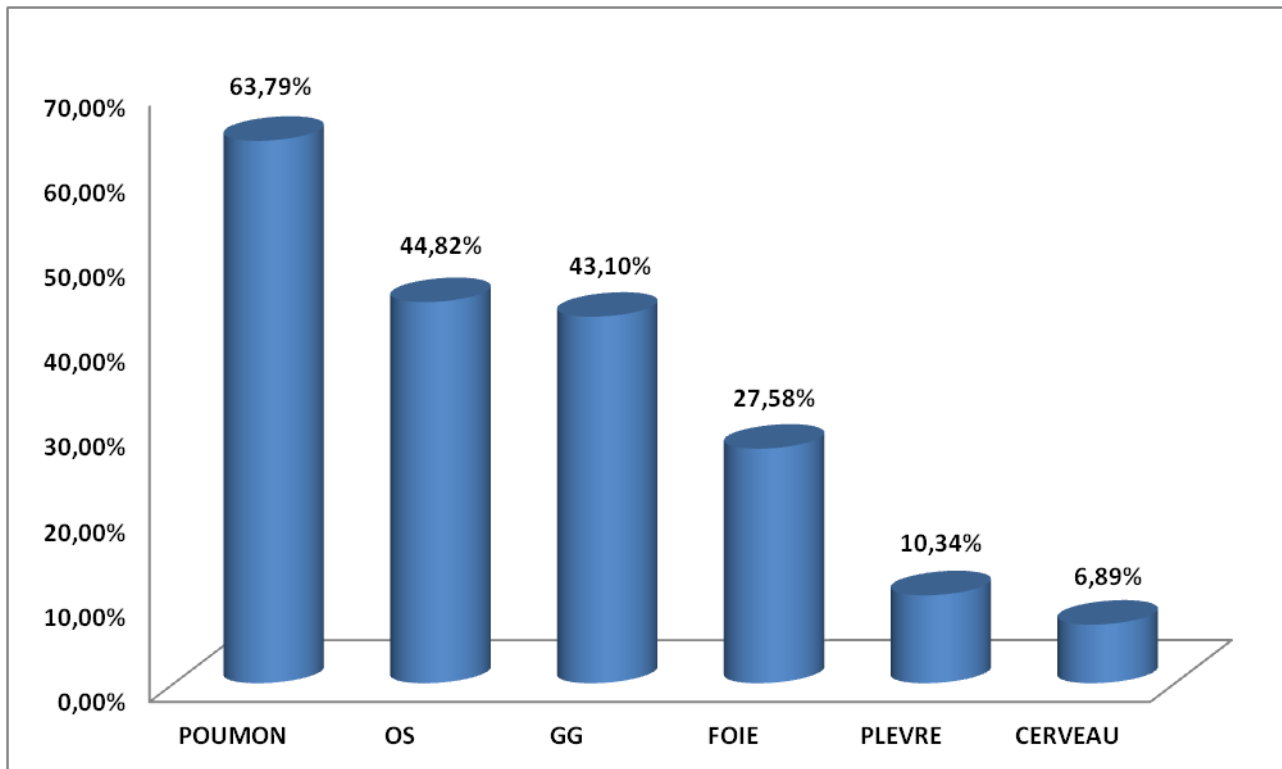


Figure 26 : La répartition des cas métastatiques selon le site atteint

G. TRAITEMENT

1. Traitement chirurgical :

b. Le TNBC non métastatiques :

Dans notre série, 320 patientes présentaient un cancer du sein triple négatif sans métastases lors du diagnostic dont 290 patientes, soit 90.62 %, ont bénéficié d'une chirurgie mammaire à visée curative. Parmi ces patientes, 218 ont été opérées d'emblée, alors que 72 ont été opérées après une chimiothérapie néo adjuvante ou une RCC.

9.37 % soit 30 patientes n'avaient bénéficié d'aucun traitement chirurgical, vu qu'elles étaient inopérables.

La figure ci-dessous montre la répartition des cas selon l'indication chirurgicale.

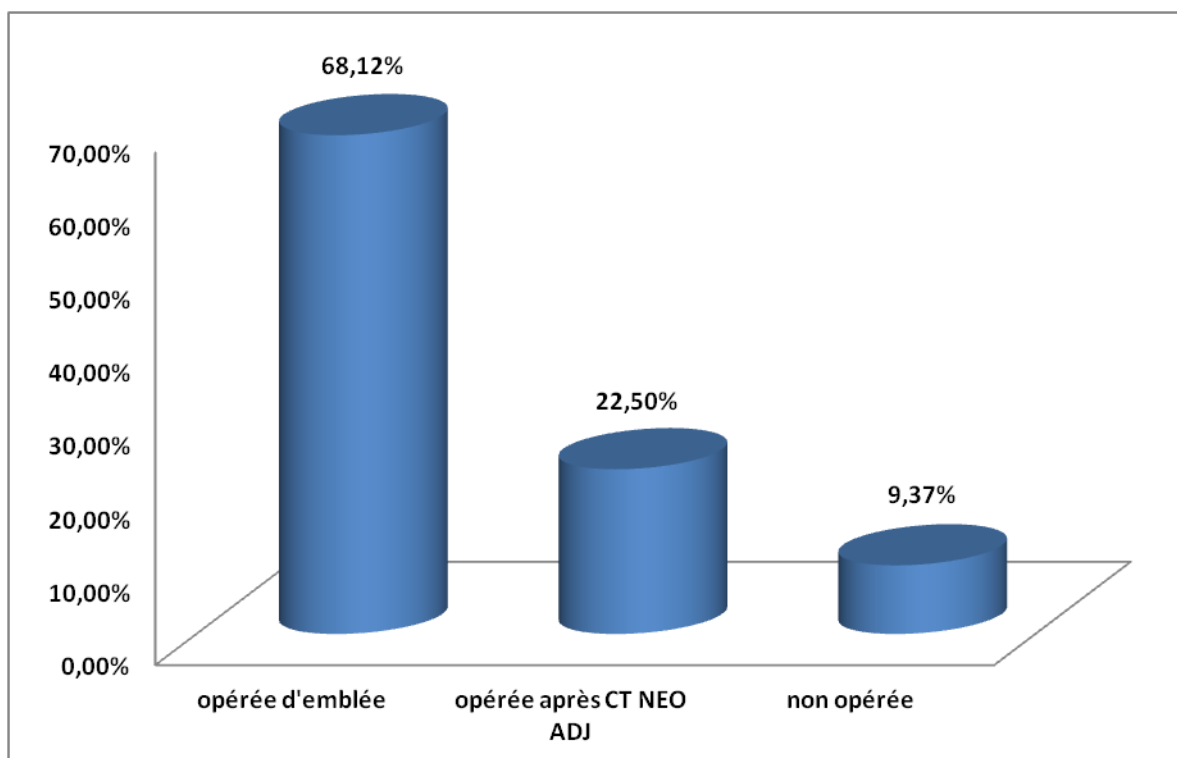


Figure 27 : la répartition des cas selon l'indication chirurgicale

77.32 % des patientes (224 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 a été effectué chez 22,67% des patientes (66 cas).

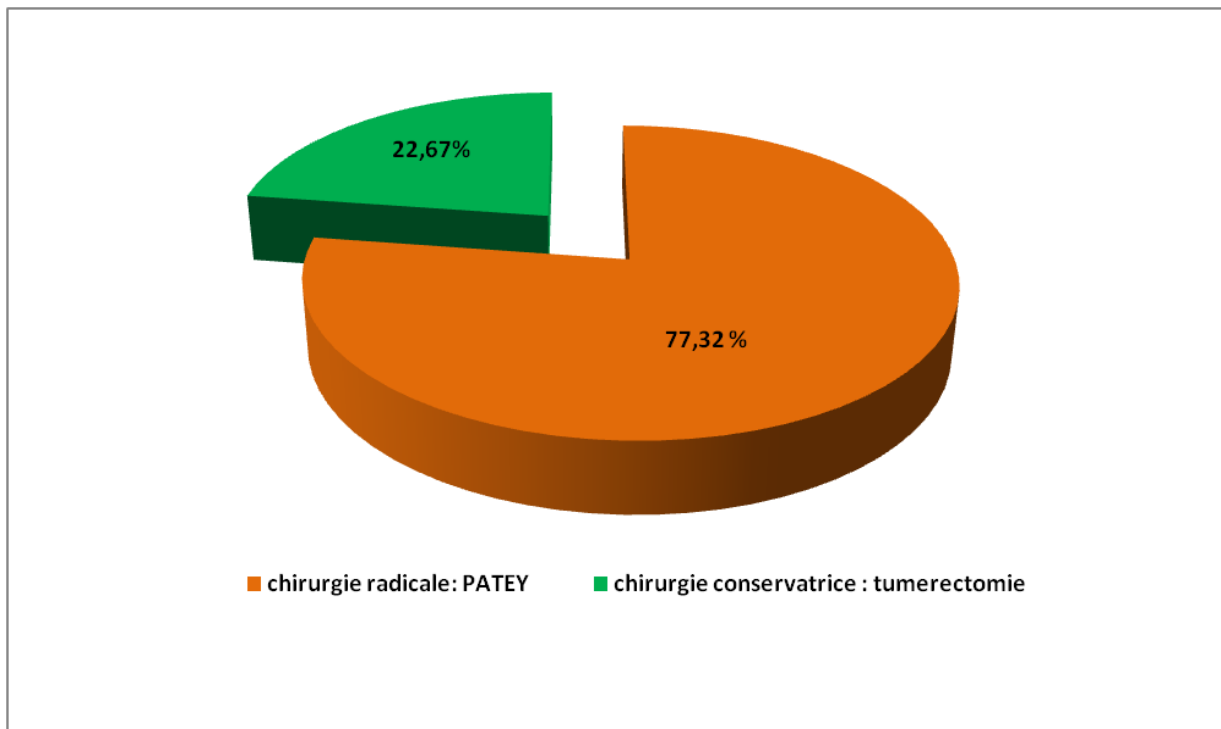


Figure 28 : la représentation des cas selon le type de chirurgie réalisée

c. Le TNBC métastatique

Dans notre série, 60 patientes présentaient un cancer du sein triple négatif métastatique lors du diagnostic.

50 patientes n'avaient pas l'indication chirurgicale.

Une mastectomie de propreté a été réalisée chez 7 patientes soit 11.66 %, alors que seulement 5 patientes ayant bénéficiées d'une intervention chirurgicale ont visé curative type PATEY après réponse complète à la chimiothérapie pour la maladie oligo-métastatique.

La figure ci-dessous montre la représentation des cas selon l'indication chirurgicale

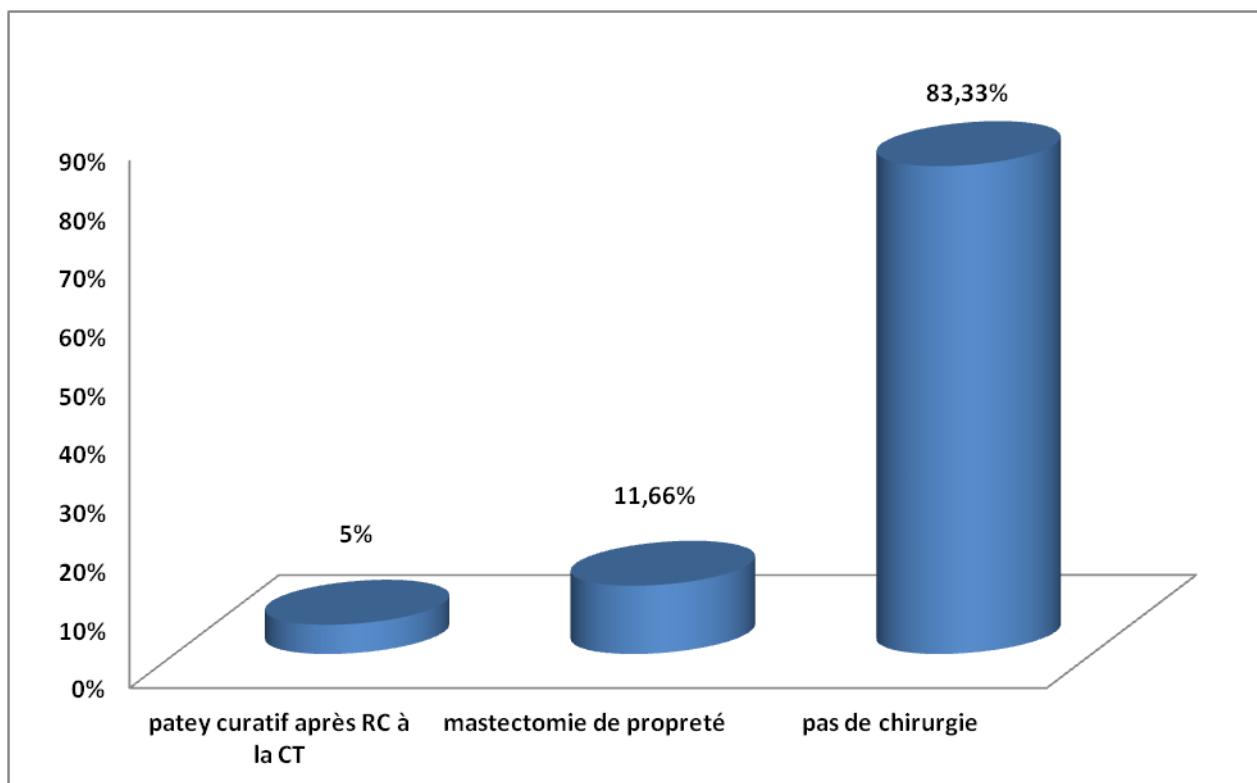


Figure 29 : l'indication chirurgical dans le TNBC métastatique

Dans notre série aucune patiente n'a bénéficié d'une chirurgie de métastase.

H. La chimiothérapie conventionnelle :

a. La chimiothérapie adjuvante :

Dans notre série, 218 patientes soit 70.55 % avaient l'indication d'une chimiothérapie adjuvante.

Le délai moyen après la chirurgie était de 10,11 semaines avec des extrêmes de 16,3 semaines de maxima et 1 semaine de minima et un écart type de 4,39.

23 patientes soit 10,55 % ont bénéficiées d'une chimiothérapie adjuvante type dose dense avec au totale 8 cures : 4 AC 60 J1=J14 DOXORUBICIN 60 mg/m² intraveineuse + CYCLOPHOSPHAMIDE 600 mg/m² intraveineuse J1=j14 suivis de 4 cures de taxanes docetaxel 175 mg/m² intraveineuse TRI WEEKLY ou paclitaxel 80 mg/m² intraveineuse weekly + GCSF / facteurs de croissance chez 21 patientes. Chez une seule patiente on a indiqué le protocole TC DOCETAXEL 75 mg/m² intraveineuse + CYCLOPHOSPHAMIDE 600 mg/m² intraveineuse J1=J21 avec au total 4 cures et chez une seule patiente le protocole 4 cures EC 100 : EPIRUBICIN 100 mg/m² intraveineuse+ CYCLOPHOSPHAMIDE 830 mg/m² IV suivis de 4 cures paclitaxel 80 mg/m² a été indiqué.

198 patientes ont bénéficiées d'une chimiothérapie séquentielle types anthracyclines suivis de taxanes avec au total 6 cures, parmi les protocoles indiqués on avait : 3 cures FEC 100 (5 fluoro-uracile 100 mg/m²+ épirubicine 500 mg/m² IV + cyclophosphamide 500 mg/m² IV) J1=J21 ou 3 cures AC 60 (doxorubicine 60 mg/m² IV + CYCLOPHOSPHAMIDE 600 mg/m² IV) J1= J21 suivi de 3 cures docetaxel 100 mg /m² IV J1=J21 ou 12 cures paclitaxel 80 mg/m² J1=J8 weekly 1 cure chaque semaine chez 195 patientes , alors que le protocole 3 cures EC (épirubicine 100 mg/m² IV + cyclophosphamide 830 mg/m² IV) J1=J21 suivis de 3 cures paclitaxel 175 mg/m² J1=J21 était indiquées chez 3 patientes .

Le tableau suivant montre la répartition des cas selon le type et le protocole de chimiothérapie indiquée :

TABLEAU 3 : la répartition des cas selon le protocole de chimiothérapie indiqué en adjuvant

Type de chimiothérapie	Nombre total	Protocoles indiqués	Nombre de patientes
Dose dense	23	4 AC 60 (DOXORUBICIN 60 mg/m ² + CYCLOPHOSPHAMIDE 600 mg/m ²) J1=J14 / 4 CURES DE TAXANES (docetaxel 175 mg/m ²) TRI WEEKLY J1=J21	15
		4 AC 60 (DOXORUBICIN 60 mg/m ² + CYCLOPHOSPHAMIDE 600 mg/m ²) J1=J14 / 12 PACLIWEEKLY (paclitaxel 80 mg/m ² weekly + GCS) J1=J8	6
		4 TC (DOCETAXEL 75 mg/m ² + CYCLOPHOSPHAMIDE 600 mg/m ² ° J1=J21	1
		4 EC (EPIRUBICIN 100 mg/m ² + CYCLOPHOSPHAMIDE 830 mg/m ²) J1=J14 / 4 PACLITRIWEEKLY : paclitaxel 80 mg/m ² J1=J21	1
CT séquentielle	198	3 FEC 100 (100 (5 fluoro-uracile 100 mg/m ² + épirubicine 500 mg/m ² IV + cyclophosphamide 500 mg/m ² IV) J1=J21 / 3 TAXANES (docetaxel 100 mg /m ² IV) J1=J21	145
		3 AC 60 (doxorubicine 60 mg/m ² IV + CYCLOPHOSPHAMIDE 600 mg/m ² IV) J1=J21 / 3 TAXANES (docetaxel 100 mg /m ² IV) J1=J21	50
		3 EC (épirubicine 100 mg/m ² IV + cyclophosphamide 830 mg/m ² IV) J1=J21 / 3 PACLITRIWEEKLY (paclitaxel 175 mg/m ² J1=J21	3

b. La chimiothérapie néo-adjuvante :

Dans notre série, 29.44 % soit 91 patientes ont bénéficiées d'une chimiothérapie néo-adjuvante.

21 patientes ont bénéficiées d'une chimiothérapie néo-adjuvante type dose dense avec au totale 8 cures, parmi les protocoles indiquées on avait 4 cures d'anthracycline AC 60 (DOXORUBICIN 60 mg/m² intraveineuse + CYCLOPHOSPHAMIDE 600 mg/m² intraveineuse J1=j14) suivis de 4 cures de taxanes docetaxel 175 mg/m² intraveineuse TRI WEEKLY ou paclitaxel 80 mg/m² intraveineuse weekly + GCSF / facteurs de croissance chez 20 patientes, chez une seule patiente le protocole 4 cures EC : EPIRUBICIN 100 mg/m² intraveineuse+ CYCLOPHOSPHAMIDE 830 mg/m² IV suivis de 4 cures paclitaxel 80 mg/m² été indiqué.

70 patientes ont bénéficiées d'une chimiothérapie séquentielle types anthracyclines suivis de taxanes ou EC suivis de taxanes avec au total 6 cures, parmi les protocoles indiqués on avait : 3 cures FEC 100 (5 fluoro-uracile 100 mg/m²+ épirubicine 500 mg/m² IV + cyclophosphamide 500 mg/m² IV) J1=J21 ou 3 cures AC 60 (doxorubicine 60 mg/m² IV + CYCLOPHOSPHAMIDE 600 mg/m² IV) J1= J21 suivi de 3 cures docetaxel 100 mg /m² IV J1=J21 ou 12 cures paclitaxel 80 mg/m² J1=J8 weekly 1 cure chaque semaine chez 68 patientes, alors que le protocole 3 cures EC (épirubicine 100 mg/m² IV + cyclophosphamide 830 mg/m² IV) J1=J21 suivis de 3 cures paclitaxel 175 mg/m² J1=J21 était indiquées chez 2 patientes .

Le tableau suivant montre la répartition des cas selon le protocole indiqué :

Tableau 4 : la répartition des cas selon le protocole de chimiothérapie indiqué en néo adjuvant

Type de chimiothérapie	Nombre total	Protocoles indiqués	Nombre de patientes
dose dense	21	4 AC 60 (DOXORUBICIN 60 mg/m ² + CYCLOPHOSPHAMIDE 600 mg/m ²) J1=J14 / 4 cures taxanes (docetaxel 175 mg/m ²) TRI WEEKLY J1=J21	19
		4 AC 60 (DOXORUBICIN 60 mg/m ² + CYCLOPHOSPHAMIDE 600 mg/m ²) J1=J14 / 12 PACLIWEEKLY (paclitaxel 80 mg/m ² weekly + GCS) J1=J8	1
		4 EC (EPIRUBICIN 100 mg/m ² + CYCLOPHOSPHAMIDE 830 mg/m ²) J1=J14 / 4 PACLITRIWEEKLY : paclitaxel 80 mg/m ² J1=J21	1
CT séquentielle	70	3 FEC 100 (100 (5 fluoro-uracile 100 mg/m ² + épirubicine 500 mg/m ² IV + cyclophosphamide 500 mg/m ² IV) J1=J21 / 3 TAXANES (docetaxel 100 mg /m ² IV) J1=J21	54
		3 AC 60 (doxorubicine 60 mg/m ² IV + CYCLOPHOSPHAMIDE 600 mg/m ² IV) J1=J21 / 3 TAXANES (docetaxel 100 mg /m ² IV) J1=J21	14
		3 EC (épirubicine 100 mg/m ² IV + cyclophosphamide 830 mg/m ² IV) J1=J21 / 3 PACLITRIWEEKLY (paclitaxel 175 mg/m ² J1=J21	2

60 patientes ont répondu à la chimiothérapie néo-adjuvante, après un examen sénologique on a indiqué une mastectomie avec curage ganglionnaire. Soit 61.85 % des patients avaient une réponse pathologique complète PCR.

31 patientes n'ont pas répondu à la chimiothérapie néo-adjuvante, dont 11 patientes ont bénéficiées d'une RCC à base de cisplatine 75 mg puis d'une mastectomie type patey, alors que 12 patientes ont bénéficiées d'une 2 -ème ligne de chimiothérapie à base de gemcitabine seule (+/- cisplatine) ou gemcitabine associé à capecitabine puis une mastectomie type patey.

8 patientes ont été perdues de vue après chimiothérapie néo-adjuvante.

Tableau 5 : la répartition des cas selon l'état après chimiothérapie néo-adjuvante

Type de chimiothérapie	Totale des patientes	Réponse à la CT néo-adj	Totale	Traitement indiqué après CT néo-adj	Totale
CTNEO ADJ	90	réponse a la CT néo-adj	60	Mastectomie + curage gg	60
		PAS de réponse a la CT néo-adj	31	RCC	11
				2 eme ligne neo adj	12
				PDV	8

c. La chimiothérapie au stade métastatique :

Dans notre étude, 58 patientes ont bénéficiées d'une chimiothérapie palliative 1ère ligne à base de 3 cures d'anthracyclines type 3 cures FEC 100 (5 fluoro uracile 100 mg/m²+ épirubicine 500 mg/m² IV + cyclophosphamide 500 mg/m² IV) J1=J21 ou 3 cures AC 60 (doxorubicine 60 mg/m² IV + CYCLOPHOSPHAMIDE 600 mg/m² IV) J1= J21 puis évaluation CBR.

4 patientes ont présentées une réponse complète et ont été misent sous surveillance CBR, 8 patientes ont présenté une réponse partielle et dont la décision était de continuer le protocole à base de 3 cures d'anthracycline, 26 patientes ont

présentées une progression clinique, biologique ou radiologique dont l'indication d'une 2^{ème} ligne de chimiothérapie à base de taxanes avec au total 3 cures docetaxel 100 mg /m² IV J1=J21 puis évaluation CBR , 16 patientes ont présenté une stabilité radiologique dont l'indication était de passer vers les taxanes ou continuer avec les anthracyclines . 4 patientes ont été perdues de vue.

L'indication d'une 3^{ème} ligne a été posée devant une progression après 2^{ème} ligne, les protocoles se diversifient entre gemcitabine 800–1000 mg/m² IV J1=J8=J15 chaque 28 jours, capecitabine 1000–1250 mg/m² PO J1=J14 chaque 21 j ou navelbine 25 mg/m² par jour chaque semaine ou 20–35 mg/m² J1=J8 chaque 21 jours ou 25–30 mg/m² J1=J8=J21 chaque 28 jours avec une évaluation CBR après 3 cures.

Une chimiothérapie à base de sels de platine (carboplatine AUC 6 IV par jour chaque 21 jours ou 28 jours ou cisplatine 75 mg/m² J1 chaque 21 jours) ont été indiqués chez les patientes ayant progressées après une 3^{ème} ligne c'était le cas dans notre série chez 5 patientes au totale.

Tableau 6 : les protocoles de chimiothérapie indiqués au stade métastatique

TYPE DE CT	TOTALE DE PATIENTES	Ligne de traitement	PROTOCOLES INDIQUES	Réponse aux traitements	Totale de patientes	Traitement indiqué		
Palliative	58	1ère ligne	3 FEC 100 ou 3 AC60	Réponse complète	4	Surveillance CBR		
				Réponse partielle	8	Continuer 3 cures anthracycline		
				Progression CBR	26	2ème ligne de CT		
				Stabilité	16	2ème ligne de CT		
				PDV	4			
				2ème ligne	3 taxanes			
				3ème ligne	Gemcitabine			
					Capecitabine			
					Navelbine			
				Autres	Sels de platine			

I. La radiothérapie

a. La radiothérapie adjuvante :

Dans notre série, une radiothérapie externe adjuvante à la dose de 42 GY en 16 séances (2.8 GY/ séance), a été délivrée chez 232 patientes soit 72.5 % de l'ensemble des patientes non métastatiques.

Une RCC a été indiquée chez 11 patientes soit 3.43 % avec une dose de 50 GY.

31 patientes n'avaient pas l'indication d'une radiothérapie adjuvante soit par dépassement du délai , ou apparition de métastase alors que 46 patientes ont été perdu de vue .

b. La radiothérapie palliative :

Dans notre série, 10 patientes parmi 320 patientes non métastatiques avaient l'indication d'une radiothérapie palliative après récurrence. Dont 9 patientes ont reçu une radiothérapie encéphalique in toto à la dose de 20 GY et 2 patientes ont reçues une radiothérapie externe sur le rachis lombaire à la dose de 13 GY.

8 patientes parmi 58 patientes métastatiques avaient l'indication d'une radiothérapie palliative, dont 4 patientes ont reçu une radiothérapie encéphalique in TOTO avec une dose 20 GY, 3 patientes ont reçues une radiothérapie externe sur le rachis à la dose de 13 GY, et 1 patiente a reçu une radiothérapie externe sur le sinus maxillaire à la dose 20 GY

J. L'immunothérapie :

Dans notre série 1 patiente a bénéficiée d'une immunothérapie à base d'ATEZOLIZUMAB pendant plus qu'un an ayant une expression du gène PDL1 ≥ 1 %

K. La thérapie ciblée :

La Bévaccizumab a été indiquée chez 2 patientes en 1 ère ligne chez les patientes métastatiques.

La bévacizumab à la dose de 10 mg/m² J1-J21 avec paclitaxel weekly .

L. LA TOXICITE

1. Toxicité de la chimiothérapie :

Dans notre série, 194 patientes ont présenté une toxicité à chimiothérapie.

La toxicité hématologique est le principal effet direct 44.06 % de la toxicité de la chimiothérapie observée dans notre étude, ainsi qu'une toxicité cutanéomuqueuse a été rapportée dans 27.65 %, les autres séquelles sont représentées dans la figure ci-dessous :

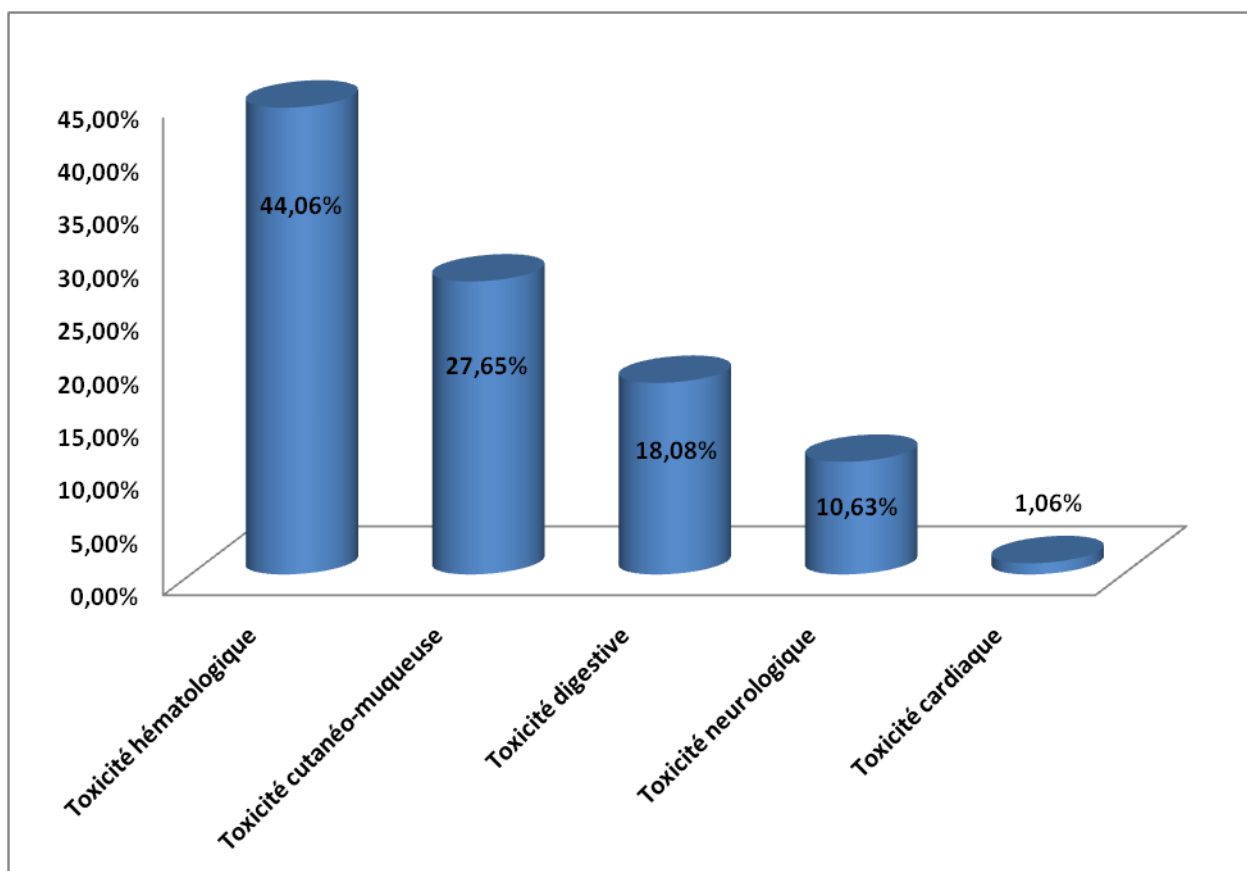


Figure 30 : répartition des cas selon le type de toxicité

1.1. La toxicité hématologique :

a. L'anémie

La survenue de l'anémie a été marquée chez 25 patientes soit 12.88 % de l'ensemble des toxicités observées dans notre étude

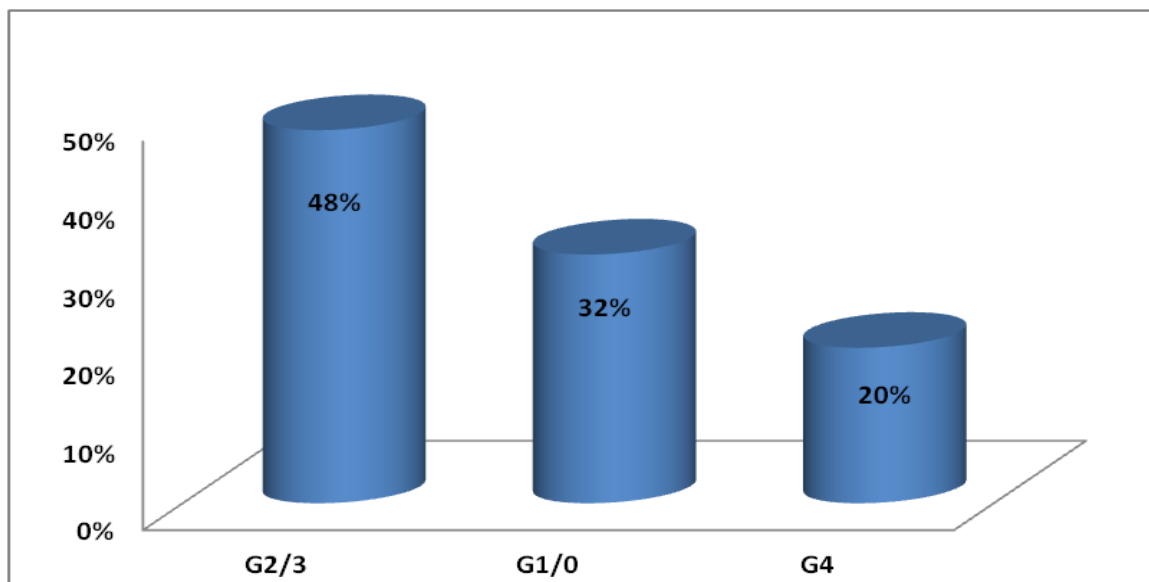


Figure 31 : la répartition des cas selon le grade de l'anémie

b. La neutropénie :

La neutropénie a été marquée chez 41 patientes (21.13%) , dont 25 patientes ont présentées une neutropénie apyrétique alors que 16 patientes avaient une neutropénie fébrile (8.24 %)

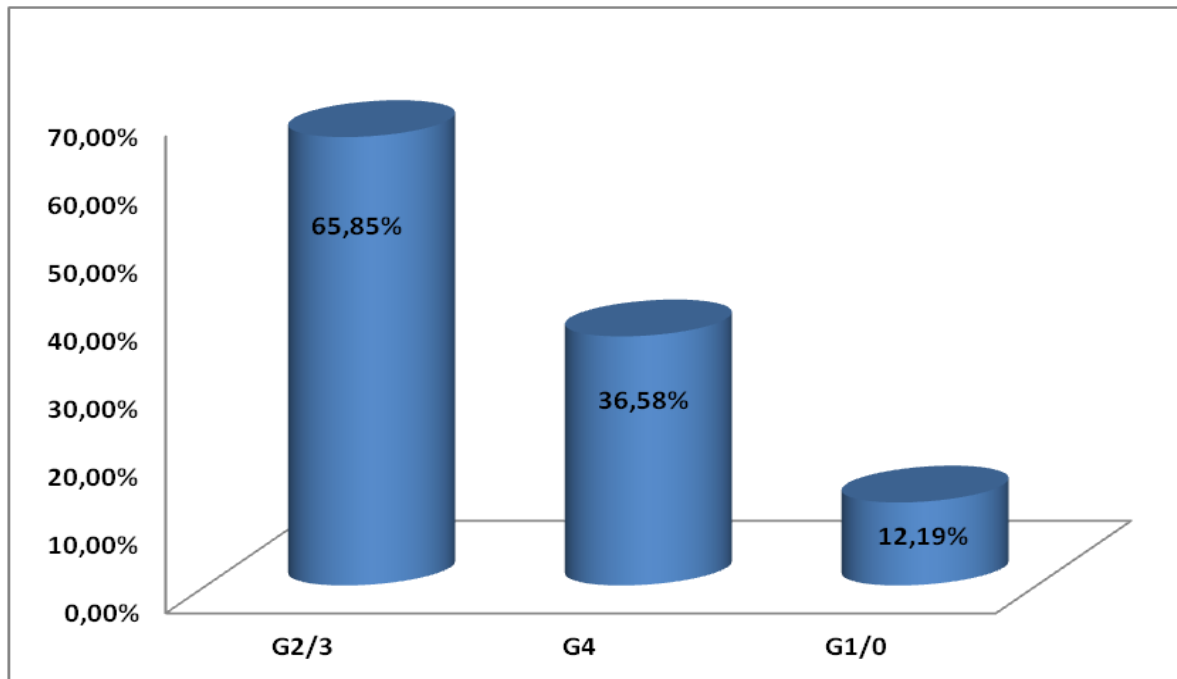


Figure 32 : la répartition des cas selon le grade de neutropénie

c. La thrombopénie :

La thrombopénie a été marquée chez 15 patientes soit 7.73 %

d. L'aplasie médullaire :

L'aplasie médullaire a été marquée chez 4 patientes

1.4. La toxicité cutanéomuqueuse :

La toxicité cutanéomuqueuse a été observée chez 54 patientes soit 27.65 %

a. L'alopecie :

L'alopecie a été marquée chez 6 patientes soit 1.54 %, dont 3 ayant une alopecie grade 1, 2 autres patientes ont eu une alopecie grade 2, une patiente a présenté une alopecie grade 3.

b. La mucite :

La mucite a été marquée chez 24 patientes soit 12.37 %.

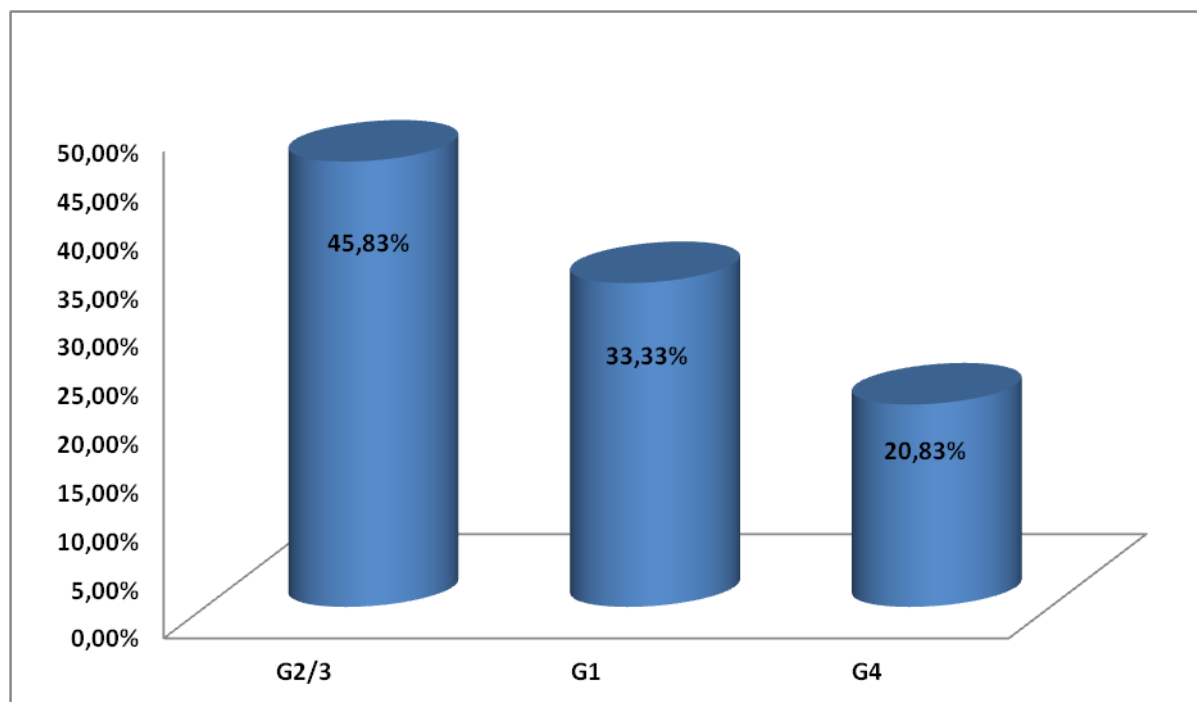


Figure 33 : la répartition des cas selon le grade de la mucite

c. Le syndrome main-pied :

12 patientes ont présentées un syndrome main pied soit 6.18 %.

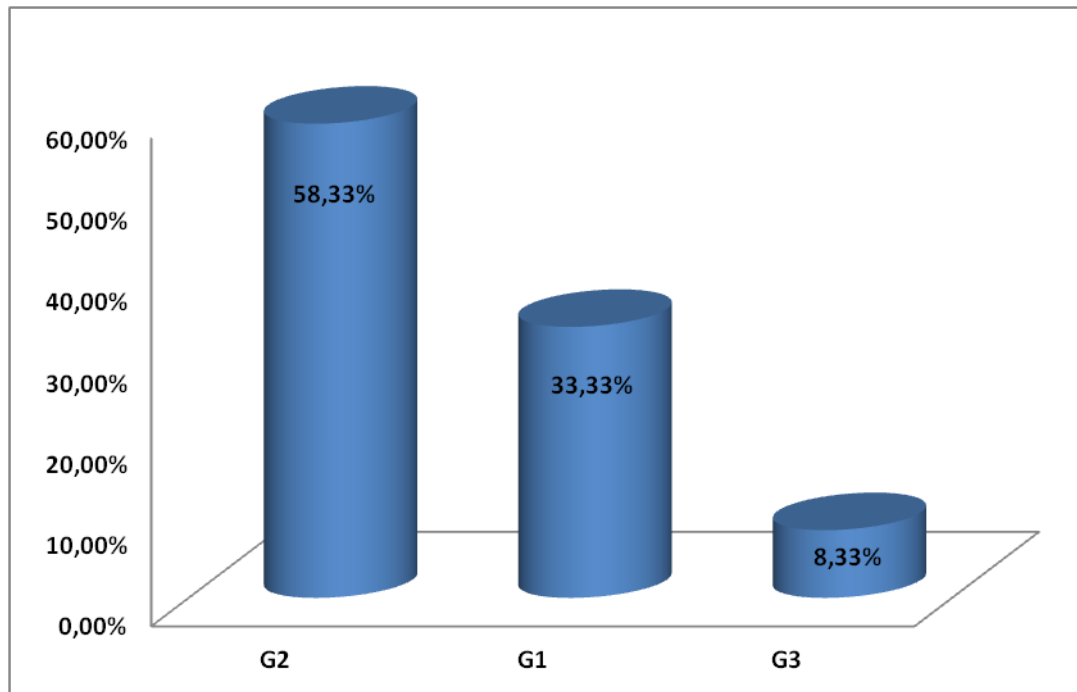


Figure 34 : la répartition des cas selon le grade du syndrome main pied

d. Les autres atteintes cutanées :

8 patientes ont présenté une toxidermie grave ayant nécessitées une hospitalisation en dermatologie pour prise en charge ; 4 patientes avaient une photosensibilité.

1.5. La toxicité digestive :

Dans notre série 35 patientes soit 18.08 % ont présentées une toxicité digestive

a. Les nausées- vomissements

20 patientes soit 10.30 % des patientes ont présentées des nausées/ vomissements

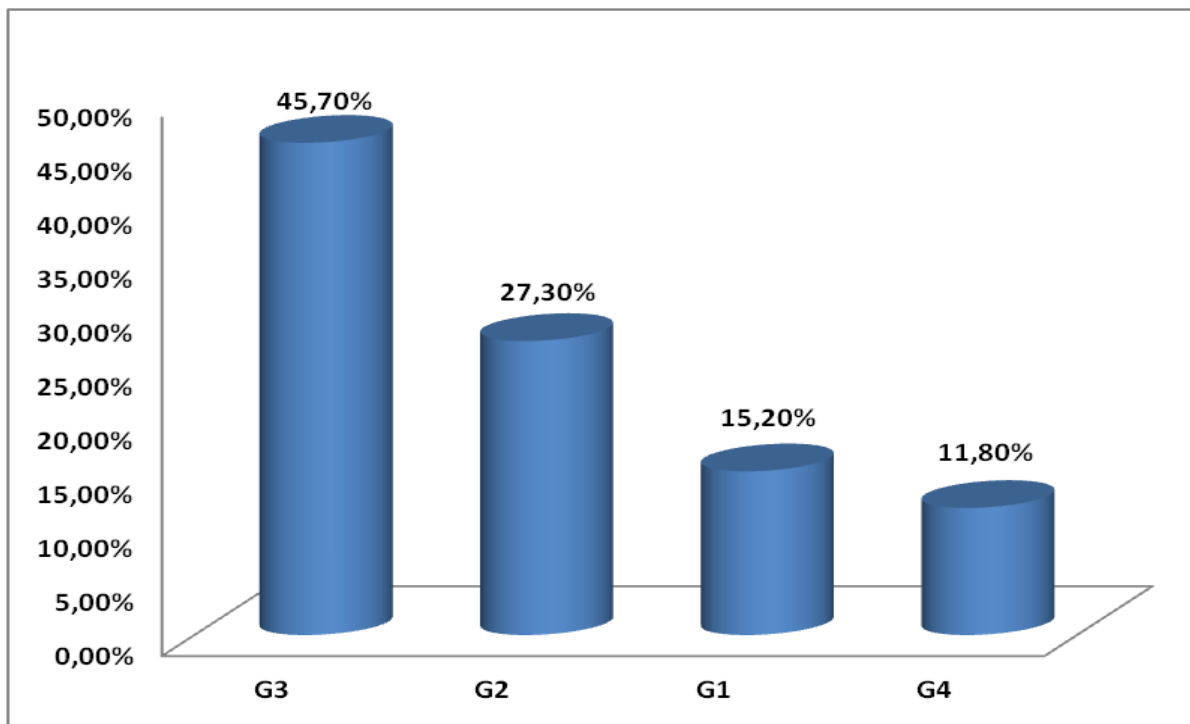


Figure 35 : la répartition des cas selon le grade de nausées/ vomissement

b. La diarrhée :

La diarrhée a été marquée chez 15 patientes soit 7.73 %

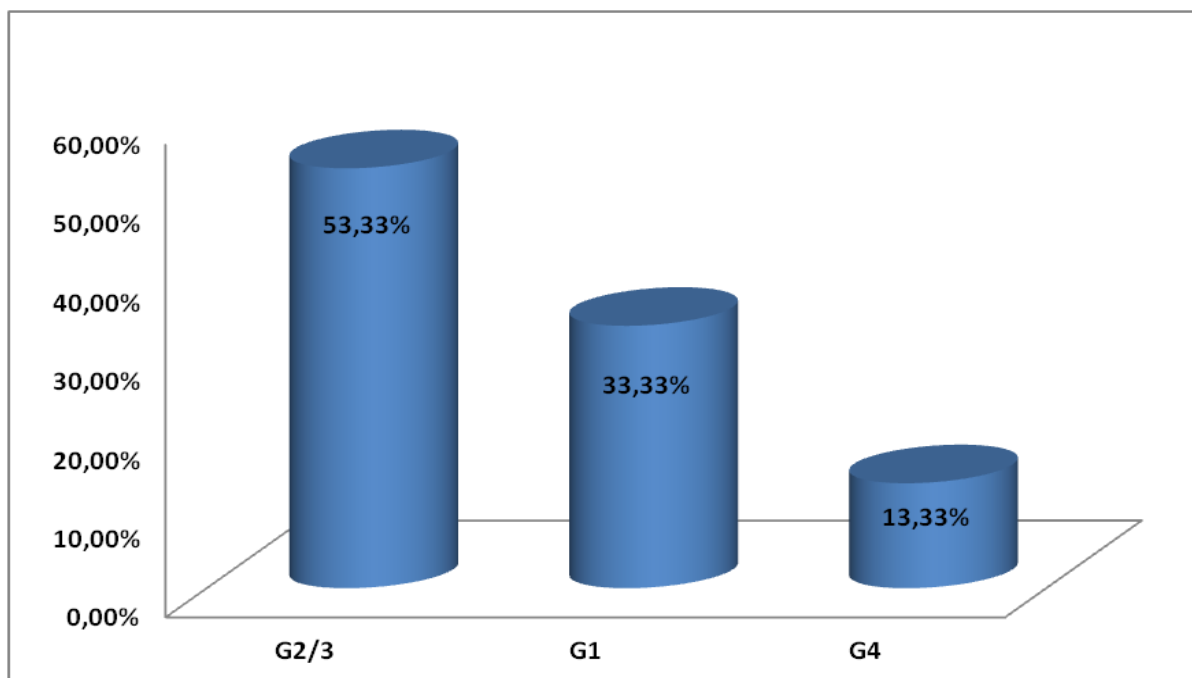


Figure 36 : la répartition des cas selon le grade de diarrhée

1.6. La toxicité neurologique :

Dans notre étude 18 patientes soit 10.63 % ont présentées une toxicité neurologique, dont 15 patientes ont présenté une neuropathie périphérique type paresthésie, alors que 3 patientes avaient des vertiges.

1.7. La toxicité cardiaque :

Dans notre série 2 patientes soit 1.06 % ont présentées une toxicité cardiaque type diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche.

2. Toxicité de la radiothérapie

Dans notre série 17 patientes soit 5.12 % de l'ensemble des patientes ayant reçues une radiothérapie soit adjuvante ou palliative.

17 patientes avaient une radiodermite, 2 patientes avaient une dysphagie et 2 autres patientes avaient une œsophagite

M. L'EVOLUTION

1. Evolution des TNBC non métastatiques

a. Réponse aux traitements

Dans notre série, l'évolution a été précisée chez 282 patientes soit 88.12 % de l'ensemble des cas non métastatiques.

90 patientes soit 28.12 % ont été perdues de vue avant de finir leurs traitements.

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

- 135 patientes soit 42.18 % avaient un bon contrôle avec une durée médiane de suivi 8.2 ans
- 38 patientes soit 11.87 % ont été décédées
- La récurrence locale a été marquée chez 2 patientes
- 55 patientes soit 17.18 % ont présentées une rechute métastatique

Au totale : 42.18 % des femmes ont eu un bon contrôle alors que 26.69 % ont eu une évolution défavorable. En revanche 28.12% ont été perdues de vue.

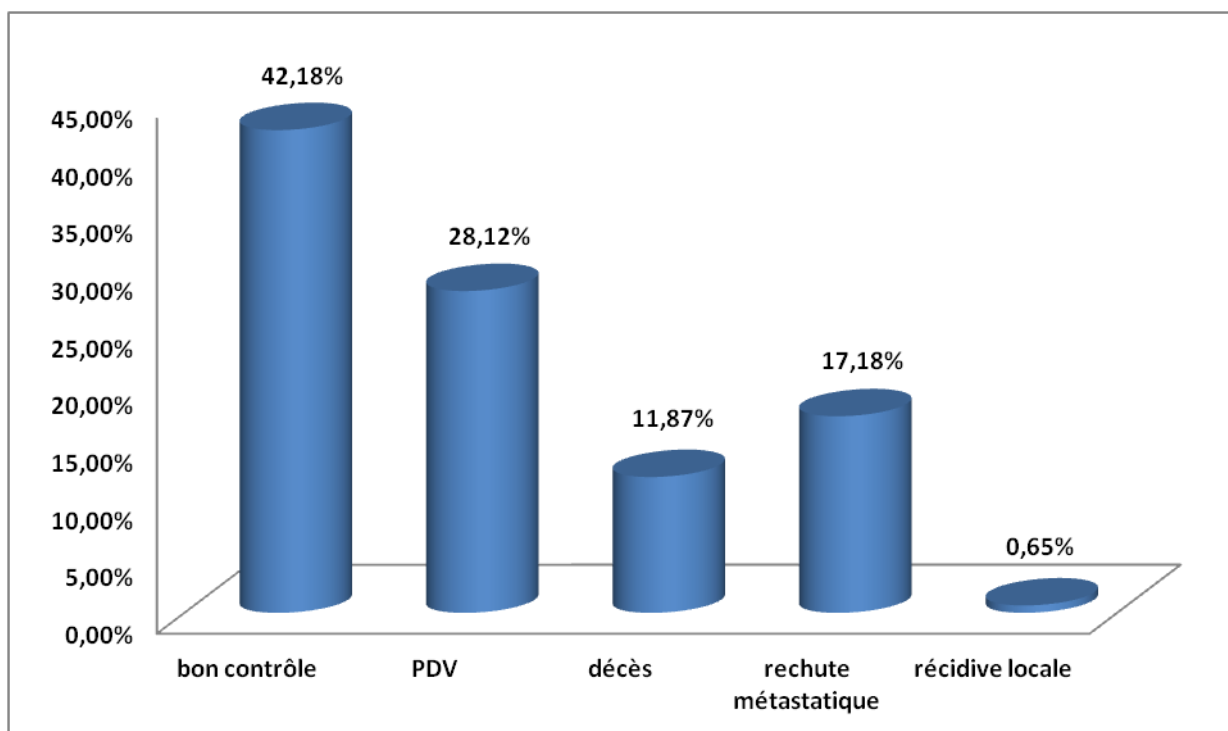


Figure 37 : la répartition des cas selon l'évolution

Les sites les plus concernés par les métastases à distances sont :

- L'os chez 32.2 % des cas ayant présentés une récurrence
- Le poumon chez 24.3 % des cas
- Le cerveau chez 22.5 % des cas
- Le foie chez 13.2 % des cas
- Métastases cutanées chez 7.8 % des cas

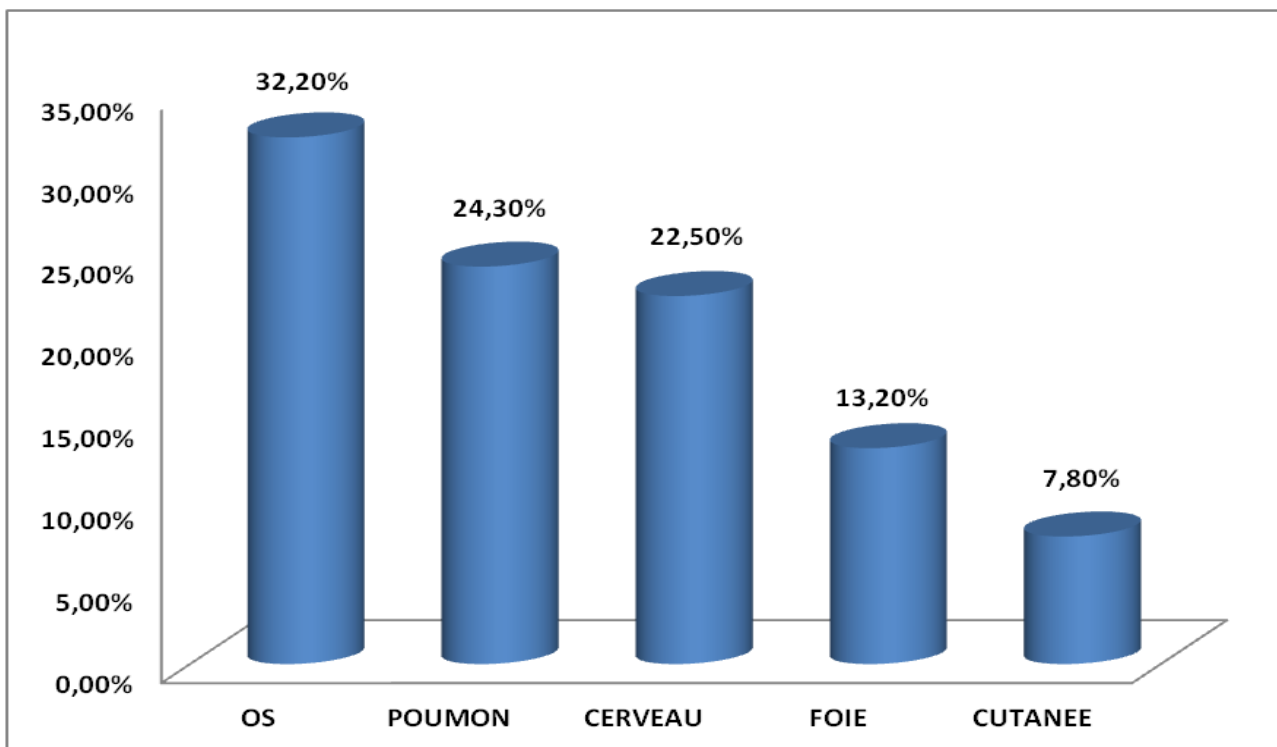


Figure 38 : la répartition des cas selon le site de rechute métastatique

b. La survie sans récurrence pour les TNBC M0

La survie sans récurrence à 5 ans est estimée à 69 % .

La figure ci-dessous montre la survie sans récurrence.

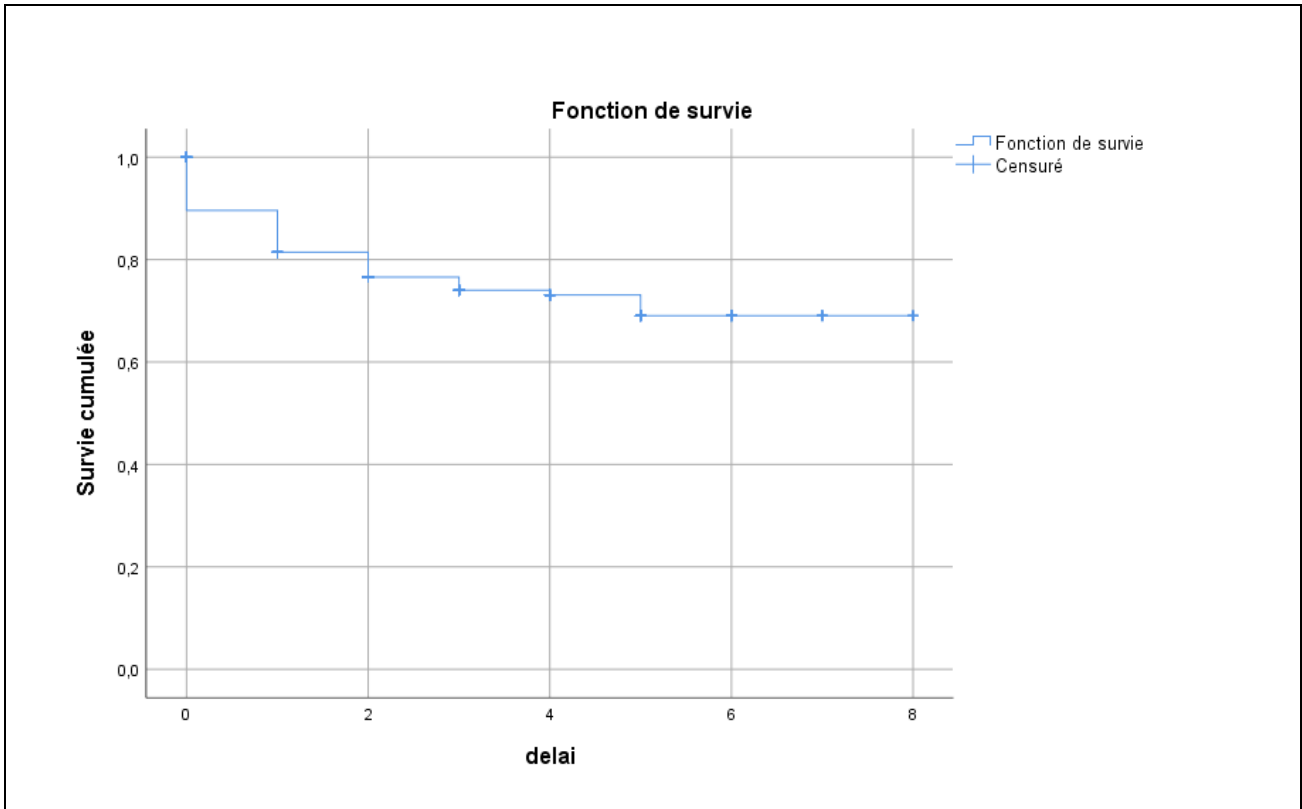


Figure 39 : la courbe de survie sans récurrence dans le TNBC M0

c. La survie globale pour TNBC M0

Dans le cancer du sein triple négatif non métastatique la durée moyenne de survie était de 7.5 ans avec un minimum de 7.27 ans et un maximum de 7.76 ans

La survie globale à 5 ans était de 79 %, la survie globale a 8 ans était de 61 %chez les patientes non métastatiques dans notre série.

La figure ci-dessous montre la courbe de survie globale du TNBC non métastatique en années

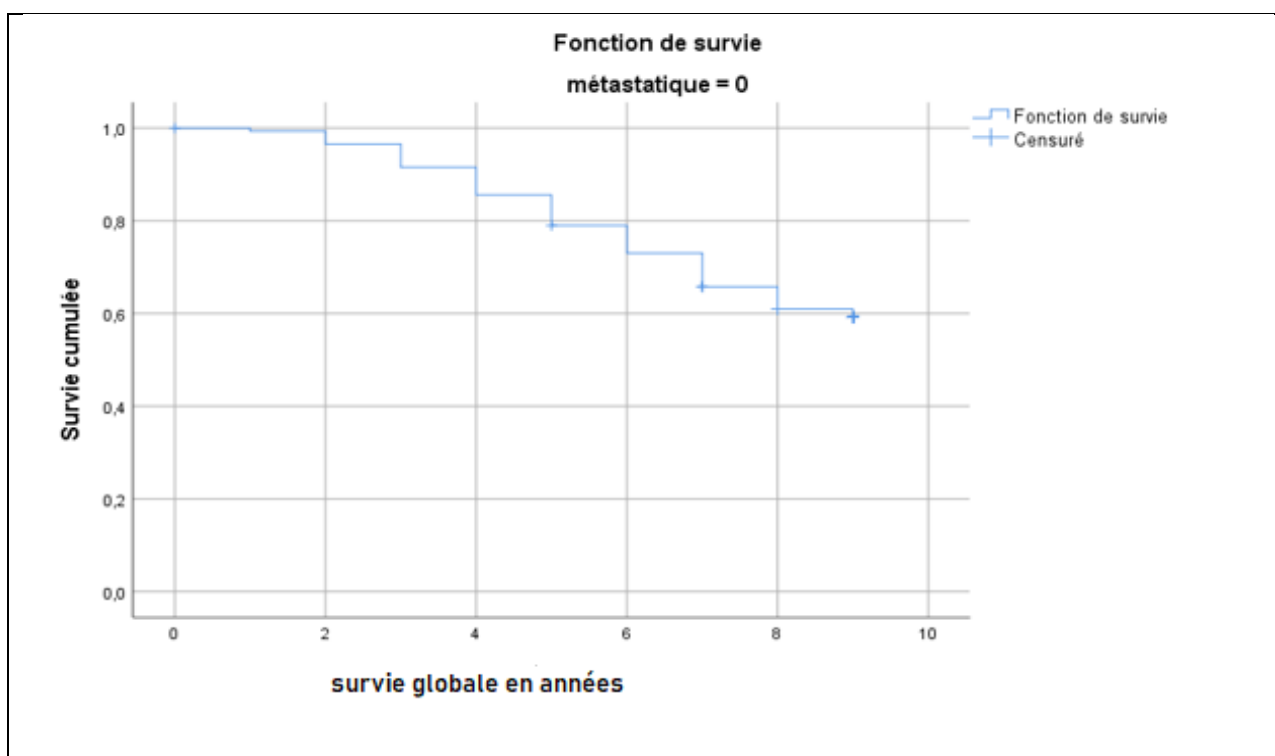


Figure 40 : la courbe de survie globale dans le TNBC M0

2. Evolution des TNBC métastatiques

a. Réponse aux traitements

Dans notre série, l'évolution a été précisée chez 54 patientes soit 93.10 % de l'ensemble des cas métastatiques.

4 patientes soit 6.89 % ont été perdues de vue avant de finir leurs traitements.

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

- ✓ 4 patientes soit 6.89 % avaient une réponse complète au traitement de première ligne, 8 patientes soit 13.8 % avaient présenté une réponse partielle au traitement de première ligne, 16 patientes soit 27.58 % ont présentées une stabilité de leur maladie.
- ✓ 26 patientes soit 42.88 % ont présentées une progression métastatique

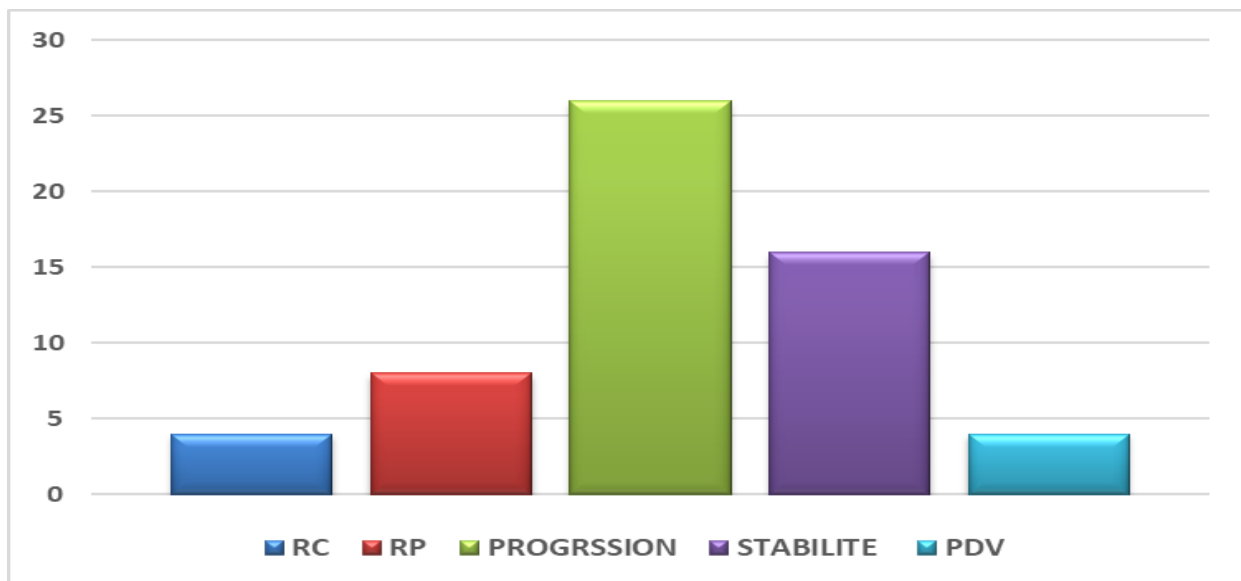


Figure 41 : la répartition des cas M1 selon la réponse aux traitements

b. La survie sans progression

La survie médiane sans progression était de 7 mois. La survie sans progression à 1 an était de 20 % .

La courbe ci-dessous montre la survie sans progression chez les patientes métastatiques.

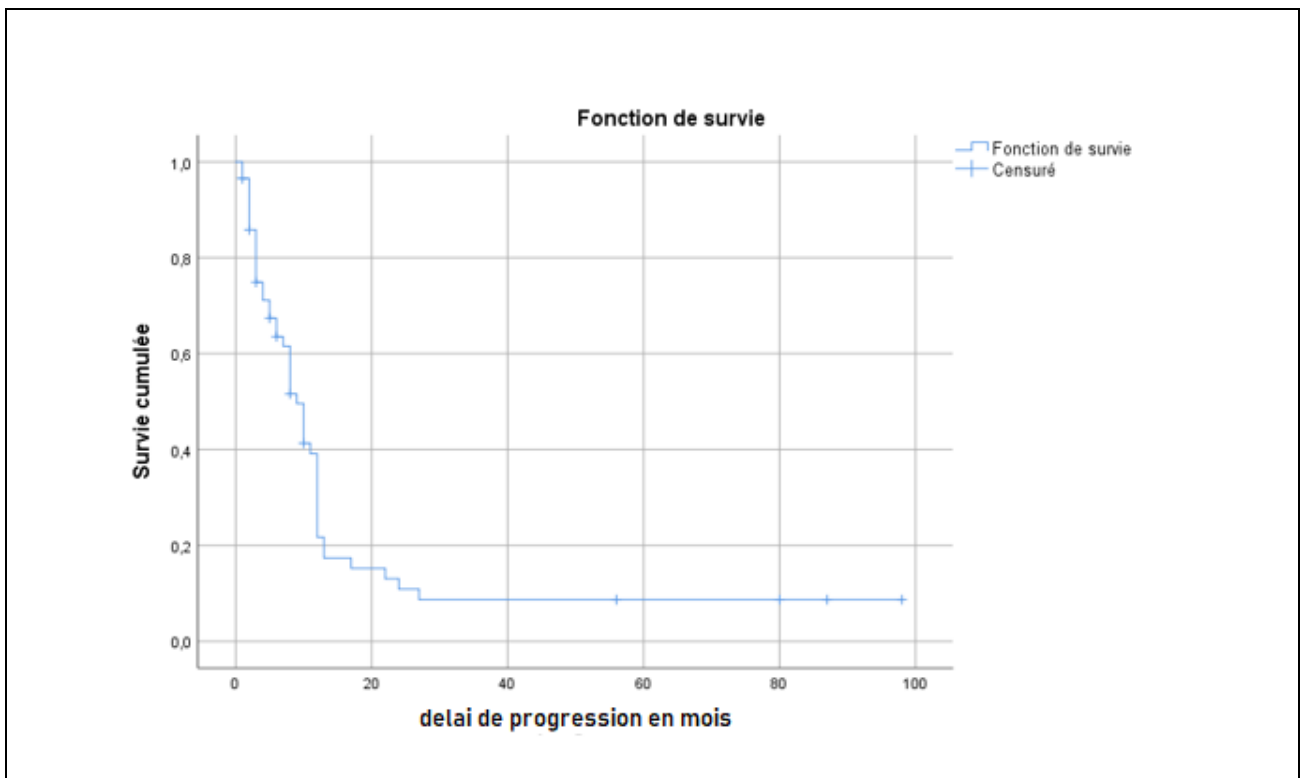


Figure 42 : la courbe de survie sans progression dans le TNBC M1

c. La survie globale

le taux de survie globale chez les patientes avec TNBC métastatique est de 22 % à 8 ans.

la figure ci-dessous montre la survie globale des TNBC métastatiques :

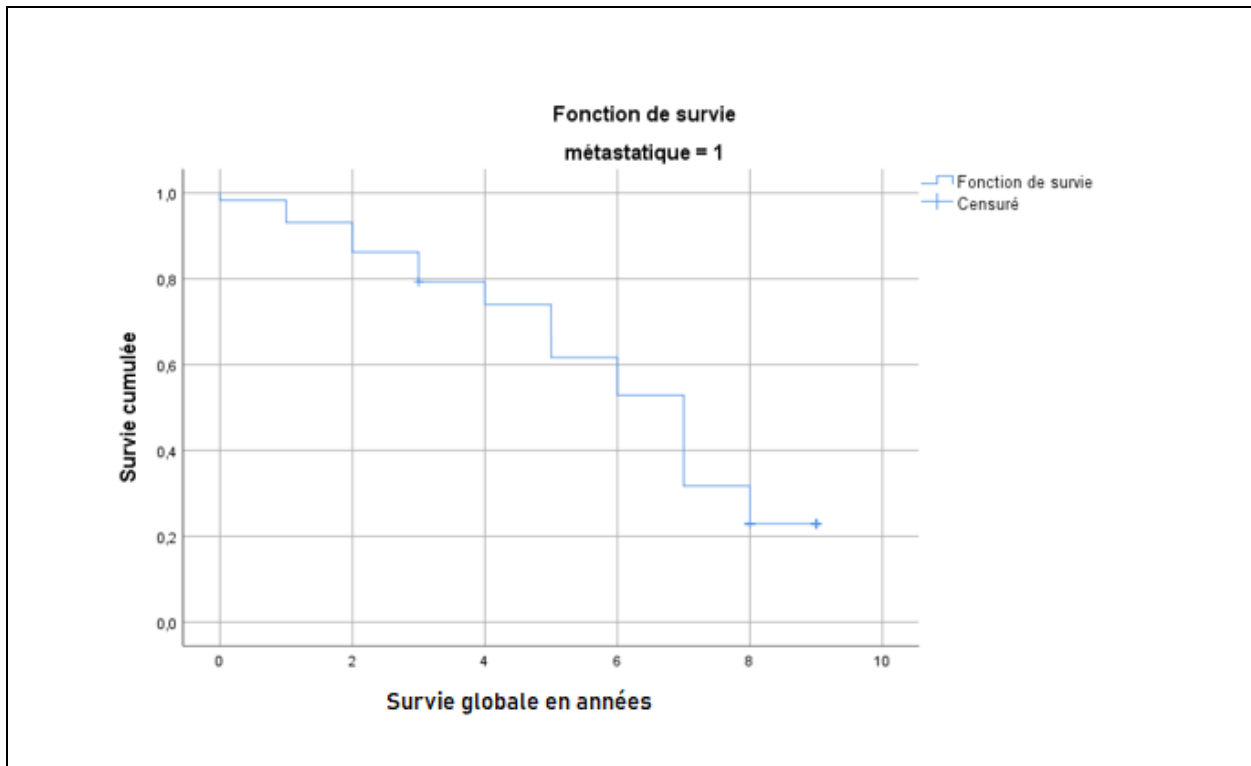


Figure 43 : la courbe de survie globale dans le TNBC M1

3. Comparaison entre les survies des TNBC M0 et M1

La figure ci-dessous montre une différence significative entre les 2 courbes de survie globale dans le TNBC non métastatique et TNBC métastatique avec $P= 0.0001$.

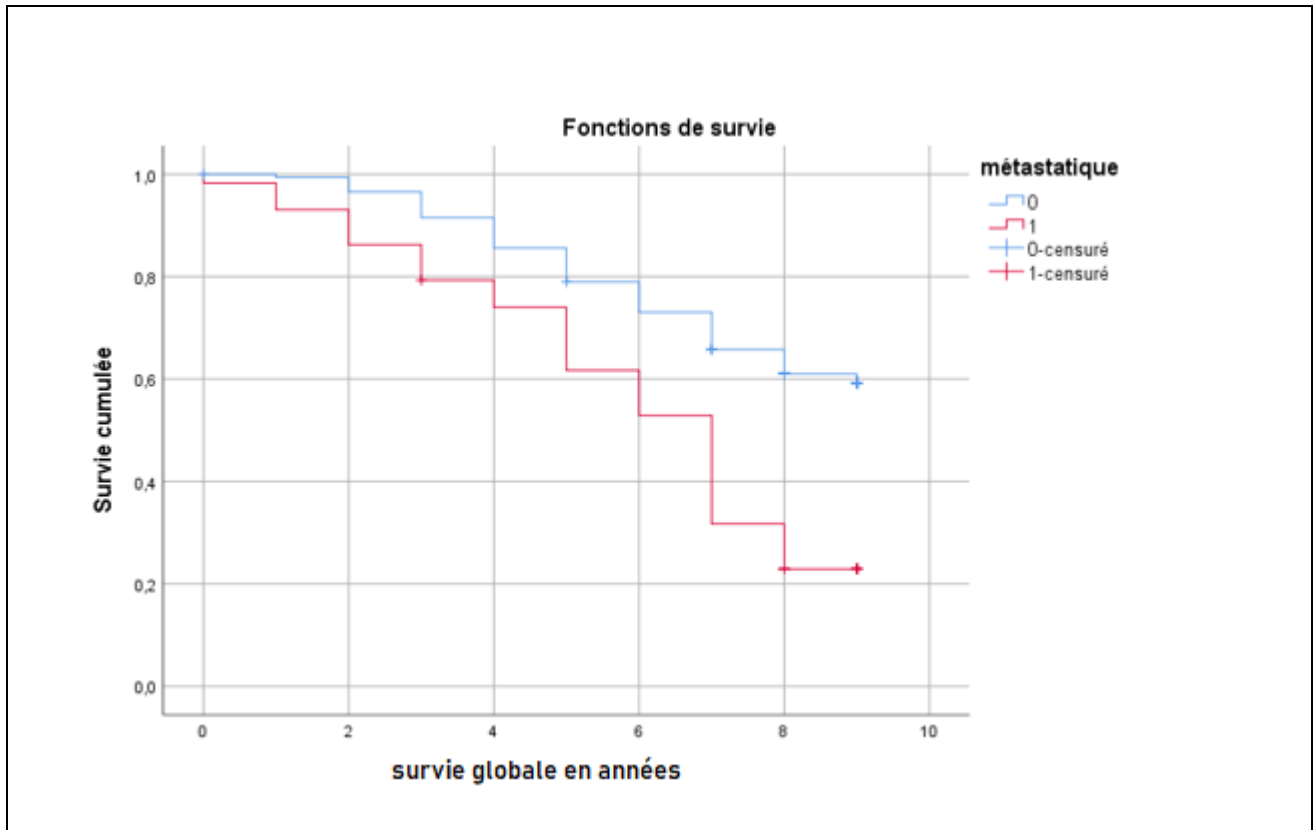


Figure 44 : comparaison de la courbe de survie globale dans le TNBC M0-M1

DISCUSSION

A. EPIDEMIOLOGIE DES TNBC

1. Incidence du TNBC

Le cancer du sein triple négatif représente 15 % à 20 % de l'ensemble des cancers des seins [9], ce pourcentage dépend de seuil de positivité des récepteurs hormonaux et de la technique de détection de HER2 [10].

Dans notre série, la fréquence du TNBC est 16.88 %, cette incidence concorde avec les chiffres mentionnés dans la littérature sur le plan national et international :

Au Maroc, d'après la série DERKKAOUI et AL [11] la fréquence du TNBC représente 17.6 %, un taux de 17 % dans la série de IBRAHIM KHALIL et AL [12], et un taux de 17.5 % a été rapporté dans la série AKESBI et AL [13], bien qu'un taux de 16.5% a été trouvé dans la série RAIS et AL [14].

Comparativement aux autres pays du Maghreb, un taux de 25 % a été rapporté par l'étude de BEKKOUCH et AL [15] portée sur 120 patientes dont 30 avaient un TNBC en Ouest Algérie, en Tunisie le taux était de 14 % dans la série DAROUICH et AL [16]

A Dakar, l'incidence était plus élevée avec un taux de 33.8 % selon la série de GUEYS et AL [17], alors qu'une étude faite en Saoudi Arabia montre un taux de 16 % dans la série de F.K AL-THOUBAITY [18]

En Europe, le taux est de 15 % à 20 % [9].

La figure ci-dessous montre une comparaison des taux d'incidence selon les différentes séries

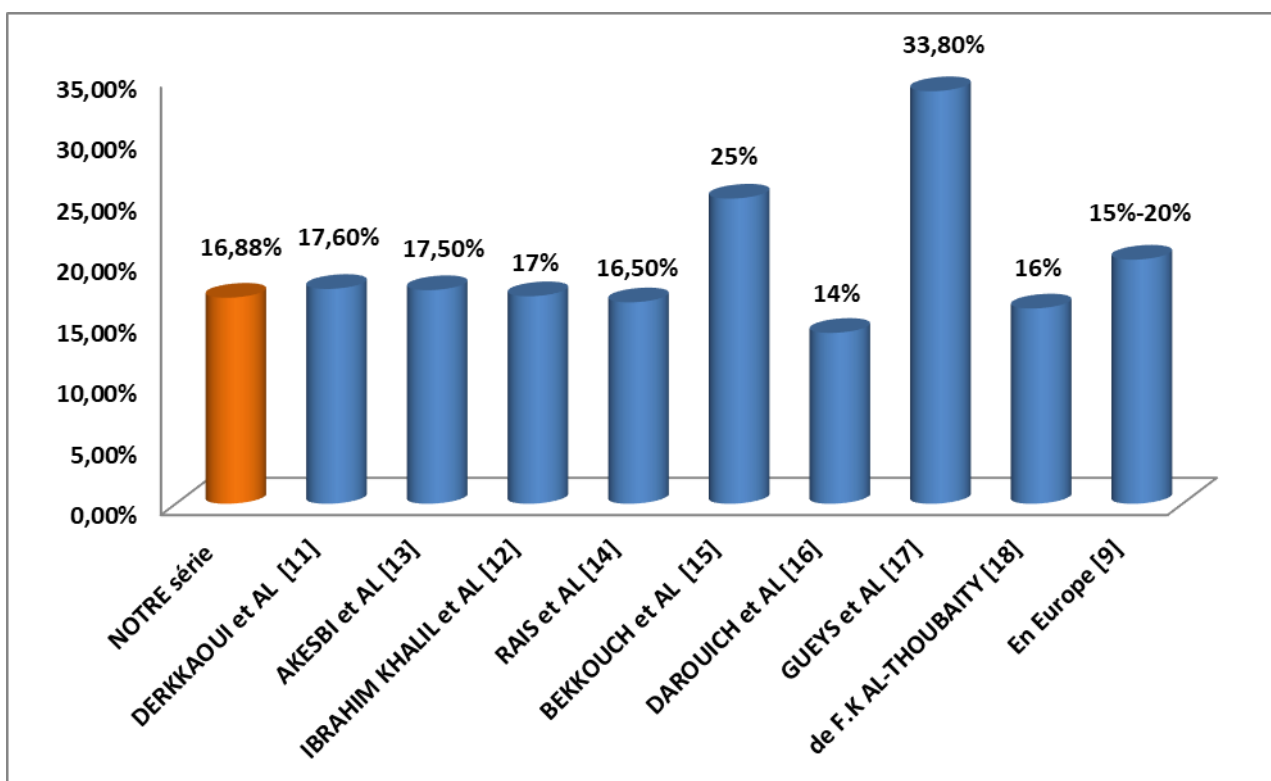


Figure 45 : la comparaison des taux d'incidence du TNBC selon les différentes séries

TABLEAU 7 : la comparaison des taux d'incidence du TNBC selon les différentes séries

NOTRE série	DERKKAOUJ et AL [11]	AKESBI et AL [13]	IBRAHIM KHALIL et AL [12]	RAIS et AL [14]	BEKKOUCH et AL [15]	DAROUICH et AL [16]	GUEYS et AL [17]	de F.K AL-THOUBAITY [18]	En Europe [9]
16,88 %	17,60%	17,50 %	17%	16,50 %	25%	14%	33,80 %	16%	15%-20%

2. Age

L'âge est un facteur de risque important du cancer de sein. L'incidence du cancer de sein à une courbe âge-dépendant de tel sorte que plus l'âge augmente, plus le risque augmente.

L'âge moyen du cancer du sein se situe autour de 50 ans. Un quart des cas survient avant l'âge de 50 ans et moins de 5% avant 35 ans [19].

Au **Maroc**, d'après les données du registre du grand Casablanca [20], la classe d'âge ayant l'incidence spécifique la plus élevée est **55 – 59 ans** et la **moyenne d'âge** était de **55,5 ans**

Dans le sous types triple négatif on note un âge qui devient de plus en plus jeune, et qui touche de façon préférentielle les femmes moins de 50 ans [21].

Dans la série AHMAYDANE et AL [22] l'âge moyenne était de 50.2 ans sur une série de 1277 cas , alors que dans la série DERKKAOUI et AL [11] on note un âge plus jeune pour les TNBC : 47 ans .

Cet âge concorde avec celui de la série de LEONEL et AL [23] qui est 48 ans .

Dans le travail de DENT et AL [24] l'âge médian de survenue de cancer du sein triple négatif a été de 53 ans , cet âge a été inférieur par rapport a l'âge de survenue des autres sous types (57.7 ans) , cette étude a conclu que le risque d'avoir un cancer du sein triple négatif augmente avec l'âge jeune.

Dans notre étude, l'âge moyenne est 48. 5 ans et une préférence dans la tranche d'âge 40 ans – 54 ans (45.80%), chose qui concorde avec les résultats mentionnés dans la littérature.

La figure ci-dessous montre les différents résultats des études

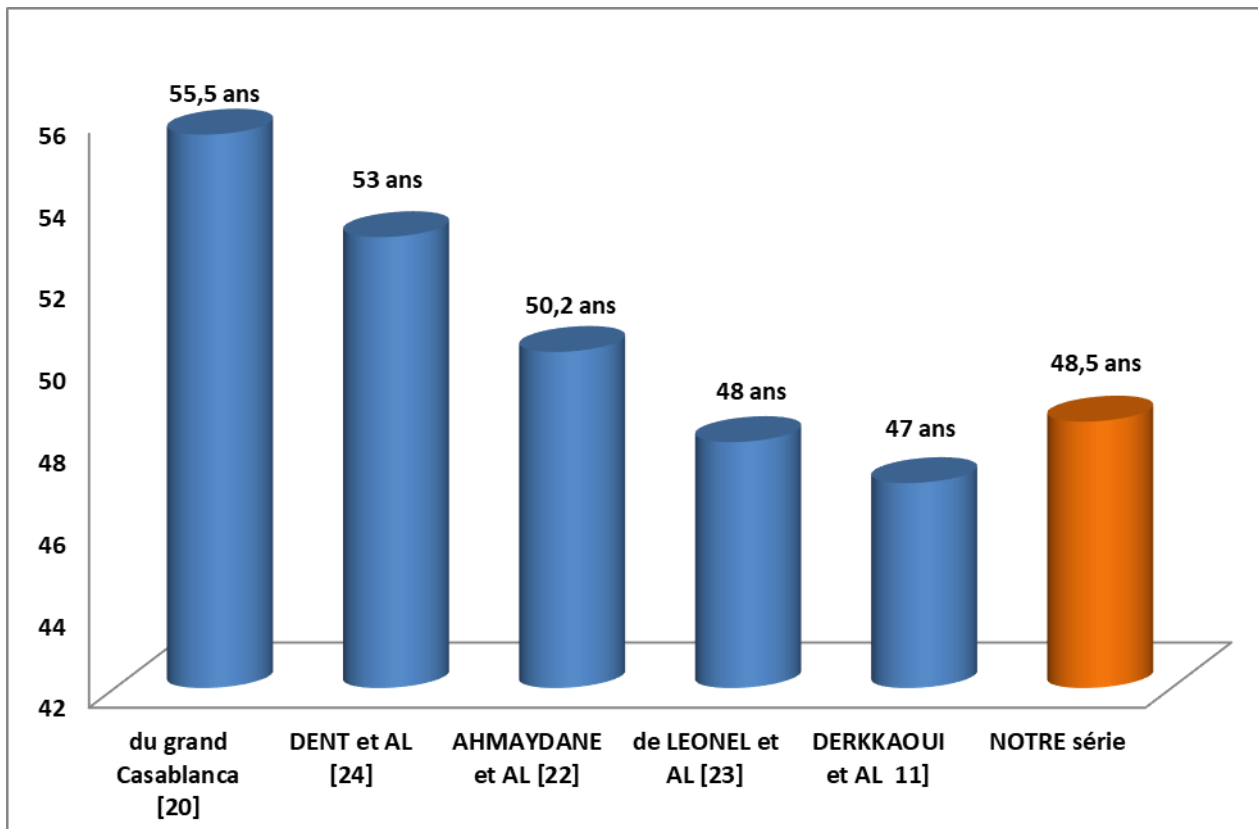


FIGURE 46 : la comparaison de l'âge moyen du TNBC selon les différentes séries

Tableau 8 : la comparaison de l'âge moyen du TNBC selon les différentes séries

Etude	Du grand Casablanca [20]	DENT et AL [24]	AHMAYDANE et AL [22]	De LEONEL et AL [23]	DERKKAOUI et AL [11]	NOTRE série
Âge moyen	55,5 ans	53 ans	50,2 ans	48 ans	47 ans	48,5 ans

3. Comorbidités

20.86% de nos patientes étaient diabétique type 2, nos résultats étaient dans l'intervalle rapporté par la littérature, où des études de cohortes comparatives et des études cas-témoin [63] ont suggère que le diabète de type 2 peut être associé à plus de 10 à 20% du risque relatif de cancer du sein.

21.99% patientes étaient hypertendues, l'étude de Peeters et all [64] a montré que la relation de l'association entre l'hypertension et le cancer du sein s'est révélée incertaine, et que l'hypertension n'a aucune influence sur le pronostic et la survie des patientes atteintes de cancer du sein.


4. FDR hormonaux

4.1. La ménopause :

La ménopause se définit selon NCCN [152] par : l'arrêt permanent des menstruations et, tel que le terme est utilisé dans le traitement du cancer du sein, comprend une diminution massive et permanente de la synthèse des œstrogènes ovariens. Les critères raisonnables pour déterminer la ménopause comprennent l'un des éléments suivants :

- Ovariectomie bilatérale préalable
- Age \geq 60 ans
- Age $<$ 60 ans et aménorrhée depuis 12 mois ou plus, en absence de chimiothérapie, tamoxifène, torémifène ou suppression ovarienne et hormone folliculante FSH et œstradiol dans la fourchette postménopause
- En cas de prise de tamoxifène ou de torémifène à un âge $<$ 60 ans, taux plasmatiques de FSH dans la fourchette post ménopause

Printed by Fatima Benahsin on 1/4/2021 5:41:40 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2021 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 6.2020

Invasive Breast Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)

[Table of Contents](#)

[Discussion](#)

DEFINITION OF MENOPAUSE

Clinical trials in breast cancer have utilized a variety of definitions of menopause. Menopause is generally the permanent cessation of menses, and as the term is utilized in breast cancer management includes a profound and permanent decrease in ovarian estrogen synthesis. Reasonable criteria for determining menopause include any of the following:

- Prior bilateral oophorectomy
- Age ≥60 y
- Age <60 y and amenorrheic for 12 or more months in the absence of chemotherapy, tamoxifen, toremifene, or ovarian suppression and follicle-stimulating hormone (FSH) and estradiol in the postmenopausal range
- If taking tamoxifen or toremifene, and age <60 y, then FSH and plasma estradiol level in postmenopausal ranges

It is not possible to assign menopausal status to women who are receiving a luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist or antagonist. In women premenopausal at the beginning of adjuvant chemotherapy, amenorrhea is not a reliable indicator of menopausal status as ovarian function may still be intact or resume despite anovulation/amenorrhea after chemotherapy. For these women with therapy-induced amenorrhea, oophorectomy or serial measurement of FSH and/or estradiol are needed to ensure postmenopausal status if the use of aromatase inhibitors is considered as a component of endocrine therapy.

Figure 47 : la définition de la ménopause selon la NCCN [152]

Dans la série JUDITH et AL [29] : sur une série de 305 : 79.3 % des cas sont ménopausées , dans la série de V. Weymuller et AL [30] 61.3 % en activité génitale alors que 38.7 % étaient ménopausées sur une série de 155 TN/ 1444 cas .

Dans la série CAREY et AL [31] parmi 100 patientes TN : 64 % des cas étaient en péri ménopause alors que 34 % étaient ménopausées

Dans notre série 55.21% des patientes étaient ménopausées.

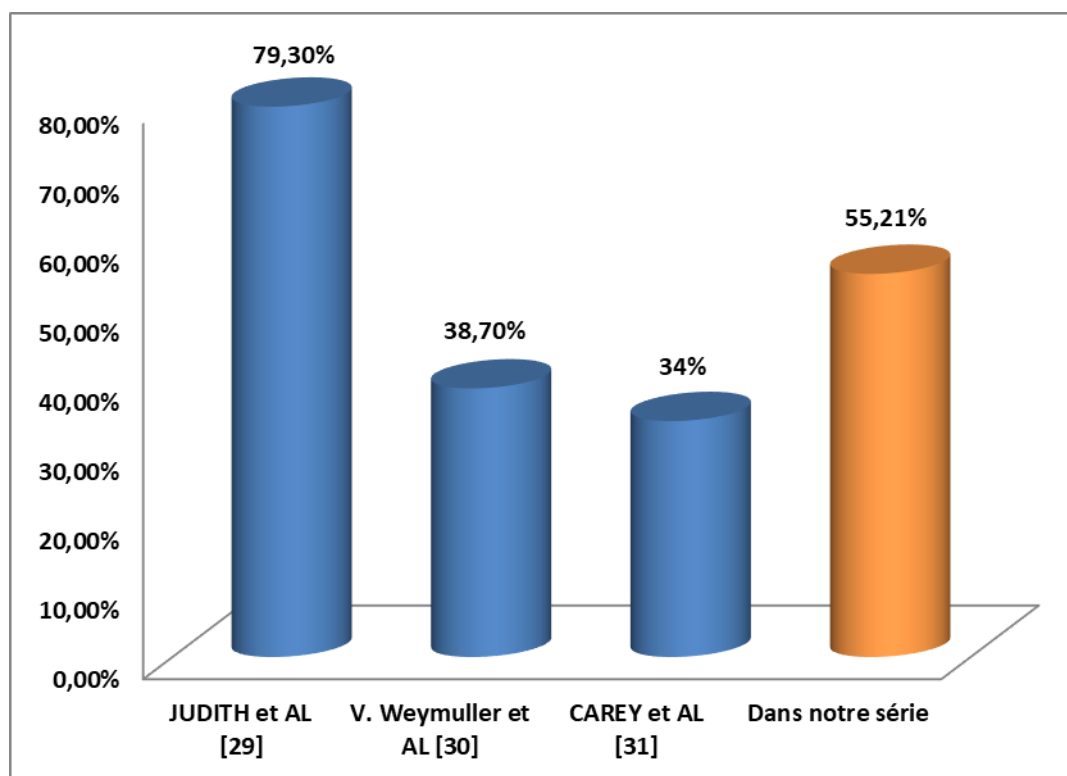


FIGURE 48 : la ménopause comme FDR du TNBC selon les différentes séries

Tableau 9 : la ménopause comme FDR du TNBC selon les différentes séries

series	JUDITH et AL [29]	V. Weymuller et AL [30]	CAREY et AL [31]	Dans notre série
résultats	79,30%	38,70%	34%	55,21%

4.2. La contraception orale :

la prise de contraception orale est un facteur de risque important pour développer un cancer du sein.

Dans l'étude réalisée à la Maternité Lalla Meriem de Casablanca [32], 27,5% seulement ont pris la pilule. Tandis que dans l'étude de Tajeddine [33] 44% de patientes ont pris la pilule

Dans notre étude 58.89 % ont pris une contraception orale

Dolle et al. [34] ont rapporté une augmentation du risque de tumeurs triple négative de 4,7 chez les femmes de moins de 40 ans ayant utilisé une contraception orale pendant plus d'un an (OR : 4,2 ; IC95 % : 1,9-9,3, $p < 0,001$). Chez ces mêmes femmes, le risque était multiplié par 6,4 pour celles qui avaient débuté leur contraception avant 18 ans par rapport à celles qui n'en avaient jamais utilisée. De même, Ma et al. [35] retrouvent une augmentation du risque de tumeur triple négative liée à l'utilisation de contraception orale, mais seulement chez les femmes de 45-64 ans ayant débuté leur contraception orale avant l'âge de 18 ans.

Dans notre étude Dans notre étude, 58.89% des femmes ont été sous contraception orale dont la durée était répartie comme suivant : 68.23 % des femmes ont été sous CO pendant 5 ans ou plus alors que 31.77 % des femmes prenaient la CO pendant une durée ne dépassant pas 5 ans

4.3. L'allaitement :

Le « Collaborative group on hormonal risk factors in breast cancer » a montré que l'allaitement a un effet protecteur sur tous les types de cancers du sein (diminution du risque de cancer de 4,3 % pour toute année d'allaitement) [36]. Barnard et al [37] en 2014 a réalisé une revue de la littérature pour étudier les associations entre les facteurs de risque connus de cancer du sein (et notamment hormonaux) et les différents sous-types moléculaires. Dans leur méta-analyse reprenant 38 études

et incluant 27 629 patientes dont 4981 patientes triple négatives, une augmentation de la durée d'allaitement est associée à une diminution du risque de cancer du sein triple négatif (ainsi que de cancers luminal A et B alors que cette association n'est pas retrouvée pour les tumeurs HER2 positives).

Dans la littérature, de nombreuses études ont confirmé cette association inverse entre le nombre de mois d'allaitement et le risque de tumeurs triple négatives. Ces études ont retrouvé une diminution significative du risque de tumeur triple négative chez les femmes ayant allaité au moins un enfant [38] xind *ou ayant allaité pour une durée d'au moins quatre [39] , six [40] ou douze mois [41] , $p < 0,05$. L'étude de Phipps et al. [40] qui s'est intéressée à une population de femmes ménopausées retrouve une diminution de 50 % du risque de tumeur triple négative chez les femmes ayant allaité au moins six mois, comparée aux femmes n'ayant jamais allaité [40] [43] . Cependant, d'autres études, comme celle de Phipps et al. [40] en 2011 ou de Turkoz et al. [43] en 2013, n'ont pas retrouvé d'effet protecteur de l'allaitement sur les tumeurs triple négatives [44] [45] . L'étude cas-témoin de Phipps et al. [40], incluant 307 patientes avec une tumeur triple négative, ne retrouve pas de différence significative sur le risque de tumeur triple négative entre les patientes n'ayant jamais allaité et celles ayant allaité plus de 12 mois (HR : 0,81 ; IC95 % : 0,53-1,26, $p = 0,74$). De même l'étude de Turkoz et al. [43] incluant 236 tumeurs triple négatives n'a pas retrouvé de différence significative entre les femmes n'ayant jamais allaité et celles ayant allaité (OR : 1,26 ; IC95 % : 0,83-1,92, $p = 0,27$).

Dans notre étude, l'allaitement comme facteur protecteur était mentionné chez 68 % des femmes , alors que 32 % d'entre elles n'allaitaient pas au sein .

La plupart des femmes ayant allaité pendant une durée de 2 ans.

4.4. La gestité – parité

Les données de la littérature sont concordantes pour accorder à la parité, à l'âge lors de la première grossesse et au nombre d'enfants un rôle important dans la genèse du cancer du sein [42]

Selon une revue de la littérature élaborée par NEW ZEALAND HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT (NZHTA) concernant les facteurs de risque de cancer du sein chez la femme, montre que les résultats de l'ensemble des études faites sur la nulliparité versus parité ou nombre de parité, concordent avec le fait que la nulliparité est un facteur de risque de cancer du sein et que le niveau de protection est associé à l'augmentation du nombre de parité avec une réduction d'environ 0,09 du niveau du risque relatif pour chaque parité ultérieure [91].

Aujourd'hui, il est largement reconnu que la grossesse a un double effet en termes de risque de cancer du sein. Ce risque semble être augmenté immédiatement après la grossesse, avec un risque relatif de 2 à 3 pendant les trois premières années, pour diminuer graduellement à distance de celle-ci avec un effet protecteur à long terme [25-26-27]

Certains ont émis l'hypothèse que l'élévation des taux d'œstradiol et de progestérone associés à la grossesse exerçait un effet délétère immédiat qui faisait place, après 10 ans, à un effet protecteur de la grossesse [55].

Dans une étude cas-témoins, l'âge plus avancé lors du premier accouchement était le facteur de risque le plus important de cancer du sein, avec un risque relatif de plus de six fois (OR, 6,34; IC à 95%, 2,04-27) . [44].

Le risque relatif pour les femmes avec un âge de la première grossesse > 35 ans a été mesuré et se situe entre 2,25 et 3,7 par rapport aux femmes ayant une première grossesse entre 20 et 30 ans [94][95]. Cet effet s'applique en particulier aux cancers du sein à récepteurs hormonaux positifs [92] et ceux diagnostiqués après la ménopause [93].

Selon les auteurs, les femmes accouchant pour la première fois après 30 ans ont un risque 5 fois plus élevé que celles accouchant avant 20 ans [90][92].

Une explication de ces résultats est qu'un début de grossesse à terme réduit le risque de formation de tumeurs, mais à un âge plus avancé, il peut favoriser la croissance de cellules tumorales existantes [99]. Cependant, une 1^{ère} grossesse à terme tardive est associée à une augmentation du risque de cancer du sein [100] du fait d'une augmentation de la durée entre le début de la puberté et de la 1^{ère} grossesse à terme

Les grossesses interrompues même si elles surviennent à un âge jeune, n'entraînent pas de diminution du risque de cancer mammaire. Dans la plupart des séries publiées, leur impact sur le risque de cancer mammaire est nul [92] [85]

Dans notre série, 22,90% des patientes étaient primipares, la multiparité a été retrouvée chez 63,50% et 13,60% étaient nullipares

5. Antécédents de cancer du sein

Les femmes ayant un membre de leur famille du 1^{er} ou 2^e degré atteint d'une tumeur du sein ont-elles-mêmes un risque augmenté de cancer de sein. On retrouve un **facteur familial** chez environ 10 à 15 % des patientes, ce risque est très fortement augmenté en présence de gène muté [25].

En présence d'une **mutation d'un gène BRCA**, le risque d'avoir un cancer de sein sur l'ensemble de la vie est de 55 à 80 % [26]. Les **facteurs génétiques** sont surtout responsables des cancers de sein survenant avant 40 ans [27].

L'étude faite au **CHU ibn Rochd de Casablanca** par *Khalil et al.* Sur 1277 patientes, a rapporté que **13,5% des cas** étudiés avaient une histoire familiale de cancer de sein [28].

Dans l'étude DERKAOUI et AL [11] 24.4 % des patientes avaient une histoire familiale du cancer du sein.

Dans notre étude 13.02 % des cas avaient un ATCD familial du cancer du sein

6. Mutation de BRCA1 et tumeurs BL/TN

Parmi les patientes atteintes de cancer du sein, 5% à 10% sont des cancers héréditaires et donc imputables à la présence de facteurs génétiques. On parle alors de prédispositions génétiques. Parmi les plus fréquents, on retrouve les mutations BRCA1 et BRCA2 qui augmentent le risque de survenue de cancer du sein de 30 à 80 % (Miki *et al.*, 1994 ; Wooster *et al.*, 1995 ; Antoniou *et al.*, 2003). D'autres prédispositions génétiques sont également associées à un risque de cancer du sein, telles que TP53 (Schneider *et al.*, 1993), PTEN (Tan *et al.*, 2012), CHEK2, ATM, STK11 et CDH1 (Couch *et al.*, 2017 ; Wunderle *et al.*, 2018) [45.46]

Une méta-analyse de 22 études avec 8139 patients atteints d'un cancer mammaire ou ovarien a démontré que les personnes porteuses d'une mutation du gène *BRCA1* ont un risque cumulatif de 65 % (35–83 %) de développer un cancer du sein jusqu'à l'âge de 70 ans, alors qu'il est de 45 % (41–86 %) pour les mutations de *BRCA2*. Le risque cumulatif du cancer ovarien est de 39 et 11 % respectivement [47]. L'âge, le genre, l'histoire familiale, l'origine ethnique ou l'environnement de vie peuvent également influencer la survenue.

Les patientes avec une mutation *BRCA1* développent dans plus de deux tiers des cas des cancers hormonorésistants, ne surexprimant pas la protéine HER2, appelés triple-négatifs. Par contre, lors de mutation *BRCA2*, la maladie est le plus souvent hormonosensible, comme celle de la population générale.

Outre les cancers du sein et des ovaires/trompes de Fallope chez la femme, les mutations *BRCA1/2* augmentent également le risque d'autres cancers. Plus de 14 %

d'hommes avec un cancer du sein présentent une mutation *BRCA2*. Ceux avec une mutation *BRCA2* ont cinq à neuf fois plus de cancer de la prostate à l'âge de 65 ans que la population générale. Une augmentation du risque des cancers pancréatiques, colorectaux, gastriques, biliaires et du mélanome a été également observée [48].

Lakhani et al. [49] 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.[50] ont même retrouvé des similitudes moléculaires.

Dans notre série on n'avait pas de données.

Lorsqu'une mutation est suspectée ou découverte, une consultation chez un spécialiste d'oncologie génétique est alors proposée à la patiente. Pendant cette consultation, le médecin évalue le risque génétique et propose éventuellement une recherche de mutation. Dans le cas de l'identification d'une mutation génétique ou lorsque l'histoire familiale évoque un syndrome de prédisposition, même sans identification de mutation, une prise en charge spécifique (surveillance, examen d'imagerie, etc.) est alors proposée à ces femmes.

B. CARACTERISTIQUES CLINIQUES

1. Délai de consultation

Délai de consultation : correspond à l'intervalle du temps entre la date d'apparition des premiers symptômes et la date de la première consultation médicale. Ce délai est reconnu comme délai attribuable à la patiente ou délai patient.

Le délai moyen de consultation dans la série LAAMOURI était de 6 mois, avec seulement 35% des patientes qui ont consulté avant 3 mois [51] ; selon le registre de maternité LALA MERIEM DE CASABLANCA [52] le délai moyen est de 6 mois et 21 jours, avec seulement 9.8% mois de 3 mois, en revanche on note dans la série TAJEDINNE [53] un délai moyen de 12 mois et 12 jours avec 12 % des patientes qui ont consulté avant 3 mois

Dans notre série le délai moyen de consultation était de 6 mois avec 22.63 % des patientes qui ont consulté avant 3 mois. Et seulement 12 % des patientes ont dépassées les 12 mois.

La figure ci-dessous montre les différents délais de consultation au Maroc

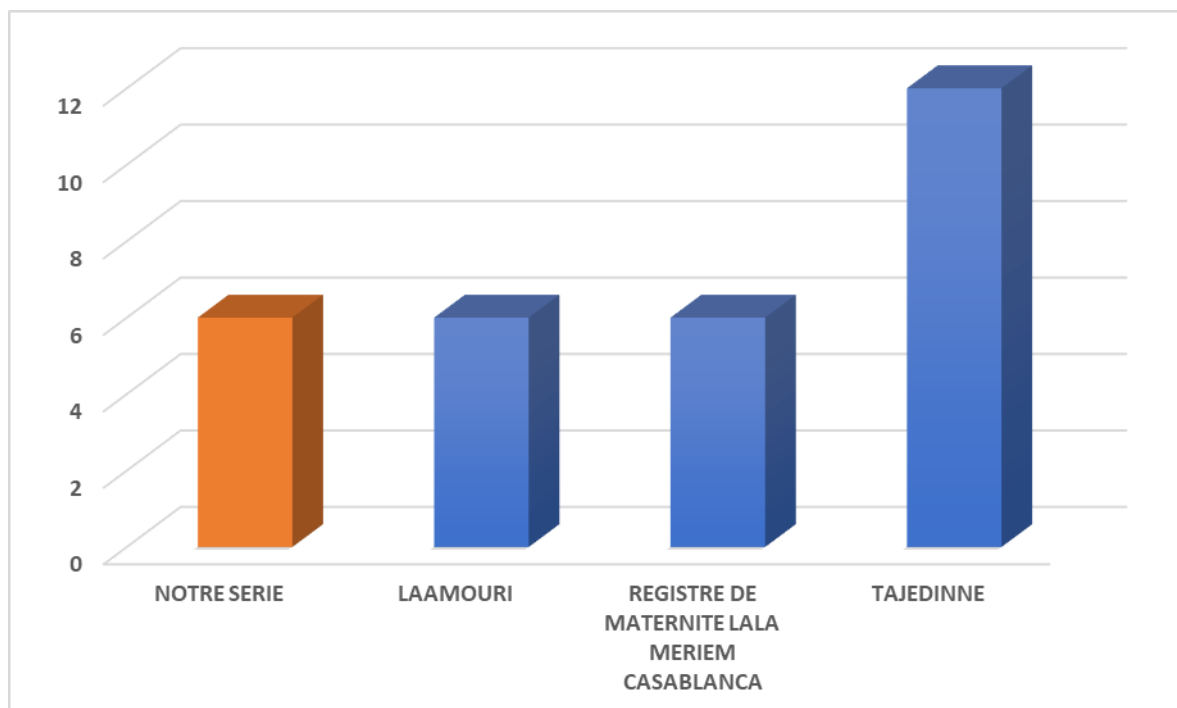


FIGURE 48 : les délais de consultation des patientes selon les différentes séries

2. Symptômes cliniques

Les circonstances de découverte d'un cancer du sein sont nombreuses : palpation par la patiente elle-même (ou par un médecin) d'un nodule du sein, anomalie radiologique dans le cadre du dépistage (ou d'une enquête familiale), modifications cutanées en cas de tumeur négligée, écoulement du mamelon, métastase ganglionnaire ou viscérale révélatrice. Mais le plus souvent, la tumeur mammaire elle-même n'est responsable que de peu de symptômes : la douleur est absente ou peu intense, non rythmée par le cycle menstruel.

Dans notre série : 78.85 % : nodule du sein, 1.32 % lors d'un dépistage soit 3 cas

La série OUAYA et AL : 66 % nodule du sein pour 1620 cas, 5.56 % lors d'un dépistage [54] D'après BAKKALI et BOUAMAMA [55], la forme nodulaire était également la plus fréquente et représentait 90% des cas. Pour BEN AHMED ce taux était de 80% [55]

En revanche en France : 90% lors d'un dépistage chez des patientes asymptomatiques après l'âge de 45 ans , 8.2 % nodule du sein , 1.8 % autres symptômes [56]

Selon CHAN [57] , 83% des patientes avaient découvert un nodule du sein à l'autopalpation, alors que dans 10% des cas la tumeur était découverte suite à l'apparition d'autres signes.

Dans l'étude effectuée par FOXCORT [58] , la tumeur était découverte suite à l'autopalpation d'un nodule dans 72% ; alors que pour MINTZER [59] ce taux était de 87%.

Le tableau ci-dessous montre la circonstance de découverte la plus fréquente représenté par le nodule du sein dans les différentes séries :

Tableau 10 : les circonstances de découverte selon les différentes séries

Circonstance de découverte	Notre série	OUAYA et AL [54]	BAKKALI et BOUAMAMA [55],	CHAN [57]	FOXCORT [58]	MINTZER [59]	France [56]
Nodule	78.5 %	66 %	90 %	83 %	72%	87 %	90 %

C. EXAMENS PARACLINIQUES DIAGNOSTIQUES :

1. Imagerie médicale

1.5. Mammographie

Examen de référence pour dépister un cancer du sein, la mammographie permet de détecter très précocement la maladie. Ainsi des tumeurs de petite taille, non détectables par palpation, peuvent être visualisées avant même l'apparition de symptômes.

Selon M. Boisserie-Lacroix et al [60] : En mammographie, les cancers triple négatifs se présentent souvent comme une masse (59,3 %) de forme ronde, ovale ou lobulée dans 65 % des cas et de contour circonscrit (15 %), microlobulé (12,5 %) ou indistinct (55 %), rarement spiculé (15 %). En échographie, ces cancers sont dans la grande majorité à type de masse (92,8 %) avec rarement une atténuation postérieure (22,6 %).

Selon l'étude de yang et al [61] 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

L'étude de Krizmanich-Conniffet al [62] a permis de dégager les principales caractéristiques mammographiques du TNBC comme le démontre le tableau ci dessous

Tableau 11: les caractéristiques mammographiques du TNBC [62]

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%

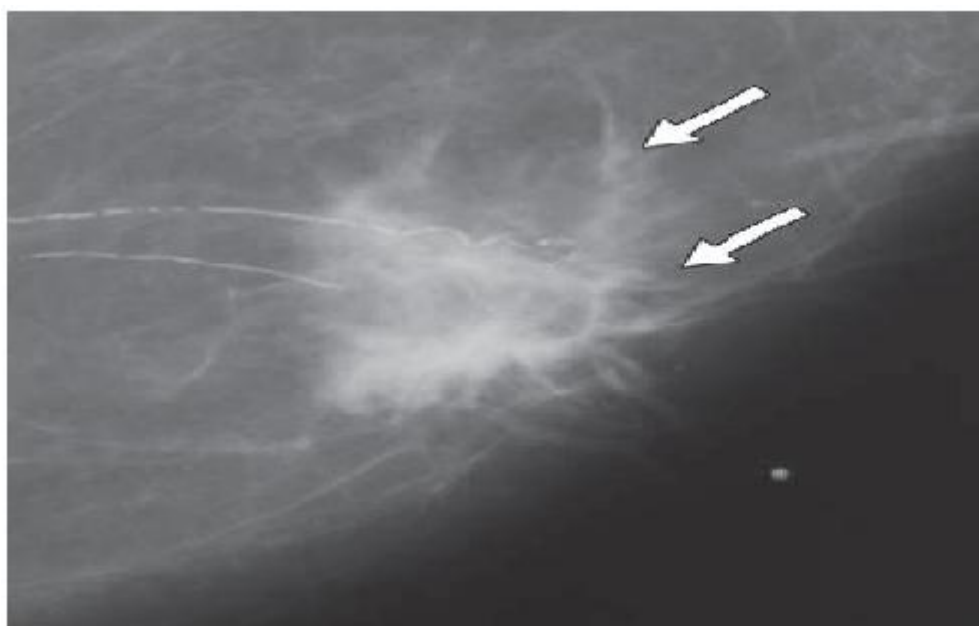


Figure 50 : Cliché mammographique cranio-caudal d'un TNBC qui se Présente sous forme d'une masse irrégulière avec des spéculations (62)

Dans notre série , ces caractéristiques n'ont été pas définie .

1.6. Echographie mammaire

le cancer du sein triple négatif est visualisé à l'échographie dans 71% des cas comme une masse hypoéchogène de forme ovale ou poly-lobulée avec la présence dans quelques cas des signes de vascularisation selon Y. Kojima, et all [71].

Selon l'étude de de Krizmanich-Conniffet et al [62] on peut distinguer les aspects

échographiques représentés dans le tableau suivant

Tableau 12 : les aspects échographiques du TNBC [62]

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)

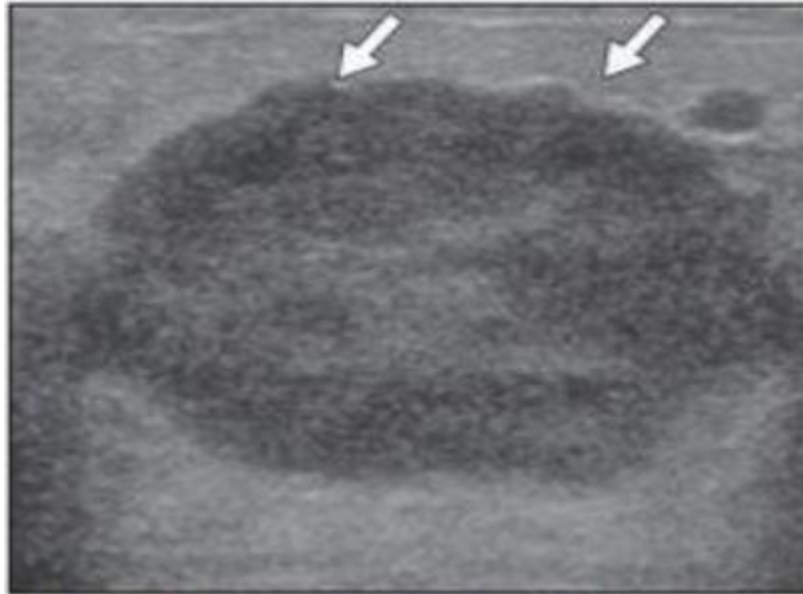


Figure 51 : Une image échographique d'un cancer triple négatif qui montre une masse ronde micro-lobulaire [62]

Dans notre série, ces caractéristiques n'ont été pas définie.

1.7. I.R.M

L'imagerie par résonance (IRM) du sein reste un examen de deuxième intention en aval de la mammographie et de l'échographie, ses indication, selon European Society of Breast Cancer Specialist (EUSOMA)[64] sont :

- Un dépistage :
 - Les patientes présentant des mutations BRCA 1, BRCA 2 ou TP 53 ;
 - Les patientes à risque d'au moins 50 % de mutations BRCA 1, BRCA 2 ou TP 53, patientes présentant une apparentée du premier degré avec des patientes à mutation prouvée ;
 - Les patientes non testées ou avec des tests non conclusifs pour une mutation BRCA avec un risque relatif supérieur ou égal à 20—30 %,

- Les patientes qui ont eu une radiothérapie du manteau avant 30 ans (par exemple maladie de Hodgkin), l'IRM devant commencer huit ans après leur traitement.
- Les indications d'un cancer du sein diagnostiqué sont :
 - Le cancer lobulaire invasif
 - Une patiente à haut risque de cancer du sein (supérieur ou égal à 20—30 %)
 - Une patiente de moins de 60 ans avec une discordance d'au moins 1 cm en taille entre la mammographie et l'échographie, avec impact attendu sur la décision thérapeutique
 - Une patiente programmée pour un traitement complémentaire par irradiation partielle sur les données de l'examen clinique et de l'imagerie conventionnelle
 - Une patiente jeune de moins de 40 ans
 - Une dissociation radio-clinique (ex : diagnostic clinique de cancer avec mammographie normale.
- Évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante
 - Les indications à la chimiothérapie néoadjuvante sont :
 - Une IRM pré-chimiothérapie néoadjuvante doit être réalisée chez les patientes avec un cancer du sein opérable traité par chimiothérapie néoadjuvante en vérifiant qu'elle ne retarde pas de façon significative la prise en charge thérapeutique
 - Une IRM d'évaluation est recommandée à la fin de la chimiothérapie néoadjuvante.
- Suivi après prothèses à but esthétique ou chirurgie de reconstruction
 - Les indications concernant le suivi après prothèses à but esthétique ou chirurgie de construction sont :

- Chez les patientes avec des signes cliniques compatibles avec une rupture de prothèse (douleurs, asymétrie, modification de forme), l'IRM sans injection de produit de contraste est recommandée pour confirmer ou exclure une rupture après l'image conventionnelle
 - Chez les patientes avec des implants et des symptômes de maladie du sein (exemple : masse) lorsque l'imagerie conventionnelle n'est pas diagnostique, l'IRM sans et avec injection de contraste est recommandée pour exclure une rupture d'implant et pour évaluer le parenchyme mammaire ;
 - Chez les patientes symptomatiques qui ont bénéficié de chirurgie d'augmentation de volume du sein par injection directe de gel, l'IRM sans et avec injection de produit de contraste est recommandée ;
 - Chez les patientes symptomatiques, quand l'imagerie conventionnelle est négative ou douteuse, l'IRM sans et avec injection de produit de contraste est indiquée.
- Recherche d'un cancer occulte dans le bilan de métastases (en particulier ganglionnaire axillaire) : L'IRM est indiquée devant une maladie métastatique d'origine mammaire possible ou probable (typiquement ganglions axillaires) et un examen clinique et une imagerie conventionnelle négative
- Récidive d'un cancer du sein traité
- Les indications dans la récurrence d'un cancer du sein traité sont listées ci-dessous : –
 - Devant des signes ne permettant pas de conclure sur l'imagerie conventionnelle entre récurrence et cicatrice et si la biopsie ne peut pas être réalisée pour des raisons techniques ou ne peut pas être réalisée de façon fiable,

- Lorsqu'une récurrence de cancer du sein a été confirmée, la place de l'IRM doit être envisagée comme vu dans le bilan d'extension préopératoire (sauf que dans la plupart des cas, le problème de l'extension homolatérale ne se pose pas puisque une mastectomie sera souvent indiquée).

➤ Cancer inflammatoire

Après traitement d'une mastite présumée, si les doutes persistent quant à la présence d'un cancer sous-jacent

➤ Écoulement mammaire

- Dans les pays pour lesquels la galactographie est considérée comme la technique à utiliser devant un écoulement mamelonnaire suspect c'est-à-dire uniporique, unilatéral, l'IRM sans injection de produit de contraste avec des séquences en pondération T2 et injectée pourrait être une alternative à la galactographie si celle-ci échoue pour des raisons techniques ou si la patiente refuse la procédure

Dans la série de Dogan BE, Yang WT [65], 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.

L'IRM montre un aspect plus suspect que les examens conventionnels, notamment un rehaussement annulaire (huit des 12 masses). [60]

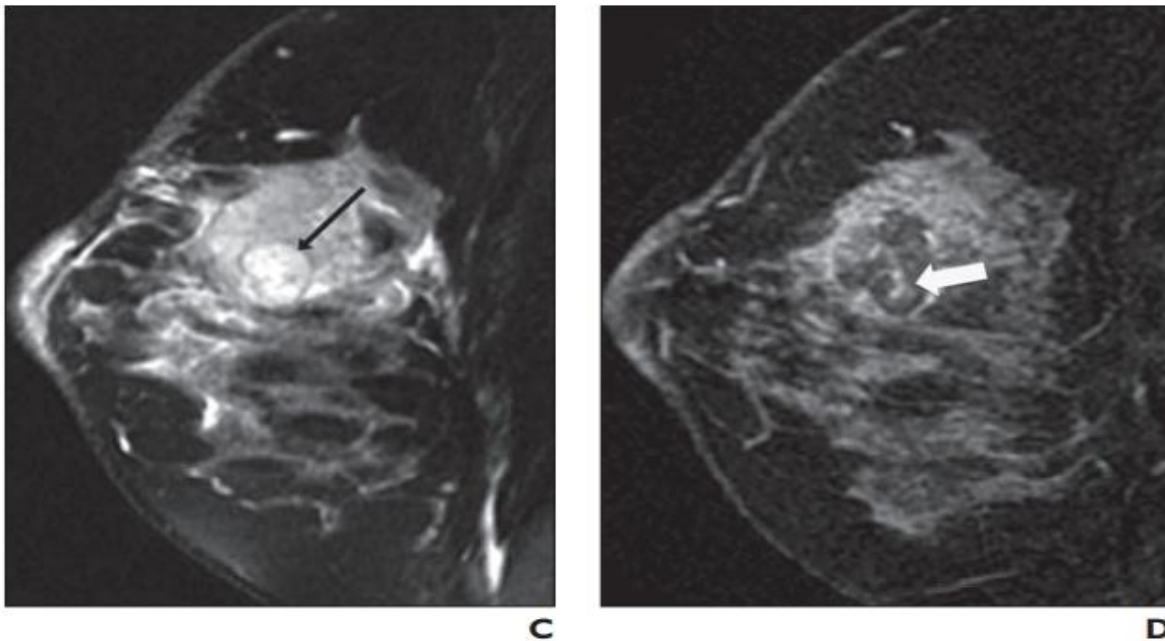


Figure 52 : IRM mammaire dans le TNBC [65]

C : image sagittale pesée en T2 avec suppression de graisse hyper-intensité dans la lésion (flèche). IRM sagittale à contraste dynamique à phase précoce

D : l'image de soustraction au même emplacement d'acquisition que dans C indique la masselésion avec bords irréguliers et rehaussement de la jante. Remarque septations améliorées par contraste et nidus amélioré centralement dans la même lésion (flèche).

Dans notre série, ces caractéristiques n'ont été pas définie.

1.8. 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.

D. ANATOMIE PATHOLOGIQUE

1. Taille de la tumeur

Dans la série BERRADA et AL : la taille moyenne était 6 cm avec des extrêmes de 1 cm - 20cm [66] ; Dans notre étude la taille moyenne était de 3.5 cm avec des extrêmes : 0.5 à 10 cm , ces résultats sont concordants avec ceux de la série de DERKKAOUI et AL [11] .

Dans l'étude de FRERES et AL [21] La taille tumorale moyenne est plus élevée dans le groupe des cancers du sein « triple négatifs » que dans les autres groupes (> 2 centimètres de diamètre au diagnostic dans 2/3 des cas)

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.

Tableau 13 : La Taille de la tumeur au moment du diagnostic selon l'étude de Dent et al. (24) et notre étude

Taille de la tumeur	Etude de DENT et ALL				NOTRE série	
	Other N : 1421	%	TNBC N : 180	%	TNBC : N : 380 (297 opérées)	%
T < 2 cm	880	62.6 %	41	32.8 %	48	16.08 %
2 cm ≤ T < 5 cm	464	4.6 %	65	36.5 %	150	50.75 %
T > 5 cm	61	32.8 %	14	7.9 %	83	27.79 %
NP	16	1.12 %	6	3.33 %	16	5.38 %

Dans notre série : seulement 16.08 % des cas ont une taille inférieure à 2 cm, ceci est concordant avec les autres études.

Les données d'une autre étude menée par Geuye et al. [17] viennent Corroborer ces résultats.

Tableau 14 : La taille de la tumeur selon l'étude de Gueys (17) et notre étude

Taille de la tumeur	Série GUEYE et AL	NOTRE série
T1	0	21.14 %
T2	13.6 %	42.3 %
T3	54.5 %	15.86 %
T4	31.8 %	20.70 %

Selon l'étude de F.K. Al-thoubaity: seulement 27.4 % des tumeurs TN ayant une taille moins de 2 cm (740 cas total) [18]

Tableau 15 : La taille de la tumeur selon l'étude de F.K.Al-thoubaity (18)

Characteristics	Luminal A	Luminal B	HER-2 positive	Triple negative	Total
Total	434 (58.5%)	104 (14%)	85 (11.5%)	117 (16%)	740(100%)
Age (years)					
≤50	236 (54.3%)	61 (58.7%)	50 (58.8%)	90 (76.9%)	437(59%)
> 50	198 (45.7%)	43 (41.3%)	35 (41.2%)	27(23.1%)	303(41%)
Tumor size (cm)					
≤2	221(50.9%)	32(30.8%)	30(35.3%)	32 (27.4%)	315(42.6%)
> 2 - ≤ 5	200 (46.1%)	52 (50%)	40(47.1%)	70 (59.8%)	362(48.9%)
> 5	13 (3%)	20(19.2%)	15 (17.6%)	15(12.8%)	63(8.5%)
Negative	192(44.2%)	20(19.2%)	15(17.7%)	20(17.1%)	247(33.4%)
Positive					
1-3	52(12%)	50(48.1%)	50(58.8%)	50(42.7%)	202(27.3%)
> 4	190(43.8%)	34(2.7%)	20(23.5%)	47(40.2%)	291(39.3%)

2. Type histologique

Dans notre étude : le type histologique le plus fréquent : CCI avec 86.78 %, le carcinome lobulaire infiltrant ne représente que 4.40 % soit 13 cas. Le reste des tumeurs 8.87 % soit 26 cas représentés par 7 cas de carcinome médullaire, 7 cas de carcinome métaphysaire type sarcomatoïde et 6 cas de carcinome peu différencié, 2 cas de tumeurs apocrine et 4 cas de type non spécifique.

Ces résultats sont concordant avec ceux des différentes séries notamment :

Dans le travail de Derkaoui et al. [11] Concernant des patientes marocaines le carcinome canalaire infiltrant représente 91.8%

Dans la série IBRAHIM KHALIL et AL [12] Le type histologique le plus fréquent était le carcinome canalaire infiltrant (79,3%). 6,9% des cas étaient des carcinomes lobulaires infiltrant, les types rares (carcinome médullaire, carcinome adénoïdes, carcinome mucineux et carcinome papillaire) étaient représentés dans 6,9% des cas

Dans la série AHMAYDANE et AL [22] Le type histologique le plus fréquent était le carcinome canalaire infiltrant (80,70% des cas) série de 1277 cas

Le type histologique le plus fréquent était le carcinome canalaire infiltrant (80,70% des cas), viennent ensuite le carcinome invasif (8,1% des cas), le carcinome lobulaire et les autres types histologiques étaient respectivement 4,6% et 6,6% des cas

Selon l'étude de F.K. Al-thoubaity [18] :le type histologique le plus fréquent est le CCI avec 97.4 % alors qu' aucun cas n'avait le CLI.

Une étude portée sur 1851 cas avait objectivée que le CCI est prédominant [65] , ceci vient de rejoindre les résultats de la littérature et de notre série

Le tableau suivant montre les différents résultats :

Tableau 16 : les sous types histologiques dans les différentes séries et notre série

Les différentes séries		Notre série	DERKKAOUI et ALL (11)	IBRAHIM KHALIL et ALL (12)	AHMAYDANE et ALL (22)	F.K.AL-THOUBAITY (18)	GANJI et ALL (65)
Le type histologique	CCI	86.78%	91.8%	79.3%	80.7%	97.4%	93.02%
	CLI	4.40%	8.2%	6.9%	NP	0%	0.9%
	LES AUTRES TYPES	8.87%	NP	6.9%	NP	2.6%	6%

Classification histologique OMS 2012^[39]
Carcinome Infiltrant de type non spécifique (canalaire TNS)
<ul style="list-style-type: none"> • Carcinome de type mixte • Carcinome pléomorphe • Carcinome avec cellule géantes ostéoclastiques • Carcinome avec aspects choriocarcinomateux • Carcinome avec aspects mélanocytaires
Carcinome lobulaire Infiltrant
Carcinome tubuleux
Carcinome cribriforme Infiltrant
Carcinome médullaire Carcinome produisant de la mucine
<ul style="list-style-type: none"> • Carcinome mucineux • cystadéocarcinome et Carcinome à cellules cylindriques sécrétantes • Carcinome à cellules en bague à chiton
Tumeurs neuroendocrines du sein
<ul style="list-style-type: none"> • Carcinome neuroendocrine de type solide • Carcinome atypique • Carcinome à petites cellules • Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
Carcinome papillaire infiltrant
Carcinome micropapillaire Infiltrant
Carcinome apocrine
Carcinome métaplasique
<ul style="list-style-type: none"> • Carcinome métaplasique de type épithélial pur <ul style="list-style-type: none"> ○ Carcinome épidermoïde ○ Adéocarcinome avec métaplasie à cellules fusiformes ○ Carcinome adénoquameux ○ Carcinome mucoépidermoïde • Carcinome métaplasique mixte à composante épithéliale et conjonctive
Carcinome à cellules riches en lipides
Carcinome sécrétant
Carcinome oncocytaire
Carcinome adénoïde kystique
Carcinome à cellules acineuses
Carcinome à cellules claires (riches en glycogène)
Carcinome sébacé
Carcinome Inflammatoire

Figure 53 : la classification histologiques du TNBC selon OMS 2012

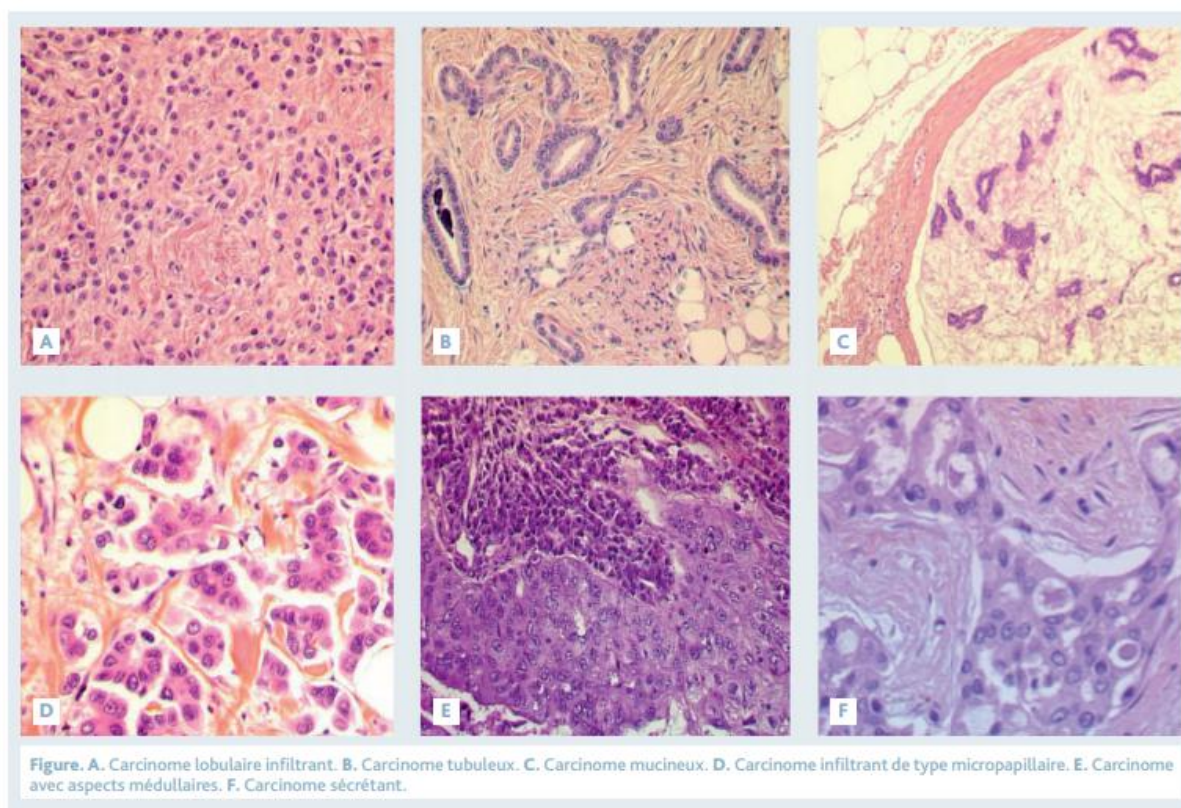


Figure 54 : Les aspects anatomopathologique du TNBC

3. Grade S.B.R

Le grade de Scarff–Bloom et Richardson (SBR) modifié par Ellis et Elston est le plus utilisé. Il prend en compte trois critères histologiques : la différenciation, le pléomorphisme nucléaire, les mitoses.

Dans notre étude : Les tumeurs grade SBR 1 représentaient seulement 6.60 % ; Les tumeurs grade SBR 2 représentaient 30.83 % alors que le grade SBR 3 était le plus fréquent avec 59.03 %

Ces résultats sont concordants avec les résultats de

- l'étude de F.K. Al-thoubaity [18] dont le grade 3 est le plus fréquent avec 68.4 % , hors que 31.6 % grade 2 et 0% grade 1
- L'étude de Zaky [67] a démontré que le TNBC est souvent associé à un grade SBR élevé

Par contre dans la série IBRAHIM KHALIL et AL[12] : Le grade SBR le plus fréquent était le grade II (54,0% des cas), suivis du grade III (31,9% des cas), et le grade I qui était observé dans 3,9% des cas

Ceci est concordant avec la série AHMAYDANE et AL [22] dont Le grade SBR le plus fréquent était le grade II (54,0% des cas), suivis du grade III (31,9% des cas), et le grade I qui était observé dans 3,9% des cas

Le tableau suivant montre les différents résultats :

Tableau 17 : les grades SBR du TNBC selon les différentes séries

Les différentes séries		NOTRE série	F.K .AL- THOUBAI TY [18]	ZAKY et ALL [67]	INRAHIM KHALIL et ALL[12]	AHMAYDANE et ALL [22]
Grade SBR	III	59.03 %	68.4 %	64.7 %	31.9 %	31.9 %
	II	30.83 %	31.6 %	30.3 %	54.0 %	54 %
	I	6.6 %	0 %	5 %	3.9 %	3.9 %

4. Ki 67 %

Le Ki67 détecte un antigène nucléaire présent pendant tout le cycle cellulaire sauf la phase quiescente G0. Une corrélation a été établie entre le taux de cellules Ki67 positives et l'index de prolifération cellulaire. Il est corrélé au grade, atteignant les valeurs les plus élevées dans les tumeurs peu différenciées. Par ailleurs, les tumeurs dépourvues de récepteurs hormonaux ont souvent des valeurs de Ki67 élevées. Une forte corrélation entre l'expression de Ki67 et la survie est également rapportée [68]

Le Ki-67 est un gène codant pour une protéine nucléaire non-histone de 395 KD (numéro d'accèsion P46013), décrit en 1983 par Gerdes à partir d'un modèle monoclonal d'immunisation de souris par injection de noyaux de cellules tumorales d'une maladie de Hodgkin [69]. L'expression du Ki-67, variable en fonction des différentes phases du cycle cellulaire, est nulle en G0, faible lors des phases S, G1 et G2 et plus élevée en avec un pic en M. Bridger et al [70] ont attribué son rôle prolifératif à sa localisation au niveau de sites extranucléaires au cours de la phase précoce de G1 alors que Mac-Callum et al [71] suggèrent plutôt un rôle structural du Ki-67 dans le nucléole basé sur sa capacité à interagir avec d'autres protéines et à se lier à l'ARN et l'ADN.

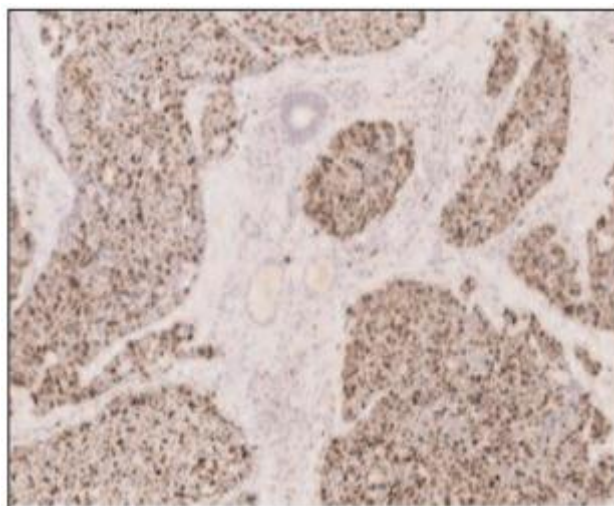


Figure 55 : l'aspect anatomopathologie du Ki67% [71]

Dans notre série , le Ki 67 % était élevé chez 30.3 % des cas , ceci est corrélé au pourcentage de grade SBR .

5. Emboles vasculaires

L'envahissement vasculaire est un facteur de mauvais pronostic.

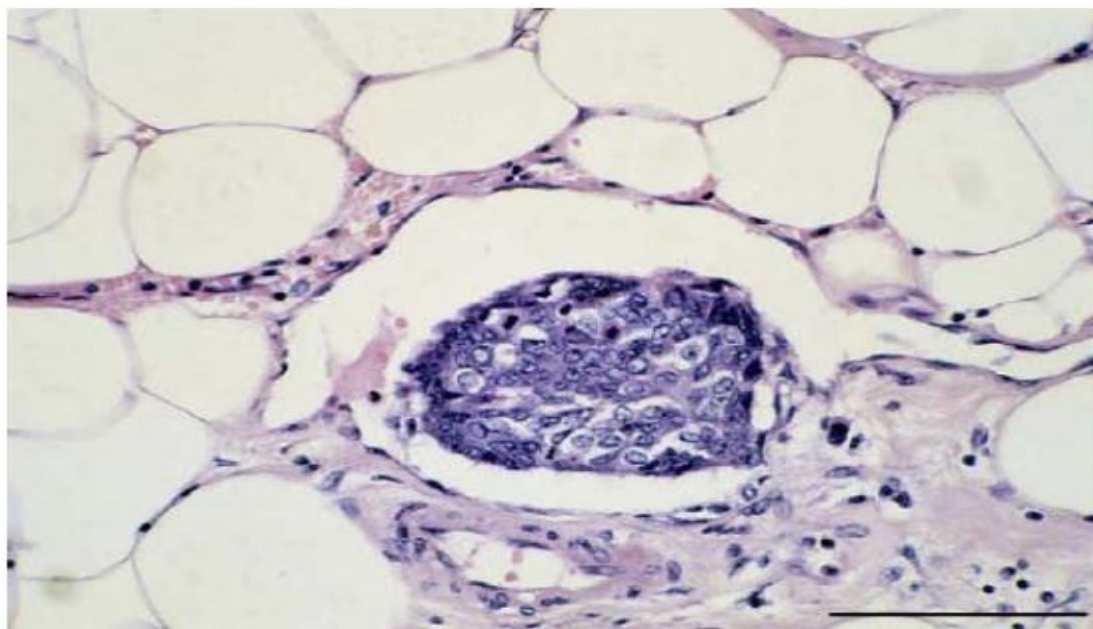


Figure 56 : Embole lymphatique (coloration hématoxyline éosine, barre 200=µm) [73]

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

L'étude de Derkaoui [11] trouve l'envahissement vasculaire dans 36.6%

Dans la série de BOULLAGUI et AL [64] 33% (n=90/273) des patientes avaient des embolies vasculaires .

Dans notre série les embolies vasculaires étaient présents chez seulement 19.52 %

Tableau 18 : l'envahissement vasculaire selon les différentes séries

DIFFERENTES SERIES	NOTRE SERIE	DENT et ALL (24)	DERKAOUI et ALL (11)	BOULLAGUI et ALL (72)
EMBOLES VASCULAIRES	19.52%	36.6 %	39.6%	33%

6. Envahissement ganglionnaire

Selon DENT et AL [24] : l'envahissement ganglionnaire dans TNBC

: 54.4 % soit 87 cas / 180 (négatif dans 44.6 % soit 70/180 cas) , dans le cancer NON TNBC : positif dans 45.6 % (510/1420 cas) , négatif dans 54.4 % (609/1420 cas) ; alors que EG n'était pas précis chez 37 cas TNBC et 302 cas NON TNBC

Dans la même étude : on note une nette corrélation entre la taille tumorale et le degré l'envahissement ganglionnaire pour les NON TNBC , alors que TNBC pas de corrélation entre la taille et le statut ganglionnaire.

Tableau 19 : l'envahissement ganglionnaire selon les différentes séries :
comparaison entre le TNBC et les autres profils moléculaires [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 notre étude : L'envahissement ganglionnaire a été retrouvé histologiquement chez 62.56%

Selon étude DERKKAOUI et AL [11] : l'envahissement ganglionnaire présent chez 39% des cas.

Selon AKESBI et AL [13] : l'envahissement ganglionnaire a été présent dans 51% des cas de TNBC

Dans la série de BOULLAGUI et AL [72] : 41% (n=138/340) des patientes présentaient un envahissement ganglionnaire

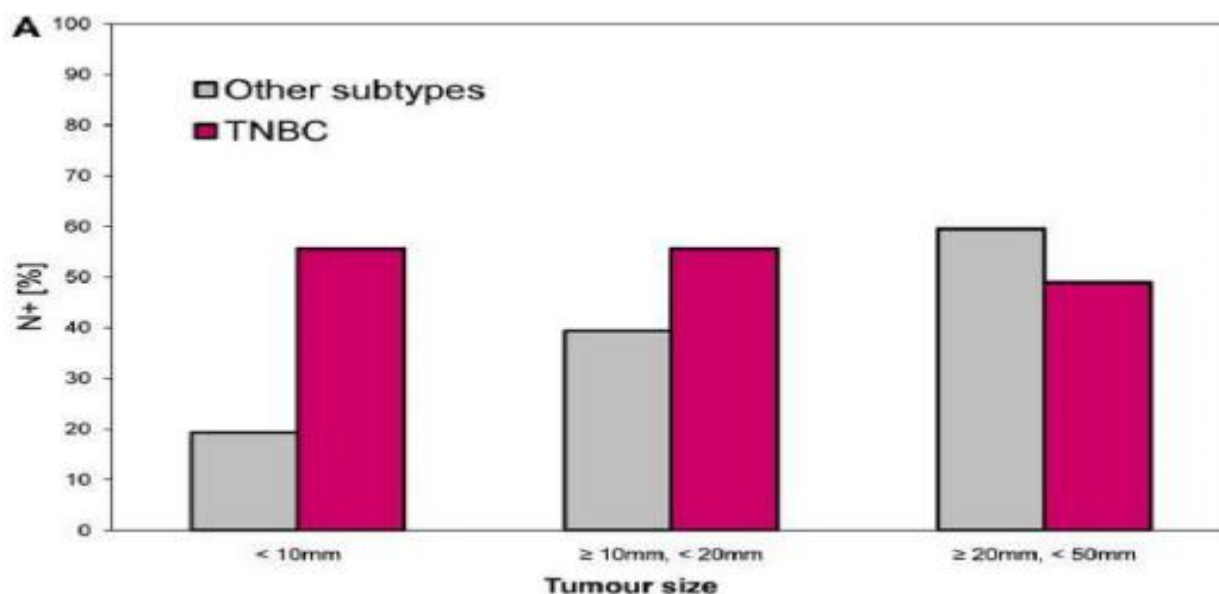
Dans l'étude F.K. Al-thoubaity [18] : L'envahissement ganglionnaire était présent chez 82.9 % des TNBC .

Le tableau ci-dessous montre les différents résultats des différentes séries

Tableau 20 : l'envahissement ganglionnaire selon les différentes séries

Séries		Notre série	DENT et ALL [24]	DERKAOUI et ALL [11]	AKASBI et ALL [13]	BOULLAGUI et ALL [72]	F.K.AL-THOUBAITY [18]
Envahissement ganglionnaire	Présent	62.56%	54.4 %	39%	51%	41%	82.9%
	absent	37.44 %	44.6 %	61%	49%	59%	16.1 %

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 [74]

**FIGURE 57 : Envahissement ganglionnaire en fonction de la taille Tumorale [74]**

E. PROFIL IMMUNOHISTOCHEMIQUE ET MOLECULAIRE

1. Classification histo moléculaire du cancer du sein

La première classification moléculaire du cancer du sein a été publiée par Pérou et al [75] en 2000, cette classification est basée sur les profils d'expression génique. PÉROU et AL [75] 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 (Estrogène Réception 1), 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 lumineuses qui sont de deux types (luminale A et luminale B) caractérisées par la forte expression de gènes normalement exprimés par les cellules mammaires épithéliales lumineuses 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 [76] ; [77] :

- Les tumeurs lumineuses 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 lumineuses 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) [78] ;[79] . 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 [80]
- 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 lumineuses.

Tableau 21 : la classification histo moléculaire du cancer du sein selon ESMO [235]

Molecular subtype	Common histologic types	HG	ER status (by IHC)	HER2 status (by ISH/IHC)	Ki67 (by IHC)	Specific IHC/ molecular properties
Luminal A	Classical, lobular, tubular, cribriform	1 or 2	+	-	Low	Luminal CK +, E-cadherin +/-
Luminal B	Micropapillary	2 or 3	+/-	-/+	High	Luminal CK +, p53 mutations
Basal like	Medullary, metaplastic, adenoid cystic, secretory	3	-	-	High	Basal CK+, p53 mRNA repair loss, EGFR+/- mutations
MoL apocrine	Apocrine, pleomorphic lobular	2 or 3	-	-/+	High	Androgène receptor+
Claudin-low	Metaplastic	3	-	-	High	Cancer like stem cell, EMT like, low E-cadherin level

As depicted in the table, most specific type breast cancer are homogenous entities and are included in only one molecular subtype (such as adenoid cystic carcinoma basal like, micropapillary carcinoma luminal type). However, specific types such as classical and pleomorphic lobular carcinoma and apocrine carcinoma are heterogenous. The table depicts probable histologic grade, ER, HER2, Ki67 status for each molecular classification.

La figure ci-dessous montre les Caractéristiques des principaux sous-types moléculaires :

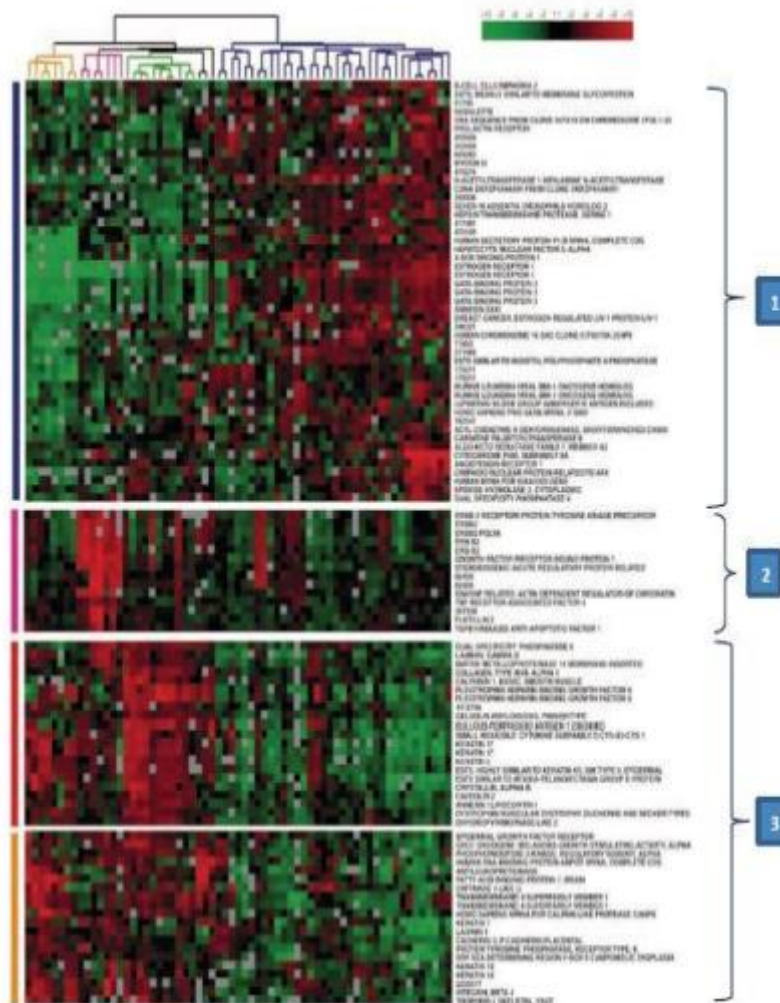


figure 58 : Classification moléculaire des cancers du sein (1. Cluster luminal / épithélial, 2. Cluster HER2, 3. Cluster basal épithélia [82]

Une étude comparative de ces différents sous-types menée par La-Choi et al [81]. a permis d’obtenir les résultats représentés dans le tableau :

Tableau 22 : étude comparative des différents sous types du cancer du sein selon**La-Choi et al [81].**

	Luminal A	Luminal B	HER2+	Basal-like	Normal-like
	No(%)	No (%)	No (%)	No (%)	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					
<2cm					
2-5cm					
>5cm	228 46,9	39 31,7	35 31	52 37,4	38 42,2
Envahissement					
Ganglionnaire					
N0	231 47,5	75 61	64 56,6	76 54,7	47 52,2
N1	27 5,6	9 7,3	14 12	11 7,9	5 5,6
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					
Canalaire	64 13,2	19 15,4	13 11,5	12 8,6	10 11,1
Lobaire	45 9,3	12 9,8	15 13,3	7 5	9 10
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					
I	1 0,2		3 2,7	3 2,2	2 2,2
II	9 1,9				
III	6313	10 8,1	11 9,7	8 5,8	8 8,9
Grade nucléaire					
Bas	33 468,7	76 61,8	65 57,5	71 51,1	51 56,7
Intermédiaire	89 18,3	37 30,1	37 32,7	60 43,2	31 34,4
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.

En 2013, M. Boissier-Lacroix et al [60] ont établi une nouvelle classification moléculaire du cancer du sein basée sur l'immunohistochimie, la biologie moléculaire et la radiologie

M. Boissier-Lacroix et al [60] ont distingué 6 sous type du cancer du sein :

- Luminal A : en pratique clinique ; ce type correspond aux carcinomes tubulaires, aux carcinomes canauxiers invasifs (IDC) , aux carcinomes lobulaires invasifs de grade I ou II (ILC), exprimant les récepteurs des œstrogènes (R +), avec un faible indice de prolifération (Ki67 <15%, interprété en technique d'immunohistochimie).
- Luminal B : Sur le plan du phénotype, en pratique clinique, ce type correspond aux carcinomes infiltrants de grade II ou III, exprimant les récepteurs aux estrogènes (R+), avec Her2 Score 0, 1+, 2+ non amplifié (luminal B HER2-) ou amplifié (luminal B HER2+), avec fort index de prolifération (KI67 > 15 %). Les carcinomes survenant dans le cadre de mutations BRCA 2 appartiennent souvent à ce type moléculaire.

- HER 2+ non luminal : Sur le plan du phénotype, en pratique clinique, ce type correspond aux carcinomes infiltrants de grade II ou III, n'exprimant pas les récepteurs aux estrogènes (R-), avec Her2 Score 3+ ou 2+ en immunohistochimie amplifié en FISH, quel que soit le KI67. Basal like : En pratique clinique, ce type correspond à un phénotype histologique déterminé : CCI grade III, peu différencié, R-, HER2-, avec infiltrat lymphocytaire, zones de nécrose tumorale, zone centrale fibrosée, et contours « pushing » (front continu de poussée tumorale, sans stroma réaction). Il s'agit d'un groupe hétérogène regroupant 85 % des BRCA1, les cancers médullaires et métaplasiques.
- Triple négatif : Sur le plan du phénotype, en pratique clinique, ce sous-type triple-négatif (TN) correspond aux carcinomes infiltrants de grade II ou plus souvent III ou peu différenciés, RE-, HER2-. C'est le sous-groupe le plus décrit dans la littérature.
- Apocrine : Si un TNBC n'exprime ni les cytokératines de haut poids moléculaire, ni EGFR, ni c-KIT, on retient un phénotype apocrine [41] se définissant par une positivité aux récepteurs aux androgènes (RA).

2. Définition immunohistochimique (IHC) des tumeurs TN

En pratique clinique, les CSTPN sont définis par l'absence d'expression des RE, RP et l'absence de surexpression ou d'amplification d'HER2. La définition de l'absence de surexpression d'HER2, selon les dernières recommandations conjointes de l'Asco et du Collège des pathologistes américains, est maintenant largement diffusée et acceptée dans la communauté internationale test immuno-histochimique (IHC) validé montrant un niveau d'expression 0 ou 1+, ou un niveau 2+ avec test d'hybridation in situ (ISH) négatif (moins de quatre copies du gène HER2, ou un ratio

HER2/chromosome 17 < 1,8 ; la positivité étant défini par plus de six copies du gène ou un ratio > 2,2, les valeurs intermédiaires étant considérées comme équivoques et nécessitant une réévaluation additionnelle) [83] . Il convient cependant de rappeler que le seuil de positivité des RE et RP par IHC reste discuté selon les régions du monde. En Amérique du Nord, l'expression des RE et des RP est considérée comme positive si au moins 1 % des cellules tumorales sont positives, alors qu'en Europe et singulièrement en France [84] , le seuil de 10 % de positivité reste le plus souvent retenu. Même si le nombre de tumeurs dont le niveau d'expression des récepteurs est situé entre 1 et 10 % est certainement limité, cela est un facteur de discordance potentiel pour analyser les résultats des études disponibles.

3. Définition moléculaire des TNBC

Sur un plan moléculaire, les CSTPN comme les cancers basaux sont souvent associés à une grande instabilité génomique, se traduisant par des altérations du nombre de copies de gènes (pertes ou gains, amplifications ou délétions), des pertes d'hétérozygotie et des mutations somatiques aboutissant à des inactivations de gènes suppresseurs de tumeurs et des activations d'oncogènes. Les pertes de PTEN et les mutations activatrices de PIK3CA ou inactivatrices de p53 ou Rb sont ainsi fréquentes [85]. Sur le plan transcriptionnel, les gènes associés à la transduction du signal, l'angiogenèse, le cycle cellulaire et la prolifération, la survie cellulaire, la réplication de l'ADN, la motilité, l'invasion et la signalisation NF_κB, sont fréquemment surexprimés.

Les cancers basaux sporadiques et les cancers héréditaires associés à une mutation de BRCA1 partagent de nombreuses caractéristiques. Ces derniers sont retrouvés au sein des tumeurs basales dans les analyses initiales de Sorlie et al [86] . Ils sont le plus souvent TPN, de haut grade, faiblement différenciés, très proliférant,

associés à des mutations de P53, ainsi qu'à l'expression des CK basales et d'autres marqueurs basaux. Au niveau génomique, cette proximité se manifeste par des niveaux d'instabilité génomique et des profils d'inactivation du chromosome X similaires. Ces ressemblances suggèrent fortement l'existence d'un défaut dans les systèmes BRCA1-dépendants de réparation de l'ADN, au sein des cancers basaux sporadiques, et donc pour une partie des CSTPN. Ainsi, si la fréquence des mutations germinales de BRCA1 est basse dans la population globale des cancers du sein, elle semble beaucoup plus élevée dans la population des CSTPN, autour de 15 % [87]. De plus, la dysfonction du système BRCA1-dépendant peut reposer sur d'autres mécanismes que la mutation du gène BRCA1 tels que la méthylation du promoteur du gène ou la surexpression d'ID4, un régulateur négatif de sa transcription. Le rôle de l'inactivation de BRCA1 dans la genèse des cancers basaux est mal élucidé, mais il est fait l'hypothèse que ces cancers pourraient dériver d'un progéniteur luminal RE-, bloqué à un stade de différenciation précoce, du fait de l'absence de fonction BRCA1 compétente [88].

4. Les sous types moléculaires des TNBC

Des études transcriptomiques à haut débit ont récemment permis de mettre en évidence plusieurs sous-groupes de TNBC, avec des profils géniques, une biologie et une sensibilité aux traitements différents.

L'équipe de l'université Vanderbilt (Etats-Unis), dirigée par J. Pietenpol et B. Lehmann [89], a analysé les profils transcriptomiques de 386 TNBC, strictement sélectionnés par l'absence des expressions géniques d'ER, PR et HER2, ainsi que par celle de l'amplification d'ERBB2/HER2. Ils ont décrit l'existence de 6 sous-types moléculaires de TNBC [89]. Ces sous-types, détectables par l'utilisation d'un logiciel spécifique sur un profil d'expression Affymetrix, ont été dénommés : basal-like 1 et

2 (BL1, BL2), mesenchymal-like (M), mesenchymal stem-like (MSL), immunomodulatory (IM) et luminal androgen receptor (LAR) [89].

Le sous-type BL1 est caractérisé par les signatures génomiques de type “réponse aux dommages de l’ADN” (DNA damage response : DDR) et “cycle cellulaire”, tandis que BL2 partage avec BL1 une partie des gènes du cycle cellulaire, mais n’est pas enrichi en gènes de DDR. BL2 contient des gènes surexprimés de la voie de signalisation de la famille des récepteurs des facteurs de croissance et de la différenciation myoépithéliale.

Les sous-types M et MSL sont tous les 2 enrichis pour les gènes régulant la motilité cellulaire, l’invasion et la différenciation mésenchymateuses, mais le sous-type MSL est le +seul enrichi pour les gènes régulateurs de la TEM et des cellules souches cancéreuses. En outre, le sous-type MSL partage avec le sous-type IM de nombreux gènes impliqués dans la régulation de la réponse immunitaire. Cependant, le sous-type IM est enrichi en gènes responsables des interactions entre l’hôte et le cancer, c’est-à-dire les antigènes immuns et les gènes impliqués dans les voies de transduction du signal immunitaire. Enfin, le sous-type LAR est caractérisé par la surexpression de gènes codant pour la différenciation luminale et pour les régulateurs de la voie de signalisation du RA.

Tableau 23 : les voies majeures activées dans chaque sous-groupe de TNBC d'après**B.D. Lehmann et al [89].**

Assignment of TNBC cell lines to subtypes

TNBC subtype	Cell line	Subtype correlation (P value)	Histology	Mutations ^A	Intrinsic subtype ^B	Basal subtype ^C
Basal-like						
BL1	HCC2157	0.66 (0.00)	DC	<i>BRCA1; STAT4; UTX</i>	Basal	Basal A
	HCC1599	0.62 (0.00)	DC	<i>BRCA2; TP53; CTNND1; TOP2B; CAMK1G</i>	Basal	Basal A
	HCC1937	0.28 (0.00)	DC	<i>BRCA1; TP53; MAPK13; MDC1</i>	HER2	Basal A
	HCC1143	0.26 (0.00)	IDC	<i>TP53</i>	Basal	Basal A
	HCC3153	0.24 (0.00)		<i>BRCA1</i>	Basal	Basal A
	MDA-MB-468	0.19 (0.06)	DC	<i>PTEN; RB1; SMAD4; TP53</i>	Basal	Basal A
BL2	HCC38	0.19 (0.01)	DC	<i>CDKN2A; TP53</i>	Unclassified	Basal B
	SUM149PT	0.30 (0.00)	INF	<i>BRCA1</i>	Unclassified	Basal B
	CAL-851	0.25 (0.00)	IGA	<i>RB1; TP53</i>	Basal	
	HCC70	0.24 (0.04)	DC	<i>PTEN; TP53</i>	Basal	Basal A
	HCC1806	0.22 (0.00)	ASCC	<i>CDKN2A; TP53; UTX</i>	Unclassified	Basal A
	HDDQ-P1	0.18 (0.17)	IDC	<i>TP53</i>	Unclassified	
IM	HCC1187	0.22 (0.00)	DC	<i>TP53; CTNNA1; DDX18; HUWE1; NFKBIA</i>	Basal	Basal A
	DU4475	0.17 (0.00)	DC	<i>APC; BRAF; MAP2K4; RB1</i>	Unclassified	
Mesenchymal-like						
M	BT-549	0.21 (0.00)	IDC	<i>PTEN; RB1; TP53</i>	Unclassified	Basal B
	CAL-51	0.17 (0.00)	AC	<i>PIK3CA</i>	Unclassified	
	CAL-120	0.09 (0.00)	AC	<i>TP53</i>	Luminal B	
MSL	HS578T	0.29 (0.00)	CS	<i>CDKN2A; HRAS; TP53</i>	Unclassified	Basal B
	MDA-MB-157	0.25 (0.00)	MBC	<i>NF1; TP53</i>	Unclassified	Basal B
	SUM159PT	0.14 (0.00)	ANC	<i>PIK3CA; TP53 HRAS</i>	Unclassified	Basal B
	MDA-MB-436	0.13 (0.00)	IDC	<i>BRCA1; TP53</i>	Unclassified	Basal B
	MDA-MB-231	0.12 (0.00)	IDC	<i>BRAF; CDKN2A; KRAS; NF2; TP53; PDGFRA</i>	Unclassified	Basal B
LAR						
LAR	MDA-MB-453	0.53 (0.00)	AC	<i>PIK3CA; CDH1; PTEN</i>	Luminal A	Luminal
	SUM185PE	0.39 (0.00)	DC	<i>PIK3CA</i>	Luminal A	Luminal
	HCC2185	0.34 (0.00)		<i>PIK3CA</i>	Luminal A	Luminal
	CAL-148	0.32 (0.00)	AC	<i>PIK3CA; RB1; TP53; PTEN</i>	Luminal A	
	MFM-223	0.31 (0.00)	AC	<i>PIK3CA; TP53</i>	Luminal A/B	
Unclassified	HCC1395		DC	<i>ATR; BRCA2; CDKN2A; PTEN; FGFR1; PDGFRB; TP53</i>	Basal	
	BT20		IDC	<i>CDKN2A; PIK3CA; TP53</i>	HER2	Basal A
	SW527				Luminal B	

5. Basal like breast cancer et cancer triple négatif

Le terme de cancer du sein basal-like correspond à la tentative d'identification des cancers basaux, entité définie initialement par un profil d'expression génique, au sein des CSTPN en utilisant des marqueurs IHC additionnels, au-delà de la triple-négativité. Plusieurs équipes ont ainsi proposé des signatures plus ou moins sophistiquées impliquant notamment un ou plusieurs marqueurs myoépithéliaux tels que CK5, CK14, CK17, P-cadhérine, KIT ou EGFR [90]. L'une des plus connues a été proposée par Nielsen et al. [90], et incluait la négativité de RE et HER2, associée à une positivité de CK5/6 et/ou de l'EGFR. Cette signature identifiait les tumeurs basales

avec 100 % de spécificité, mais seulement 70 % de sensibilité, et voit ses performances améliorées si l'on y rajoute la négativité des RP [91].

Le profil basal-like se définit par la présence des cytokératines 5/6 et 14/17 (CK, molécules de haut poids moléculaire exprimées dans les cellules basales de la glande mammaire normale) et de EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor ou HER-1). Il concerne 15 % des carcinomes canaux et présente en général un grade histopronostique élevé. Si le profil basal-like a un phénotype triple négatif préférentiel (56 à 80 % des cas), il peut, cependant, exprimer faiblement les récepteurs hormonaux ainsi que HER-2. Les cancers du sein « triple négatifs » et basal-like ne sont donc pas des synonymes, mais présentent de nombreux points communs au niveau épidémiologique, morphologique et clinique

[92 ;93 ;94]. Les implications pratiques de cette classification moléculaire sont multiples : définition d'une nouvelle taxonomie de cancer du sein, de nouveaux facteurs pronostiques et de facteurs prédictifs de la réponse aux différents traitements ainsi que l'identification des cibles moléculaires permettant le développement de nouveaux traitements ciblés [95].

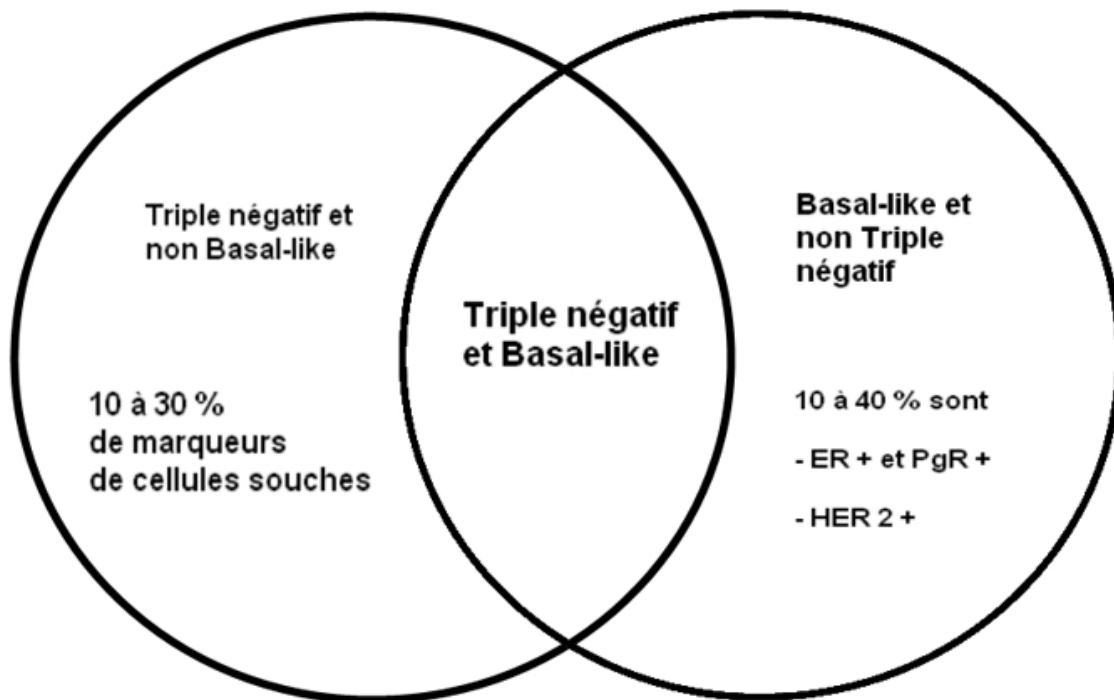


Figure 59 : Comparaison entre les cancers du sein «triple négatif» et basal-like [95]

6. Basale like / claudin low

❖ BASAL LIKE

Les tumeurs BL, issues des cellules basales/myoépithéliales, se caractérisent par :

- La sous-expression de gènes de la signature luminaire correspondant aux gènes des RO ou des RP ainsi qu'une sous expression des gènes GATA3, LIV1 ou BCL2 ;
- L'absence de surexpression du gène HER2 ;
- Une forte expression des gènes des CK de haut poids moléculaire, dites basales (CK5/6, 14 et 17), des gènes EGFR, CKIT, FABP7, cavéolines 1 et 2. Le gène de la P-cadhérine est également fortement exprimé ;
- L'expression forte de gènes de prolifération comme STK6, BUB1 et TOPO-Isomérase 2alpha. Du point de vue génomique, une mutation de

P53 est mise en évidence dans 95 à 100 % des carcinomes BL [96]. Il existe aussi très souvent des pertes d'expression ou des altérations du gène PTEN avec activation de la voie AKT/mTOR [97]. Les analyses par puces d'hybridation génomique comparative (aCGH) ont montré des remaniements du génome très variés et nombreux, représentés par des anomalies de nombres des chromosomes liés à des gains ou des pertes mais peu d'amplifications géniques majeures [98].

❖ CLAUDIN LOW

Très récemment, un nouveau sous-groupe moléculaire bas en claudine a été mis en évidence, appelé claudin-low [99]. Les tumeurs de type claudin-low expriment faiblement les protéines des jonctions intercellulaires et se caractérisent par une expression basse ou absente des marqueurs de différenciation luminale [99]. Par ailleurs, elles expriment fortement les marqueurs de transition épithélio-mésenchymateuse, les gènes de la réponse immunitaire et les marqueurs des cellules souches cancéreuses (ALDH1...). Il s'agit du sous-type moléculaire le moins fréquent (12-14 %) avec des tumeurs typiquement de haut grade [99 ;100] souvent richement infiltrées par des lymphocytes. La plupart des tumeurs claudin-low sont des carcinomes canaux infiltrants auxquels s'ajoutent de fréquents carcinomes médullaires et métaplasiques [92].

Finalement, au sein des TNBC, les deux sous-types moléculaires les plus fréquemment identifiés seraient d'une part le type claudin-low, proche du phénotype des cellules souches, correspondant à la première étape de différenciation d'une cellule tumorale, et d'autre part le type BL, plus tardif dans la carcinogénèse, secondaire à l'altération du gène BRCA1.

F. TRAITEMENT

Le traitement du cancer du sein est adapté à chaque cas et décide dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire entre chirurgien, anatomopathologiste, radiologue, radiothérapeute et oncologue médical.

La chirurgie reste le traitement de base, associé à un traitement adjuvant locorégional par radiothérapie, et un traitement systémique par chimiothérapie, dans le but d'obtenir la plus grande probabilité de guérison ou la plus longue survie sans rechute, avec un préjudice fonctionnel esthétique, une qualité de vie, et a un cout financier le plus réduit possible.

✓ Buts :

Le traitement du cancer du sein vise à obtenir une grande probabilité de guérison ou la plus longue survie sans rechute, avec un résultat esthétique satisfaisant et une qualité de vie à un cout financier le plus réduit possible. Ainsi, il aura pour but [101]:

- Un contrôle locorégional pour éviter les rechutes au niveau du sein, de la paroi ou au niveau des territoires lymphatiques.
- Un contrôle de la maladie générale pour éviter les rechutes métastatiques.
- Un contrôle des résultats fonctionnels et esthétiques.
- Un contrôle des effets secondaires des traitements proposés pour permettre une réinsertion de qualité.

✓ MOYENS :

1. Traitement chirurgical

La chirurgie reste le traitement de référence et de première intention du cancer du sein, le but est d'obtenir une résection complète de la tumeur avec des marges

saines afin de réduire les risques de rechute. En fonction de la taille tumorale, de la multi-focalité de la tumeur, une contre-indication quelconque ou encore du choix de la patiente, deux types de chirurgie peuvent être proposés :

- La chirurgie dite « conservatrice », ou encore appelée tumorectomie, consiste à réséquer uniquement la tumeur. Elle est réalisée de manière préférentielle lorsqu'il s'agit d'une lésion unique et de petite taille ($\leq 2\text{cm}$) et permet notamment une conservation du sein qui reste un critère esthétique important pour la patiente.
- La chirurgie dite « non conservatrice », également appelée mastectomie, consiste à pratiquer une ablation complète du sein atteint. Elle est réalisée dans le cas des tumeurs multifocales et/ou de grande taille. Des reconstructions mammaires peuvent être proposées aux patientes qui le souhaitent (Association of Breast Surgery at Baso 2009).

La chirurgie peut également être accompagnée de l'exérèse d'un ganglion sentinelle pour évaluer l'atteinte ganglionnaire. Si le résultat est positif ou si l'exérèse du ganglion sentinelle n'a pu avoir lieu, un curage axillaire peut être préconisé. Le curage consiste à retirer une dizaine de ganglions afin d'examiner la présence de cellules tumorales (Krag et al., 2010 [103]; Giuliano et al., 2011 [104]).

A l'issue de la chirurgie, les caractéristiques tumorales recueillies sur la biopsie seront à nouveau analysées sur la pièce opératoire. Des informations complémentaires telles que la taille tumorale, fondée sur la mesure de la composante invasive, ou l'atteinte ganglionnaire seront disponibles et permettront d'établir la classification histopathologique de la tumeur, appelée pTNM.

En fonction des situations et notamment lorsque la lésion initiale est trop importante, une chimiothérapie néoadjuvante peut être proposée avant la chirurgie afin de réduire la taille tumorale et faciliter la résection tumorale. Dans ce cas, les

caractéristiques tumorales recueillis sur la pièce opératoire permettront d'évaluer la réponse au traitement grâce à la taille résiduelle de la tumeur et l'atteinte au niveau ganglionnaire.

La classification histopathologique de la tumeur sera cette fois-ci appelée ypTNM souvent complétée par les scores de réponses histologiques de Chevallier et de Sataloff, habituellement utilisés en France (Chevallier et al., 1993 [105]; Sataloff et al., 1995 [106]).

Néanmoins, d'autres approches ont été proposées pour quantifier la maladie résiduelle telle que l'évaluation du Residual Breast Cancer Burden (RBCB) proposé par Symmans et al. (Chevallier et al [105]., 1993; Sataloff et al. [106], 1995; Abrial et al. [107], 2006; Symmans et al. [100], 2007; Chollet et al., 2008 [109]).

De nombreuses études sont effectuées pour déterminer si les patients atteints de TN étaient plus susceptibles de choisir la mastectomie plutôt que la tumorectomie. Le résultat était que le statut TN, tout en étant associé à un âge plus jeune et des tumeurs de grade supérieur n'a pas d'impact sur le choix du traitement chirurgical. Malgré le fait que la TN tend à être plus agressive, la prise de décision chirurgicale repose probablement sur des variables clinicopathologiques plus traditionnelles et la préférence des patientes. Freedman et coll [110] ont conclu que le taux de récurrence local après la chirurgie conservatrice du sein (SCB) n'est pas élevé dans la TNBC comme dans les autres sous-types de cancer du sein, de sorte qu'ils demeurent des candidats appropriés pour la conservation du sein.

1.1. Traitement conservateur

La chirurgie conservatrice sera proposée à chaque fois qu'elle sera réalisable. En pratique, elle est d'indication fréquente. Son indication dépend des caractéristiques de la tumeur elle-même (possibilité d'une exérèse monobloc, avec berges saines et résultats esthétiques acceptables), du volume mammaire et du choix de la patiente :

si les critères liés à la tumeur le permettent, le choix entre une chirurgie conservatrice ou non est alors réalisé en concertation avec la patiente, après une information complète sur les avantages et inconvénients de chacune des deux options (risque de rechute locale, résultat esthétique attendu, nécessité d'une radiothérapie complémentaire,)[110 ;111]

- **Les indications :**

Le TC doit assurer une exérèse complète des lésions tumorales, obtenir un résultat cosmétique satisfaisant, et garantir, en association avec l'irradiation, un taux de récurrence locale le plus faible possible. Le traitement chirurgical conservateur est essentiellement proposé devant une tumeur unifocale, non inflammatoire, de taille cohérente avec le volume mammaire (en général inférieur à 3 cm) dans la perspective d'un résultat cosmétique satisfaisant en tenant compte des marges d'exérèse, chez une patiente ne présentant pas de contre-indication à la radiothérapie postopératoire [110]. Avis de la patiente : vers une décision partagée

Le TC améliore l'image de soi par rapport à la mastectomie. En revanche, par rapport au traitement radical, il n'apporte pas la preuve d'une amélioration de la qualité de vie, de la vie familiale ou de la sexualité. Près d'un tiers des patientes qui participent au choix du traitement chirurgical et qui pourraient bénéficier d'un TC optent pour une mastectomie. Leurs principales motivations sont la crainte de la récurrence et des effets de la radiothérapie

Dans notre série 22.67 % des patientes (de l'ensemble des cas non métastatiques) ont bénéficiées d'un traitement conservateur.

en comparaison au différentes série de la littérature :

dans la région maghrébine on trouve que nos résultats sont proches à ceux des différents auteurs : 30 % des cas dans la série de BARAKAT EN en Algérie[113] , et 14.5% dans la série d'AHMED et al en Tunisie [114] En Afrique le taux traitement

conservateur dans les différentes études recensées reste faible, 14% en Mali dans la série de Togo et al [115], 17.15% en Cameroun dans la série d'Engbang et al [116], dans l'Afrique du Sud ce taux est de 20.7% dans l'étude Cubasch et al [117].

En moyen orient le taux de mastectomie radical dans la série iranienne [118] est de 59%, en états unies dans l'étude de Nelson et al [119] ce taux est de 75%.

1.2. Traitement radical

Le traitement chirurgical radical est devenu moins agressif au fil du temps. L'opération très délabrante de Halsted (ablation des muscles pectoraux) a laissé la place à celle de Patey (résection du petit pectoral), qui a été supplantée par la mastectomie radicale modifiée (résection de la glande mammaire respectant le muscle petit pectoral), et qui correspond au traitement radical standard aujourd'hui. [111-121]

- **Les indications :**

- Les tumeurs multicentriques situées dans des quadrants distincts
 - Les lésions de carcinome canalaire in situ étendu et les cancers inflammatoires
- Préalablement traités par chimiothérapie néoadjuvante sont des indications de mastectomie.
- Une taille tumorale supérieure à 3 cm
 - Une tumeur plurifocale dont les différentes lésions sont situées dans le même quadrant et une lésion rétro-aréolaire sont des contre-indications relatives au TC mais le volume mammaire et les techniques d'oncoplastie permettent dans certaines de ces situations de réaliser un TC en marges saines avec un bon résultat cosmétique.
 - Les récidives sur glande précédemment irradiée relèvent généralement d'une mastectomie.

- Les contre-indications à la radiothérapie doivent faire discuter l'indication d'un traitement radical : antécédent de radiothérapie thoracique, atteinte cardiovasculaire, insuffisance respiratoire, certaines maladies de système.
- Enfin, la mastectomie peut être réalisée par « propreté » en cas de volumineuses tumeurs nécrosées (ulcéro-hémorragiques, surinfectées, etc.).

Dans tous les cas, l'indication d'une chirurgie radicale justifie une information précise de la patiente sur les options thérapeutiques, la place de cette chirurgie mutilante et les possibilités de reconstruction.[111,122,123]

Dans notre série le traitement radical présente 77.32 % de l'ensemble des cas non métastatiques, et 5% chez les TNBC métastatique après RC à la chimiothérapie et 11.66 % des patientes ont bénéficiées d'une mastectomie de propreté .

en comparaison au différentes série de la littérature , dans la région maghrébine on trouve que nos résultats sont proches à ceux des différents auteurs : 70 % des cas dans la série de BARAKAT EN en Algérie[113] , et 85.5% dans la série d'AHMED et al en Tunisie [114]

En Afrique le taux des traitements radical reste élevé par rapport aux traitements conservateurs dans les différentes études recensées ,86% en Mali dans la série de Togo et al [115], 92.85% en Cameroun dans la série d'Engbang et al [116] et 72.5% dans l'étude de Nzeangung[120], dans l'Afrique du Sud ce taux est de 79.3 dans l'étude Cubasch et al[117].

En Moyen-Orient le taux de mastectomie radical dans la série iranienne[118] est de 41%, en États-Unis dans l'étude de Nelson et al [119] ce taux est de 25%.

1.3. L'évolution après chirurgie

Selon la littérature les taux de rechute locale, rechute régionale et rechute locorégionale après traitement conservateur en fonction des sous-types de tumeurs du sein définies par IHC [63,124,67 ;125] 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 al [126] a permis de conclure que le profil évolutif du TNBC est identique quel que soit le type de chirurgie entrepris.

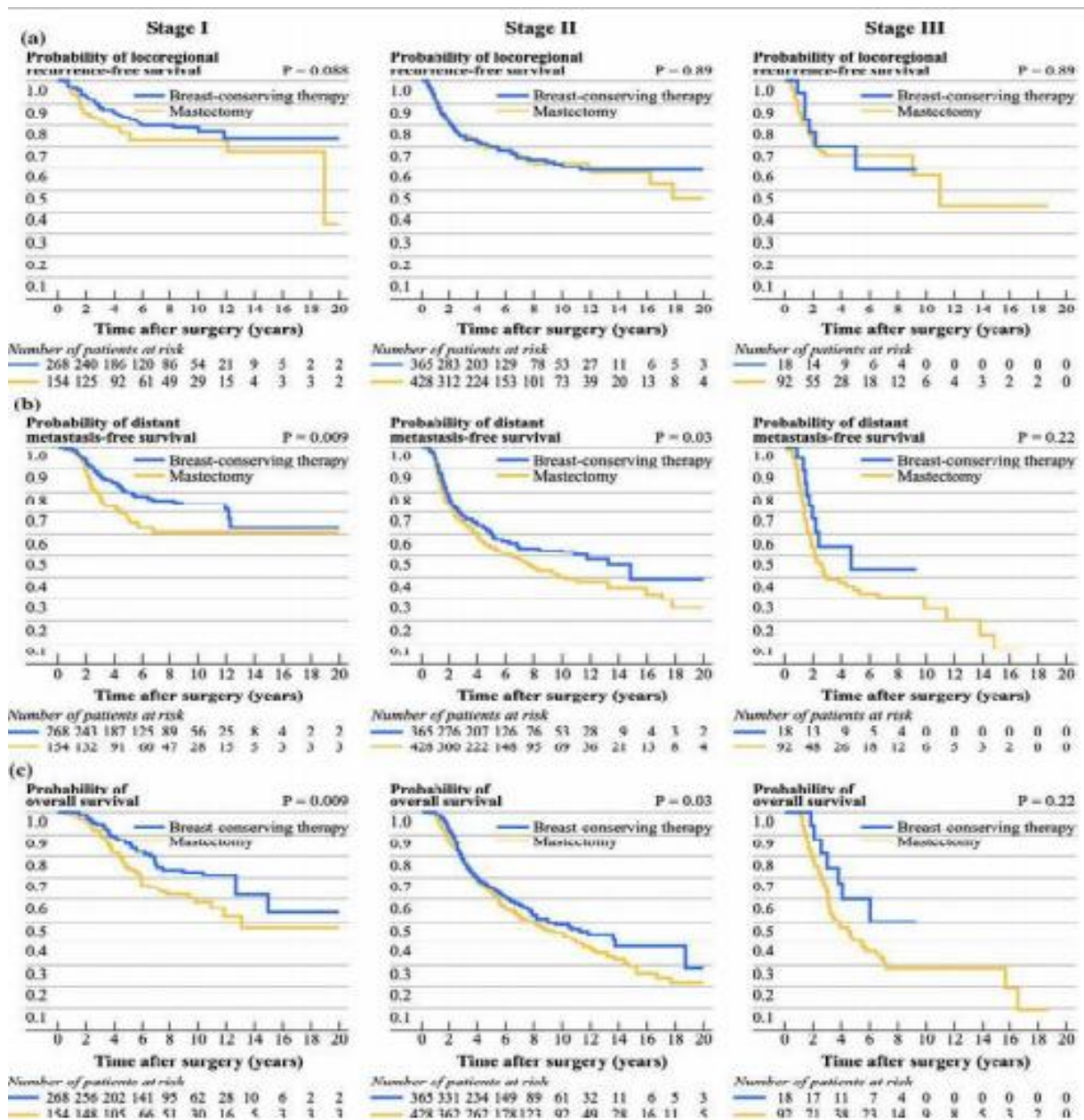


Figure 60 : Evolution du TNBC selon le traitement chirurgical employé (126)

2. Radiothérapie

La radiothérapie représente une composante essentielle du traitement du cancer du sein, elle a pour but essentiel le contrôle local de la tumeur, quelle que soit la chirurgie initiale, dans sa pratique, il n'existe pas de particularités dépendant de l'âge des patientes. La RTH est basée sur l'induction de lésions massives de l'ADN dans les génomes cellulaires qui conduisent à l'apoptose. RTH est un traitement locorégional qui permet de limiter l'étendue de la chirurgie, bien que RTH fonctionne mieux dans le contexte d'une maladie résiduelle minimale.[127]

Traditionnellement, la radiothérapie est administrée en TNBC comme indiqué dans d'autres sous-types de cancer du sein après une mastectomie ou une chirurgie mammaire conservatrice (SCS), mais il y a encore de la controverse [128]. Comme les cancers TNBC sont en croissance rapide et localement agressifs, le CBS suivi d'une radiothérapie à un stade précoce (T1-2N0) peut ne pas être équivalent à une mastectomie comme dans d'autres types de cancer du sein.

Toutefois, Abdulkarim et coll. [129] ont signalé que les femmes atteintes de CNBC présentent une mutation pathogène dans le gène BRCA1 et que les tumeurs dépourvues de BRCA1 fonctionnel sont déficientes en réparation de rupture de l'ADN à double brin par recombinaison homologue et sont potentiellement très radiosensibles. Si la SCS est suivie d'une radiothérapie, le sein et le tissu environnant pourraient éradiquer les foyers tumoraux occultes déficients en BRCA1 et ainsi diminuer la récurrence locorégionale chez ces patientes.

- **Les indications :**

L'irradiation doit être systématique :

- après tumorectomie.

- Après mastectomie, une irradiation pariétale complémentaire s'impose pour les patientes atteintes d'une tumeur classée pT3-T4, envahissant ou non les ganglions.
- Après chimiothérapie néo-adjuvante et mastectomie, et en l'absence d'atteinte ganglionnaire durant l'intervention, l'irradiation est préconisée s'il existait une lésion classée T3-T4 ou une atteinte ganglionnaire clinique ou radiologique avant la chimiothérapie.

L'irradiation axillaire n'est, pas indiquée après curage chirurgical ; elle se discute en cas de ganglion sentinelle atteint et en l'absence de curage. L'irradiation des aires sus- et sous-claviculaires est préconisée en cas d'atteinte histologique axillaire [130].

L'irradiation mammaire interne se discute au cas par cas, en évaluant le rapport bénéfique - risque (toxicité cardiaque).

Une dose de 45-50 Gy est délivrée dans la totalité du sein en fractionnement classique. Un complément de dose (boost) dans le lit tumoral doit être délivré chez les patientes de moins de 60 ans après traitement conservateur.

Des modalités d'hypofractionnement sont possibles après tumorectomie, si les aires ganglionnaires ne nécessitent pas d'irradiation (42,5 Gy en 16 fractions, ou 41,6 Gy en 13 ou 40 Gy en 15).

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 [89].

Dans notre série 232 patientes soit 72.5 % de l'ensemble des patientes non métastatiques ont bénéficiées d'une radiothérapie .

3. Chimiothérapie

Les TNBC sont biologiquement agressifs. Bien que certains rapports suggèrent qu'ils répondent mieux à la chimiothérapie que d'autres types de cancer du sein, le pronostic demeure médiocre [131]. Ceci est dû à : un raccourcissement de l'intervalle sans maladie dans le contexte adjuvant et néoadjuvant et un cours plus agressif dans le contexte métastatique.

Les stratégies thérapeutiques pour la gestion de TNBC ciblent le complexe de réparation d'ADN comme (composés de platine et taxanes), P53 comme (taxanes), prolifération cellulaire comme (anthracycline contenant le régime) et thérapie ciblée [132]. En outre, plusieurs études néoadjuvantes ont cherché à déterminer l'avantage additif de l'incorporation de nouveaux agents chimiothérapeutiques avec une chimiothérapie standard comme l'anthracycline, les taxanes, les antimétabolites, les agents de platine et les agents stabilisants microtubulaires [133]

La TNBC est elle-même un groupe hétérogène. Par conséquent, l'identification de biomarqueurs moléculaires pour prédire la réponse à une chimiothérapie spécifique est nécessaire pour améliorer davantage les stratégies de traitement avec le menu actuel des options de chimiothérapie et des combinaisons futures avec des thérapies ciblées [143].

3.1. Chimiothérapie adjuvante :

Les avantages des chimiothérapies adjuvantes par rapport au traitement chirurgical sans chimiothérapie sont une réduction significative de la mortalité et un taux de récurrence moindre.

La chimiothérapie améliore le taux de survie globale à 10 ans des patientes dont le pronostic est obéré par un envahissement ganglionnaire. Le gain de survie est de l'ordre de 6 à 7 % avant la ménopause. On peut donc admettre aujourd'hui que la chimiothérapie adjuvante est efficace pour la prévention de la récurrence locale et

surtout métastatique chez toute patiente atteinte de cancer du sein, quel que soit le stade [151] La décision de chimiothérapie adjuvante repose à la fois sur les caractéristiques tumorales mais aussi sur la patiente. Deux types de facteurs sont ainsi décrits : des facteurs pronostiques (qui prédisent l'évolution en l'absence de traitement), et des facteurs prédictifs (identifiant la réponse à un traitement spécifique).[197]

- Les indications de la CT adjuvantes : selon les recommandations de la NCCN [152]

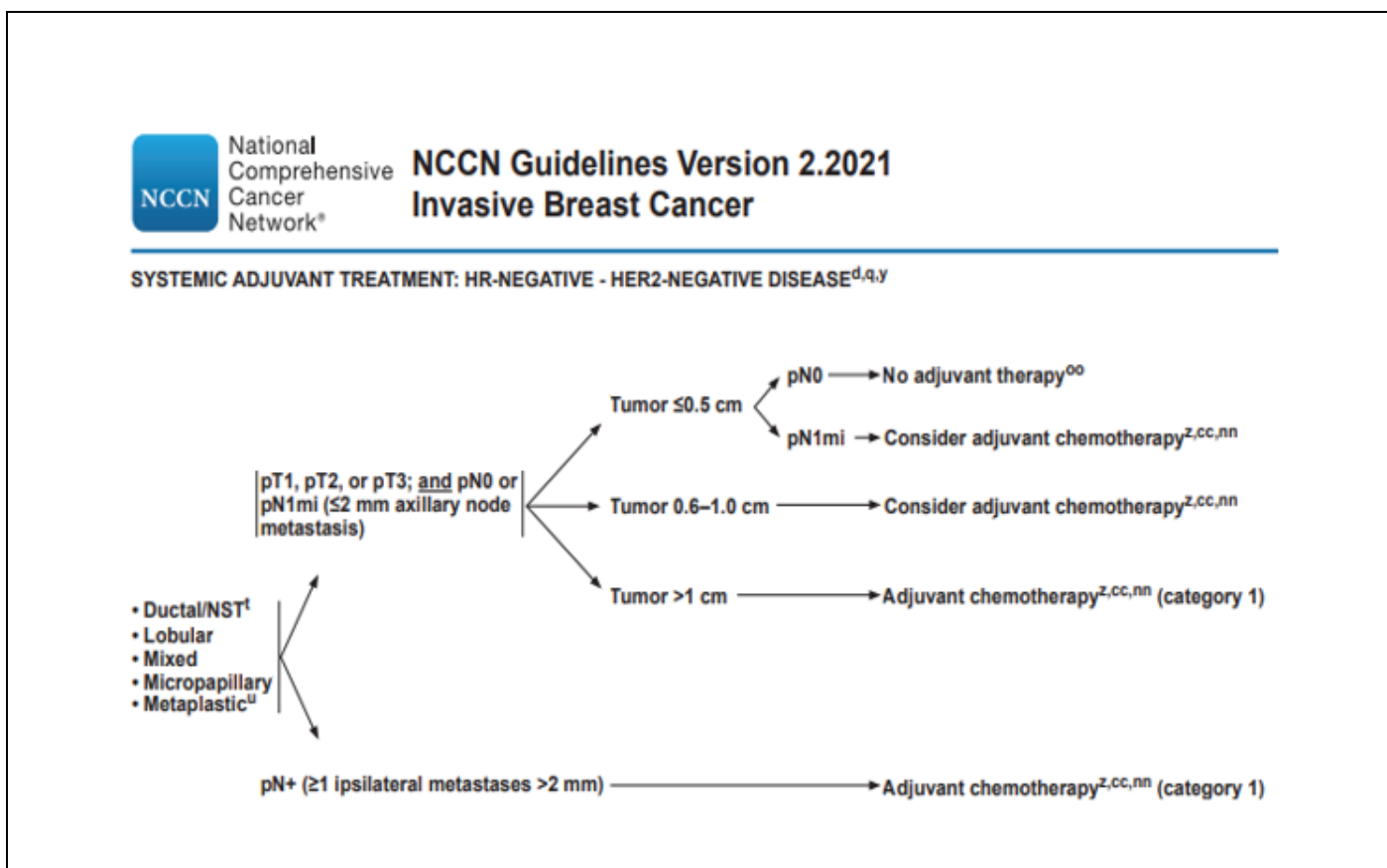


Figure 61 : Les indications de la CT adjuvantes : selon la NCCN [152]

- Les tumeurs p T1b , p T2, ou p T3 avec p N0 ou p N1 mi (ADP axillaire ≤2 mm) ou p N+ (plus d'une ADP homolatérale dépassant 1 mm)
- **Les protocoles indiqués : selon la NCCN [152] :**


	National Comprehensive Cancer Network®	NCCN Guidelines Version 2.2021 Invasive Breast Cancer	NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion
PREOPERATIVE/ADJUVANT THERAPY REGIMENS ^{a,b,c,d,e,f}			
HER2-Negative^g			
Preferred Regimens: <ul style="list-style-type: none"> • Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) followed by paclitaxel every 2 weeks^h • Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) followed by weekly paclitaxel^h • TC (docetaxel and cyclophosphamide) • If triple-negative breast cancer (TNBC) and residual disease after preoperative therapy with taxane-, alkylator-, and anthracycline-based chemotherapy: capecitabineⁱ 			
Useful in Certain Circumstances: <ul style="list-style-type: none"> • Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) • AC (doxorubicin/cyclophosphamide) every 3 weeks (category 2B) • CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil) • AC followed by weekly paclitaxel^h 		Other Recommended Regimens: <ul style="list-style-type: none"> • AC followed by docetaxel every 3 weeks^h • EC (epirubicin/cyclophosphamide) • TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) • Select patients with TNBC in the preoperative setting only:^j <ul style="list-style-type: none"> ▶ Weekly paclitaxel + carboplatin^k ▶ Docetaxel + carboplatin^k 	

Figure 62 : Les protocoles indiqués en adjuvant : selon la NCCN [152] :

Les régimes préférés en adjuvant dans le cancer du sein triple négatif sont :

- Dose dense : 4 AC 60 suivi de 4 paclitaxel chaque 2 semaines
- TC : association docetaxel + cyclophosphamide 4 cures
- La capecitabine : indiqué dans les TNBC ne répondant pas la CT néo adj à base de taxanes

Dans d'autres situations , on peut indiquer :

- Dose dense : AC 60 seule
- 3 cures de AC 60 suivi de 3 cures de paclitaxel chaque 3 semaines
- L'association : cyclophosphamide + doxorubicin+ fluorouracil
- 3 cures de AC 60 suivi de 12 cures de paclitaxel chaque semaine

D'autres régimes sont recommandés :

- EC : association epirubicin + cyclophosphamide : 3 cures

PREOPERATIVE/ADJUVANT THERAPY REGIMENS		
<p>HER2-Negative Preferred Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dose-dense AC followed by paclitaxel¹ <ul style="list-style-type: none"> ▶ Doxorubicin 60 mg/m² IV day 1 ▶ Cyclophosphamide 600 mg/m² IV day 1 <ul style="list-style-type: none"> ◊ Cycled every 14 days for 4 cycles.^f ◊ Followed by: ▶ Paclitaxel 175 mg/m² by 3 h IV infusion day 1 <ul style="list-style-type: none"> ◊ Cycled every 14 days for 4 cycles.^f • Dose-dense AC followed by weekly paclitaxel¹ <ul style="list-style-type: none"> ▶ Doxorubicin 60 mg/m² IV day 1 ▶ Cyclophosphamide 600 mg/m² IV day 1 <ul style="list-style-type: none"> ◊ Cycled every 14 days for 4 cycles.^f ◊ Followed by: ▶ Paclitaxel 80 mg/m² by 1 h IV infusion weekly for 12 weeks. • TC² <ul style="list-style-type: none"> ▶ Docetaxel 75 mg/m² IV day 1 ▶ Cyclophosphamide 600 mg/m² IV day 1 <ul style="list-style-type: none"> ◊ Cycled every 21 days for 4 cycles.^f 	<p>HER2-Negative Other Recommended Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • AC followed by docetaxel every 3 weeks³ <ul style="list-style-type: none"> ▶ Doxorubicin 60 mg/m² IV on day 1 ▶ Cyclophosphamide 600 mg/m² IV day 1 <ul style="list-style-type: none"> ◊ Cycled every 21 days for 4 cycles. ◊ Followed by: ▶ Docetaxel 100 mg/m² IV on day 1 <ul style="list-style-type: none"> ◊ Cycled every 21 days for 4 cycles. • EC chemotherapy⁴ <ul style="list-style-type: none"> ▶ Epirubicin 100 mg/m² IV day 1 ▶ Cyclophosphamide 830 mg/m² IV day 1 <ul style="list-style-type: none"> ◊ Cycled every 21 days for 8 cycles. • TAC chemotherapy⁵ <ul style="list-style-type: none"> ▶ Docetaxel 75 mg/m² IV day 1 ▶ Doxorubicin 50 mg/m² IV day 1 ▶ Cyclophosphamide 500 mg/m² IV day 1 <ul style="list-style-type: none"> ◊ Cycled every 21 days for 6 cycles.^f 	<p>HER2-Negative Useful in Certain Circumstances</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dose-dense AC¹ <ul style="list-style-type: none"> ▶ Doxorubicin 60 mg/m² IV day 1 ▶ Cyclophosphamide 600 mg/m² IV day 1 <ul style="list-style-type: none"> ◊ Cycled every 14 days for 4 cycles.^f • AC⁶ <ul style="list-style-type: none"> ▶ Doxorubicin 60 mg/m² IV on day 1 ▶ Cyclophosphamide 600 mg/m² IV day 1 <ul style="list-style-type: none"> ◊ Cycled every 21 days for 4 cycles. • CMF chemotherapy⁷ <ul style="list-style-type: none"> ▶ Cyclophosphamide 100 mg/m² PO days 1–14 ▶ Methotrexate 40 mg/m² IV days 1 & 8 ▶ 5-fluorouracil 600 mg/m² IV days 1 & 8 <ul style="list-style-type: none"> ◊ Cycled every 28 days for 6 cycles. • AC followed by weekly paclitaxel⁸ <ul style="list-style-type: none"> ▶ Doxorubicin 60 mg/m² IV day 1 ▶ Cyclophosphamide 600 mg/m² IV day 1 <ul style="list-style-type: none"> ◊ Cycled every 21 days for 4 cycles. ◊ Followed by ▶ Paclitaxel 80 mg/m² by 1 h IV infusion weekly for 12 weeks. • Weekly paclitaxel + carboplatin⁹ <ul style="list-style-type: none"> ▶ Paclitaxel 80 mg/m² days 1, 8, and 15 ▶ Carboplatin AUC 6 day 1 <ul style="list-style-type: none"> ◊ Cycled every 21 days x 4 cycles. • Docetaxel + carboplatin (4–6 cycles)^{10,r} <ul style="list-style-type: none"> ▶ Docetaxel 75 mg/m² day 1 ▶ Carboplatin AUC 6 day 1 <ul style="list-style-type: none"> ◊ Cycled every 21 days x 4–6 cycles.

^fAll cycles are with myeloid growth factor support. See NCCN Guidelines for Hematopoietic Growth Factors.

Figure 63 : les doses dans les différents protocoles indiqués en adjuvant [152]

Dans notre série le régime le plus utilisé était une chimiothérapie séquentielle à base de 3 cures d'anthracycline (3 FEC 100) suivi de 3 cures de taxanes (paclitaxel) chaque 3 semaines , ceci était basé sur les anciennes recommandations de la NCCN

– Anthracyclines et cyclophosphamide

L'avantage du traitement à base d'anthracycline dans la TNBC est soutenu par plusieurs études néoadjuvantes. De plus, l'essai WSG 01 soutient l'avantage de l'anthracycline adjuvant lorsqu'il a assigné des patients ayant plus de neuf ganglions lymphatiques en cause à recevoir soit une chimiothérapie conventionnelle à forte densité de dose (c.-à-d. 4 EC suivie de 3 CMF q2w) ou un régime tandem à forte dose à cycle rapide (c.-à-d. 2 EC q2w suivi de 2 épirubicine 90 cyclophosphamide 300 – thiotepa 400 q3w). Dans cette étude, les jeunes patients atteints de tumeurs TNBC et/ou G3 ont tiré un plus grand avantage de l'approche tandem à cycle rapide que du régime conventionnel à forte densité de dose. L'approche à forte dose a entraîné des

taux de survie sans événement de 5 ans aussi élevés que 71 % chez les patients atteints de TNBC, comparativement à seulement 26 % chez les patients traités par chimiothérapie à forte dose conventionnelle [135].

– **Taxanes adjuvants**

Le premier essai qui a établi l'avantage du paclitaxel ajouté à l'AC dans la TNBC était CALGB 9344/INT1048. Dans le cadre de cet essai, des patientes randomisées atteintes d'un cancer du sein opérable à ganglions ont reçu trois doses différentes de doxorubicine suivies d'une thérapie plus poussée avec ou sans 4 cycles de paclitaxel toutes les 3 semaines. L'ajout du paclitaxel a entraîné une réduction de 17 % du risque de récurrence et de 18 % du risque de décès, avec une amélioration des EFD et des OS à 5 ans de 65 % à 70 % et de 77 % à 80 %, respectivement.

Le paclitaxel a été associé à des améliorations du DFS chez les patients HER2 positifs, quel que soit l'état du récepteur hormonal, tandis que chez les patients HER2 négatifs, le bénéfice n'a été observé que dans le groupe négatif du récepteur hormonal, c'est-à-dire, TNBC, et cela suggère que le sous-ensemble TN du cancer du sein tire un avantage substantiel de l'ajout de paclitaxel dans le contexte adjuvant, ce qui appuie la conclusion selon laquelle les taxanes sont importants dans le TNBC [144]

Un autre essai de grande envergure sur un certain nombre de patients randomisés pour recevoir la doxorubicine adjuvante et le cyclophosphamide, suivi du docetaxel ou du paclitaxel administrés chaque semaine ou une fois toutes les trois semaines, a démontré une amélioration globale de 27 % et 32 % des DFS et des OS à 5 ans. Dans le sous-groupe triple négatif, l'avantage du paclitaxel hebdomadaire était de 37 % par rapport au régime de trois semaines. Ainsi, non seulement le paclitaxel est efficace dans ce contexte, mais le régime hebdomadaire est plus actif que le régime de trois semaines moins fréquentes [145]

Les avantages des taxanes dans le traitement adjuvant du TNBC ont été réalisés au cours des dernières années. Cependant, la sensibilité des cellules mutées au BRCA1 aux taxanes demeure controversée, car les données in vitro sur la sensibilité spécifique au génotype du BRCA1 aux médicaments chimiothérapeutiques couramment utilisés indiquent que les mutations au BRCA1 peuvent conférer une résistance aux taxanes [146 ;147].

L'essai NSABP B28 comparant la doxorubicine et le cyclophosphamide avec ou sans quatre cycles de paclitaxel n'a révélé aucune différence statistiquement significative dans le risque relatif de récurrence et de survie globale selon l'état des récepteurs hormonaux [148]. Malgré ces données confuses à ce jour, il n'existe aucune preuve clinique convaincante d'une diminution de la sensibilité aux taxanes dans la TNBC par rapport aux autres.

– **Capécitabine adjuvante**

L'efficacité de la capécitabine n'a pas fait l'objet d'études prospectives dans la TNBC et il reste relativement peu de données sur son activité dans ce groupe. Cependant, plusieurs observations peuvent être faites à partir d'analyses rétrospectives de sous-groupes et plusieurs essais sont en cours pour évaluer la capécitabine dans la TNBC. Dans l'étude CALGB49907, la chimiothérapie adjuvante standard (CMF ou AC) a été comparée à la capécitabine chez les femmes de plus de 65 ans pour déterminer la non infériorité et après qu'un certain nombre de patients aient participé à l'étude, et on a constaté que la capécitabine était inférieure à la chimiothérapie standard [149].

Mais les résultats de l'analyse des sous-groupes de deux grands essais randomisés de capécitabine adjuvante indiquent que l'ajout de capécitabine aux anthracyclines et aux taxanes peut être particulièrement efficace dans les populations de TNBC [143 ;150].

L'essai CREATE-X a fourni des preuves de niveau 1 que la capécitabine adjuvante est supérieure aux autres thérapies chez les patients qui sont chimiorésistants à l'anthracycline et aux taxanes. Les essais Hoffman-La Roche et FINXX concordent avec cette constatation, en particulier dans le sous-type TNBC.[222].

Il est primordial de noter que la présence de cellules tumorales après une chimiothérapie néoadjuvante est un facteur pronostique très important. Compte tenu des résultats positifs de l'essai, la capécitabine adjuvante a augmenté la survie chez certains patients. [222].

Comme déjà mentionnée, les patientes ayant un TNBC stade 2 ou 3, une chimiothérapie néoadjuvante à base d'anthracycline et de taxanes est recommandée. Si, après la chirurgie, la patiente obtient une RC pathologique, le pronostic est excellent et aucun traitement supplémentaire ne peut être envisagé. [222].

Chez les patientes ayant une maladie résiduelle après néoadjuvant chimiothérapie, la survie peut être améliorée avec une chimiothérapie supplémentaire. Le recours à la capecitabine en adjuvant.

La capécitabine représente une nouvelle norme de soins pour les patientes ayant une maladie résiduelle après la chimiothérapie néoadjuvante. Il est important de noter la dose recommandée de capécitabine pour le traitement du cancer du sein à dose métastatique HER-2 négatif (2500 mg/m² /jour en doses divisées pendant 14 jours) dose associée avec une toxicité significative dans les populations non asiatiques et une dose de 25% est couramment utilisée aux États-Unis. Ceci est expliqué par les différences pharmacogénétiques entre la population asiatique et non asiatique, qui entraîne des niveaux sanguins plus élevés obtenus à doses orales chez les non asiatiques. Par conséquent, il est raisonnable de commencer à une dose orale plus conventionnelle de capécitabine (2000 mg/m² /jour) en répartition de la dose et ajustement en fonction de la toxicité. [222].

Tableau 24 : les différents essais de capecitabine en adjuvant [222].

Study	Eligibility	Treatment	Number of patients (events)	HR DFS (CI)	p-value	HR OS(CI)	p-value	Comments
CREATEx	Her-2-negative	Post NAC	910	0.70 (0.53-0.93)	0.005	0.60 (0.40-0.92)	<0.01	94% of patients had prior A and T
Post NAC (2)	Residual disease post NAC	—	—	—	—	—	—	DMC recommended early release of positive result after enrollment completed
Hoffman-LaRoche (7)	T1-3, N1-2	AC-P vs. AC-PX	2611 (304)	0.84 (0.67-1.05)	NS	0.68	0.001 (0.51-0.92)	Primary analysis changed from event driven to time driven. Primary analysis 57% power
	T > 2, N0	—	—	—	—	—	—	—
	T > 1 N0 if ER and PR-negative	—	—	—	—	—	—	—
FINXX	Node pos	DX-CEX vs.	1500	0.70 (0.60-1.04)	NS	—	—	Updated 10 year results show OS benefit in TNBC
	High-risk node neg	D-CEF	—	—	—	—	—	HR-0.55 (0.32-96)
MDACC (10)	Stage I-IIIC	wP-FEC vs. XP-FEC	601 (35)	1.02 (0.62-1.69)	NS	0.73	NS (0.6-1.04)	NOTE: breast cancer-free survival HR 0.64 (0.44-0.95 CI)
GEICAM	T1-3/N1-3	EC-D	1384 (297)	1.30 (1.03-1.64)	p = 0.03	1.13	0.46 (0.82-1.55)	FAVORS CONTROL in all subsets
2003-10 (11)	(Node pos)	EC-DX	—	—	—	—	—	—

NAC neo-adjuvant chemotherapy, A anthracycline, T taxane, P paclitaxel, C cyclophosphamide, X capecitabine, D docetaxel, F 5-fluorouracil, E epirubicin, wP weekly paclitaxel, DMC data monitoring committee, HR hazard ratio, OS overall survival, DFS disease-free survival

Post NAC -X: post After Neo-adjuvant Chemotherapy Capecitabine 2500 mg/m²/day orally Day 1-14 every 3 weeks for 8 cycles. AC-T: Doxorubicin 600 mg/m² plus cyclophosphamide 600 mg/m² Day 1 every 3 weeks for 4 cycles followed by docetaxel 100mg/m² Day 1 every 3 weeks for 4 cycles. AC-XT: Doxorubicin 600 mg/m² plus cyclophosphamide 600 mg/m² Day 1 every 3 weeks for 4 cycles followed by docetaxel 75 mg/m² on day 1 plus 825 mg/m² capecitabine twice daily x 14 days every 3 weeks for 4 cycles. TX-CEX: Capecitabine 900 mg/m² orally twice per day for 14 days on Days 1 to 15 and docetaxel 60 mg/m² day 1 of every 3-week cycle for 3 cycles followed by cyclophosphamide 600 mg/m² and epirubicin 75 mg/m² day 1 and oral capecitabine 900 mg/m² given twice per day on days 1 to 15 every 3 weeks for 3 cycles. T-CEF: docetaxel 80 mg/m² on day 1 every 3-weeks for 3 cycles followed by cyclophosphamide (600 mg/m²), epirubicin (75 mg/m²), and fluorouracil (600 mg/m²; CEF), on day 1 every 3 weeks for 3 cycles. wP-FEC: weekly paclitaxel 80 mg/m² for 12 weeks followed by fluorouracil 500 mg/m², epirubicin 100 mg/m², and cyclophosphamide 500 mg/m² (FEC-100) every 3 weeks for four cycles. XP-FEC: docetaxel 75 mg/m² on day 1 and capecitabine (XT) 1,500 mg/m² on days 1 through 14 every 3 weeks for four cycles followed by fluorouracil 500 mg/m², epirubicin 100 mg/m², and cyclophosphamide 500 mg/m² (FEC-100) every 3 weeks for four cycles. EC-T: epirubicin 90 mg/m² plus cyclophosphamide 600 mg/m² on Day 1 every 3 weeks for four cycles, followed by docetaxel (100 mg/m² four cycles. ET-X: epirubicin 90 mg/m² plus docetaxel 75 mg/m² on day 1 every 3 weeks for four cycles, followed by capecitabine (1,250 mg/m² twice a day orally on days 1 to 14 for our cycles)

3.2. Chimiothérapie néo-adjuvante

La chimiothérapie néo-adjuvante est une option à recommander dans la prise en charge des cancers du sein opérables, d'efficacité comparable à la chimiothérapie adjuvante en termes de survie et capable d'améliorer les taux de conservation mammaire [153]

- Indications de chimiothérapie néo adjuvante en routine

- Amélioration des chances de conservation ou de faibles séquelles esthétiques, sur une tumeur présentant dans tous les cas une indication de chimiothérapie
- Tumeur de plus de 20 mm avec rapport tumeur/sein non ou peu compatible avec traitement conservateur satisfaisant et relevant d'une indication certaine de Chimiothérapie (triple négative, N+ prouvé ou prolifération élevée)
- tumeurs localement avancées inopérables d'emblée ou localement très avancées : T4 a, c, d (et certains T4b) ; N3 Réalisée après traitement chirurgicale,

Les protocoles indiqués selon les recommandations de la NCCN [152] sont les mêmes que les protocoles de la chimiothérapie adjuvante , toujours préférer la dose dense quand c'est possible .

Dans notre série le protocole le plus utilisé était : une chimiothérapie séquentielle à base de 3 cures d'anthracyclines suivies de 3 cures de taxanes chaque 3 semaines basé sur les anciennes recommandations de la NCCN , ou dose dense + paclitaxel weekly ou paclitaxel chaque 15 jours selon les recommandations de NCCN (152)

3.3. La chimiothérapie au stade métastatique

Il y a une prédilection pour les métastases viscérales, y compris les poumons, le foie et notamment le cerveau. Environ 15 % des patients atteints de TNBC développent une métastase cérébrale. En plus d'avoir une AFD courte, la TNBC est agressive dans le contexte métastatique, ce qui est considérablement attribuable à une survie globale raccourcie [155]. Par le passé, les normes de traitement du cancer du sein métastatique (CBM) comprenaient la remise en question des taxanes si l'intervalle sans maladie a été suffisamment long (habituellement plus de 12 mois) et l'utilisation d'un seul agent, la capécitabine ou la vinorelbine, pour les personnes qui font une rechute sous peu. (6 à 12 mois) après la fin du traitement adjuvant au taxane. Cependant, il n'y a pas de normes actuelles pour le traitement par TNBC dans l'établissement métastatique [154].

La décision quant au type de chimiothérapie ou de régime à administrer aux patients atteints de TNBC métastatique comme chimiothérapie de première intention devrait être fondée sur la personne (c.-à-d. l'état de performance, l'âge biologique et les comorbidités) et sur ses caractéristiques particulières de la maladie. (c.-à-d. charge tumorale et intervalle sans maladie), traitements antérieurs reçus en milieu adjuvant, ainsi que la préférence du patient [156].

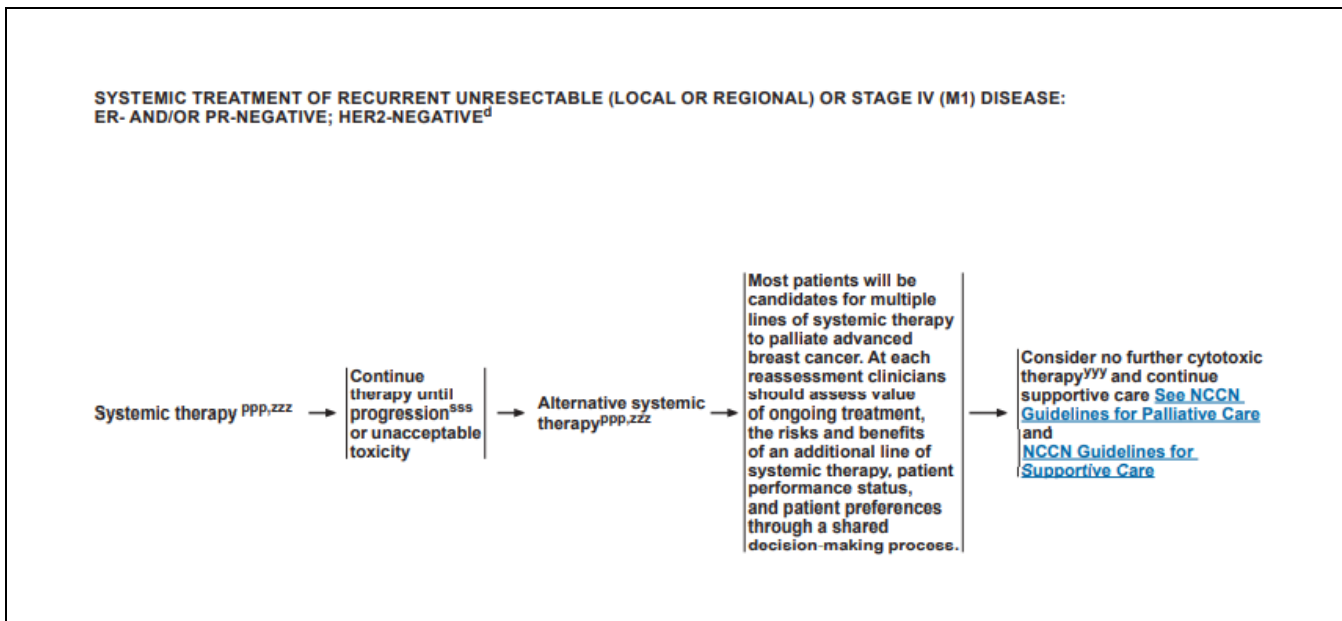


Figure 64 : La chimiothérapie au stade métastatique [152]

Les protocoles indiqués selon NCCN [152]

SYSTEMIC THERAPY REGIMENS FOR RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE^{a,b,c}

HER2-Negative		
Preferred Regimens	Other Recommended Regimens ^f	Useful in Certain Circumstances ^f
<ul style="list-style-type: none"> • Anthracyclines <ul style="list-style-type: none"> ▶ Doxorubicin ▶ Liposomal doxorubicin • Taxanes <ul style="list-style-type: none"> ▶ Paclitaxel • Anti-metabolites <ul style="list-style-type: none"> ▶ Capecitabine ▶ Gemcitabine • Microtubule inhibitors <ul style="list-style-type: none"> ▶ Vinorelbine ▶ Eribulin • For germline <i>BRCA1/2</i> mutations^d see additional targeted therapy options (BINV-R)^e • Platinum (for TNBC and germline <i>BRCA1/2</i> mutation)^d <ul style="list-style-type: none"> ▶ Carboplatin ▶ Cisplatin • For PD-L1–positive TNBC see additional targeted therapy options (BINV-R)^e 	<ul style="list-style-type: none"> • Cyclophosphamide • Docetaxel • Albumin-bound paclitaxel • Epirubicin • Ixabepilone • Sacituzumab govitecan-hziy (for TNBC)^g 	<ul style="list-style-type: none"> • AC (doxorubicin/cyclophosphamide) • EC (epirubicin/cyclophosphamide) • CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil) • Docetaxel/capecitabine • GT (gemcitabine/paclitaxel) • Gemcitabine/carboplatin • Paclitaxel/bevacizumab^h • Carboplatin + paclitaxel or albumin-bound paclitaxel

Figure 65 : les différents protocoles indiqués au stade métastatique [152].

Dans notre série le régime indiqué en 1 ère ligne était à base d'anthracyclines :
3 cures de FEC 100 ou AC 60 ceci est concordant avec les nouvelles recommandations de la NCCN [152].

SYSTEMIC THERAPY REGIMENS FOR RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE			
HER2-Negative - Preferred Regimens:		HER2-Negative - Other Regimens:	
<ul style="list-style-type: none"> • Anthracyclines: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Doxorubicin 60–75 mg/m² IV day 1; cycled every 21 days¹ ▶ Doxorubicin 20 mg/m² IV day 1 weekly² ▶ Liposomal doxorubicin³ 50 mg/m² IV day 1; cycled every 28 days • Taxanes: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Paclitaxel 175 mg/m² IV day 1; cycled every 21 days⁴ ▶ Paclitaxel 80 mg/m² IV day 1 weekly⁵ • Antimetabolites: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Capecitabine⁶ 1000–1250 mg/m² PO twice daily days 1–14; cycled every 21 days ▶ Gemcitabine⁷ 800–1200 mg/m² IV days 1, 8, and 15; cycled every 28 days • Microtubule inhibitors: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Vinorelbine^{8,9} <ul style="list-style-type: none"> ◊ 25 mg/m² IV day 1 weekly; or ◊ 20–35 mg/m² IV days 1 and 8; cycled every 21 days; or ◊ 25–30 mg/m² IV days 1, 8, and 15; cycled every 28 days ▶ Eribulin¹⁰ 1.4 mg/m² IV days 1 and 8; cycled every 21 days • Platinum (for TNBC and germline BRCA1/2 mutation) <ul style="list-style-type: none"> ▶ Carboplatin¹¹ AUC 6 IV on day 1 <ul style="list-style-type: none"> ◊ Cycled every 21–28 days ▶ Cisplatin¹² 75 mg/m² IV on day 1 <ul style="list-style-type: none"> ◊ Cycled every 21 days 	<ul style="list-style-type: none"> • Cyclophosphamide¹³ <ul style="list-style-type: none"> ▶ 50 mg PO daily on days 1–21 ▶ Cycled every 28 days • Docetaxel^{14,15} <ul style="list-style-type: none"> ▶ 60–100 mg/m² IV day 1 ▶ Cycled every 21 days • Docetaxel¹⁶ <ul style="list-style-type: none"> ▶ 35 mg/m² IV weekly for 6 weeks followed by a 2-week rest, then repeat • Albumin-bound paclitaxel^{17,18} <ul style="list-style-type: none"> ▶ 100 mg/m² or 125 mg/m² IV days 1, 8, and 15 ▶ Cycled every 28 days • Albumin-bound paclitaxel¹⁷ <ul style="list-style-type: none"> ▶ 260 mg/m² IV ▶ Cycled every 21 days • Epirubicin¹⁹ <ul style="list-style-type: none"> ▶ 60–90 mg/m² IV day 1 ▶ Cycled every 21 days • Ixabepilone²⁰ <ul style="list-style-type: none"> ▶ 40 mg/m² IV day 1 ▶ Cycled every 21 days • Sacituzumab govitecan-hziy (for TNBC)²¹ <ul style="list-style-type: none"> ▶ 10 mg/kg IV on days 1 and 8 ▶ Cycled every 21 days 	<ul style="list-style-type: none"> • AC²² <ul style="list-style-type: none"> ▶ Doxorubicin 60 mg/m² IV day 1 ▶ Cyclophosphamide 600 mg/m² IV day 1 ◊ Cycled every 21 days • EC²³ <ul style="list-style-type: none"> ▶ Epirubicin 75 mg/m² IV day 1 ▶ Cyclophosphamide 600 mg/m² IV day 1 ◊ Cycled every 21 days • CMF²⁴ <ul style="list-style-type: none"> ▶ Cyclophosphamide 100 mg/m² PO days 1–14 ▶ Methotrexate 40 mg/m² IV days 1 and 8 ▶ 5-fluorouracil 600 mg/m² IV days 1 and 8 ◊ Cycled every 28 days • Docetaxel/capecitabine²⁵ <ul style="list-style-type: none"> ▶ Docetaxel 75 mg/m² IV day 1 ▶ Capecitabine 950 mg/m² PO twice daily days 1–14 ◊ Cycled every 21 days • GT²⁶ <ul style="list-style-type: none"> ▶ Paclitaxel 175 mg/m² IV day 1 ▶ Gemcitabine 1250 mg/m² IV days 1 and 8 (following paclitaxel on day 1) ◊ Cycled every 21 days 	<ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabine/carboplatin²⁷ <ul style="list-style-type: none"> ▶ Gemcitabine 1000 mg/m² on days 1 and 8 ▶ Carboplatin AUC 2 IV on days 1 and 8 ◊ Cycled every 21 days • Paclitaxel plus bevacizumab²⁸ <ul style="list-style-type: none"> ▶ Paclitaxel 90 mg/m² IV days 1, 8, and 15 ▶ Bevacizumab 10 mg/kg IV days 1 and 15 ◊ Cycled every 28 days • Carboplatin/albumin-bound paclitaxel²⁹ <ul style="list-style-type: none"> ▶ Carboplatin AUC 2 IV on days 1 and 8 ▶ Albumin-bound paclitaxel 125 mg/m² IV on days 1 and 8 ▶ Cycled every 21 days • Carboplatin/paclitaxel^{30,31} <ul style="list-style-type: none"> ▶ Paclitaxel 175–200 mg/m² IV day 1 ▶ Carboplatin AUC 6 IV day 1 ▶ Cycled every 21 days or ▶ Paclitaxel 100 mg/m² IV days 1, 8, and 15 ▶ Carboplatin AUC 2 IV days 1, 8, and 15 ▶ Cycled every 28 days

Figure 66: les doses indiqués pour chaque protocole selon la NCCN [152].

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.

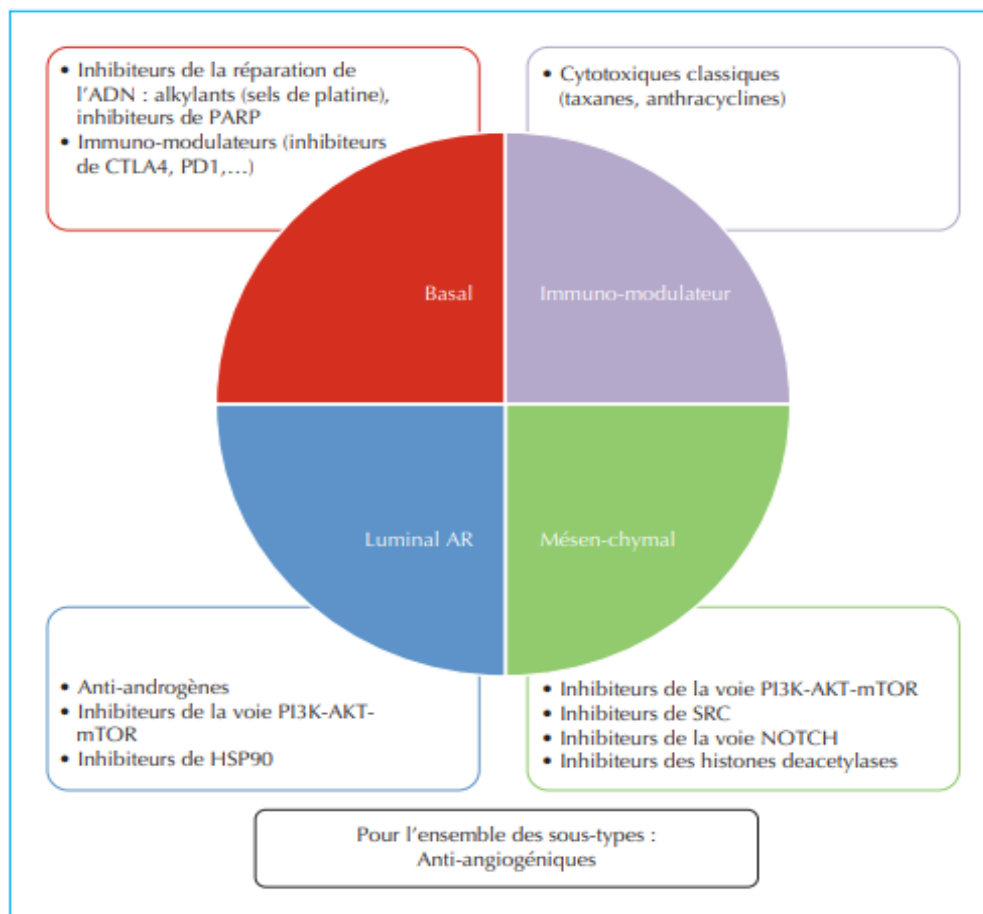


Figure 66 : Les principaux sous-types de cancers du sein triple-négatifs et les thérapies correspondantes en cours d'exploration.[169]

4.1. Les inhibiteurs d'angiogenèse

La néo-angiogenèse joue un rôle important dans la croissance tumorale. Le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) est le premier facteur contrôlant la formation des vaisseaux. Il n'est pas surexprimé de façon spécifique dans le cancer du sein « triple négatif », mais la vascularisation joue un rôle important dans la dissémination métastatique de la maladie [21]

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal anti-VEGF. Son taux de réponse en monothérapie est faible, mais, associé au paclitaxel, il augmente significativement la survie sans rechute (11 mois versus 6 mois) mais pas la survie globale [21]. Deux études ont récemment confirmé le bénéfice en termes de survie sans progression d'une association du bévacizumab avec le docétaxel (étude AVADO) et à la capécitabine [223]

On ne connaît pas encore les facteurs prédictifs de la réponse à ce traitement qui possède, par ailleurs, des effets secondaires de type hypertension artérielle, hémorragie, protéinurie et perforation digestive [168]. D'autres molécules, agissant sur l'angiogenèse, sont à l'étude, comme l'AMG 386, un inhibiteur de l'angiopoïétine.

4.2. La famille EGFR

Nielsen et al. ont effectué une analyse de micro-réseaux d'ADN sur un grand nombre d'échantillons de BLBC et ont constaté qu'environ 60 % des échantillons de BLBC étaient fortement exprimés en EGFR [157].

Les résultats statistiques de Livasy et al. confirment en outre qu'environ 70 à 78 % de la TNBC de type basal EGFR fortement exprimé. Par conséquent, il est spéculé [158].

Toutefois, un essai de phase II randomisé (NCT00232505) a sélectionné 120 patients TNBC et les a trouvés que le traitement au cetuximab seul avait un taux de réponse

(RR) inférieur à 6 %, et la combinaison de cetuximab et le carboplatine avait un taux de réponse de 17% [159] .

Par conséquent, même si les données de l'étude préclinique appuyaient fortement l'utilisation de l'EGFR comme cible potentielle pour le traitement ciblé par la TNBC, les données expérimentales cliniques ont montré que le traitement ciblé par l'EGFR pour la TNBC n'avait pas donné les résultats escomptés. En utilisant les données de séquençage d'ARN à une seule cellule (ARN-seq) provenant d'une ressource publique, Cho et al. [160] ont récemment identifié une Population cellulaire triple négatif activée par voie ERBB. L'expression différentielle de trois gènes marqueurs de sous-typage (ERBB2, ESR1 et PGR) n'a pas été modifiée dans les données ARN-seq en vrac, mais les transcriptomes unicellulaires ont montré une hétérogénéité intra-tumorale.

Ce résultat indique que la signalisation ERBB est activée par une voie indirecte et que le sous-type moléculaire est modifié au niveau de la cellule unique. Les résultats de l'analyse des voies de signalisation EGFR chez les patients TNBC ont montré que les voies de signalisation EGFR en aval étaient toujours activées chez la plupart des patients après le traitement ciblé EGFR, ce qui suggère qu'il pourrait y avoir d'autres voies impliquées dans une activation de dérivation. Par conséquent, le traitement ciblé par l'EGFR ne peut à lui seul atteindre une efficacité significative. Sur la base des résultats ci-dessus et de l'analyse de profilage de l'expression génique de Lehmann et coll. [161], nous supposons que l'utilisation d'inhibiteurs des facteurs de croissance dans les sous-types BL-2, M et MSL combinés à d'autres inhibiteurs de transduction de signaux en aval (PI3K, MAPK et inhibiteurs de Scr) pourrait donner de meilleurs résultats.

4.3. Le c-kit

Le c-kit est un facteur de croissance exprimé dans 31% des cancers du sein avec un profil basal-like [162 ;163] une étude a montré une faible incidence de mutation des gènes kit dans ces cancers [164]. Imatinibmesylate (STI 571 ou 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 oncologie mammaire n'a pas encore été démontrée [165].

4.4. Les anti topo-isomérases 2 : sacituzumab govitecan

Sacituzumab govitecan-hziy (IMMU-132; Immunomedics) est un conjugué anticorps-médicament dont SN-38 (un métabolite actif de l'irinotécan), un inhibiteur de la topoisomérase I, est couplé à l'antigène de surface cellulaire antitrophoblaste humanisé 2 (Trop-2) anticorps monoclonal hRS7 IgG1 κ à travers le coupleur CL2A cliquable Trop-2, un transducteur de signal de calcium transmembranaire, est surexprimé dans de nombreux cancers épithéliaux, et il stimule la croissance des cellules cancéreuses. Trop-2 est détecté dans le sein cellules cancéreuses, y compris celles en triple négatif cancer du sein, et son expression est signalée dans plus de 85% des tumeurs [233].

L'essai clinique randomisé ACENT de phase 3 portant sur des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif métastatique a évalué le sacituzumab govitecan par rapport à la chimiothérapie à agent unique choisie par le médecin (éribuline, vinorelbine, capécitabine ou gemcitabine) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif métastatique récidivant ou réfractaire. Le principal point final était la survie sans progression (déterminée par un examen central indépendant à l'aveugle) chez les patients sans métastases cérébrales. [224]

La survie sans progression médiane était de 5,6 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 %, de 4,3 à 6,3; 166 événements) avec sacituzumab govitecan et de 1,7 mois (IC à 95 %, de 1,5 à 2,6; 150 événements) avec chimiothérapie (rapport de risque pour la progression de la maladie ou le décès, 0,41; IC à 95 %, de 0,32 à 0,52; P0,001). La survie globale médiane était de 12,1 mois (IC à 95 %, 10,7 à 14,0) avec sacituzumab govitecan et de 6,7 mois (IC à 95 %, 5,8 à 7,7) avec chimiothérapie (rapport de risque de décès, 0,48; IC à 95 %, 0,38 à 0,59; P0,001). Le pourcentage de patients ayant une réponse objective était de 35 % avec le sacituzumab govitecan et de 5 % avec la chimiothérapie [224].

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif métastatique, le sacituzumab govitecan ne présentait aucune progression et la survie globale était beaucoup plus longue [224].

IMMU-132-01 est une conception de panier de phase 1 /2, essai multicentrique, en un seul groupe et ouvert impliquant des patients ayant divers types de solides avancés cancers qui ont reçu au moins un traitement de la maladie métastatique. Résultats préliminaires pour 69 patients présentant un triple négatif métastatique le cancer du sein a été signalé. En 2016, le sacituzumab govitecan-hziy s'est vu attribuer une désignation de « thérapie révolutionnaire » par Drug Administration (FDA) pour le traitement de les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif métastatique qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs contre la maladie métastatique et, par conséquent, le protocole a été modifié pour exiger une plus grande inscription dans une population de patients plus définie cancer du sein triple négatif métastatique avait reçu au moins deux lignes de thérapie antérieure, y compris le traitement au taxane précédent. Ici, nous déclarons mise à jour des résultats pour tous les patients qui ont reçu le sacituzumab govitecan-hziy en troisième ligne ou à un niveau supérieur ligne de traitement pour le sein triple

négatif métastatique cancer à la dose cliniquement sélectionnée de 10 mg par kilogramme de poids corporel. [234]

4.5. 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 [167]. 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 répllication. 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.

Les cancers mutants BRCA sont particulièrement vulnérables à la cytotoxicité de l'inhibition enzymatique PARP. Par conséquent, les inhibiteurs du PARP présentent une cytotoxicité élevée dans les cellules présentant un dysfonctionnement du BRCA1/2, alors qu'ils n'ont aucun effet thérapeutique dans les cellules normales du BRCA [158].

Plusieurs essais ont étudié le rôle des inhibiteurs du PARP dans le cancer du sein seul ou en association avec la chimiothérapie dans différents contextes.

L'olaparib et le talazoparib

Sont deux inhibiteurs PARP actifs par voie orale qui : ont un taux de réponse impressionnant et une toxicité favorable dans le cancer du sein métastatique avec mutation BRCA. Les résultats ont indiqué un ORR de 41% et 50% avec ces deux agents, respectivement. Après les essais de phase I et II, deux études de phase III (OlympiAD pour l'olaparib et EMBRACA pour le talazoparib) ont évalué l'efficacité et sécurité de l'olaparib et du talazoparib par rapport au traitement de choix du médecin chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique triple négatif ayant une Mutations BRCA [158]

le tableau ci-dessous montre les différents essais phase III et une comparaison entre les différentes molécules [158] .

Tableau 25 : les différents essais phase III et une comparaison entre les différentes molécules [158] .

Trial	OlympiAD Olaparib vs. TPC (N = 302)	EMBRACA Talazoparib vs. TPC (N = 431)	BROCKADE 3 VCP vs. Pla-CP (N = 512)
TNBC population	50%	45%	48%
Primary end point	PFS	PFS	PFS
PFS (ITT)	7.0 mo vs. 4.2 mo HR 0.58 (95% CI 0.43-0.80) p<0.001	8.6 mo vs. 5.8 mo HR 0.54 (95%CI 0.41-0.71) p<0.001	14.5 mo vs. 12.6 mo HR 0.71 (95% CI 0.57, 0.88) p=0.002
PFS (HR + patients)	HR 0.82 (95% CI 0.55 to 1.26)	HR 0.474 (95% CI 0.318-0.708)	mPFS2: 21.3 mo vs. 17.4 mo HR 0.76 (95% CI 0.60, 0.96)
PFS (TNBC)	HR 0.43 (95% CI 0.29 to 0.63)	HR 0.596 (95% CI 0.406-0.874)	
PFS (Priorplatinum)	HR 0.67 (95% C 0.41-1.14)	HR 0.76 (95% CI 0.4-1.45)	26% of patients in the v arm and 11% in the Pla arm were alive and progression free at 3 y
PFS (No priorplatinum)	HR 0.60 (95% CI 0.43-0.84)	HR 0.52 (95% CI 0.39-0.71)	
OS	19.3 mo vs. 17.1 mo HR: 0.90 (95% CI: 0.66-1.23) p=0.513	22.3 mo vs. 19.5 mo HR 0.76 (95%CI 0.55-1.06) p=0.105	33.5 mo vs. 28.2 mo HR 0.95 (95% CI 0.73, 1.2) p=0.67
ORR (ITT)	59.9% vs. 28.8% [OR and p value NR]	62.6% vs. 27.2% [OR 5 (95% CI 2.9-8.8)] p<0.001	75.8% vs. 74% CBR at 24 wks: 90.7% vs. 93.2%
ORR (HR + patients)	65.4% vs. 36.4	63.2% vs. 37.9% [OR 2.89 (95% CI 1.43-5.8)]	NR
ORR (TNBC)	54.7% vs. 21.2%	61.8% vs. 12.5% [OR 11.89 (95% CI 4.5-41.3)]	NR
ORR (Priorplatinum)	46.0% vs. 26.7%	50% vs. 24% [OR 3.16 (95% CI 0.88, 15.67)]	NR
ORR (No priorplatinum)	65.8% vs. 29.4%	65.2% vs. 28.1% [OR5.36 (95% CI 2.89, 9.89)]	NR
TTR	47 days vs. 45 days (p value NR)	2.6 mo vs. 1.7 mo (p value NR)	NR
DOR	6.2 mo vs. 7.1 mo. [HR NA]	5.4 mo vs. 3.1 mo [HR=0.43 (95% CI: 0.27-0.70)]	14.7 mo vs. 11.0 mo

Les inhibiteurs du PARP ont montré une grande efficacité avec une toxicité acceptable, ce qui fait de l'olaparib et du talazoparib de nouvelles normes de soins pour les patientes TNBC mutantes le BRCA . l'avantage de connaissance sur le rôle des inhibiteurs du PARP chez les patients TNBC de type sauvage de BRCA sont nécessaires et de nouvelles stratégies , y compris la combinaison avec la chimiothérapie conventionnelle et d'autres thérapie ciblée ainsi que les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire sont à l'étude .

L'iniparib :

L'iniparib a été évalué dans nombreux essais cliniques chez les patientes ayant des TNBC métastatiques, essai phase 2 portant sur l'association chimiothérapie - iniparib versus la chimiothérapie seule, les résultats ont montré une amélioration significative dans le taux de prestations cliniques (CBR) avec iniparib (55,7 % contre 33,9 %) ; en plus d'une prestation de survie : SSP de 3,6 à 5,9 mois (HR 0.59; $p=0.012$) et OS de 7,7 à 12,3 mois (HR 0.57; $p= 0.0014$) [158] .

Malheureusement ,l'essai de phase III avec l'iniparib n'a pas montré son point en termes de SPF et d'OS . ces résultats décevants ont été attribués au fait qu'iniparib n'avait pas l'activité PARP .

Veliparib

un autre inhibiteur du PARP a été évalué en milieu néoadjuvant en combinaison avec du carboplatine et a montré une amélioration de la pCR pour patients atteints de TNBC de 26% à 52%, mais il est difficile de distinguer le bénéfice du véliparib et le bénéfice du carboplatine [158] .

La SSP médiane chez les patients traités par véliparib associé au carboplatine/paclitaxel était de 14,5 mois par rapport à 12,6 mois chez patients recevant un placebo ou une chimiothérapie seule . la SG médiane était de 33,5 mois avec la véliparib/chimiothérapie comparativement à 28,2 mois avec le placebo/chimiothérapie. De plus, le veliparib a démontré un avantage durable par rapport au groupe témoin, 26 % des patients traités avec le veliparib demeurant en vie et sans progression à 3 ans, comparativement à seulement 11 % des patients ne recevant que de la chimiothérapie. [158]

4.6. Les anti-AR : les anti récepteurs androgéniques

Le Récepteur d'androgènes (AR) est exprimé dans les tissus normaux du sein et les tissus cancéreux du sein, mais les niveaux sont significativement différents dans les différents tissus du cancer du sein. L'expression de la RA est positive chez environ 10 à 15 % des patients de la TNBC [170].

Le sous-type LAR TNBC est défini comme AR positif [170].

Gucalp et al. ont effectué un traitement antiandrogénique sur des patients TNBC de sous-type LAR et ont constaté que ce groupe de patients pouvait bénéficier d'un traitement antiandrogénique [171]. Traina et al. ont obtenu un CBR de 25 % en utilisant de l'enzalutamide, un inhibiteur de la RA, pour traiter les patients TNBC AR-positifs [172]. En plus de l'expression de la RA, les lignes de sous-types de cellules LAR ont un taux élevé d'activation de mutations de PIK3CA et présentent une forte sensibilité aux inhibiteurs de PI3K [170].

Les données cliniques antérieures montrent que la combinaison de bicalutamide avec un inhibiteur PI3K produit un effet additif/synergique, en particulier dans les lignées cellulaires LAR. Par conséquent, on s'attend à ce que ce nouveau régime de RA ciblé soit davantage développé, mais il faut plus de soutien expérimental et le rôle de la RA dans la tumorigénèse de TNBC devrait être explorée plus avant [170].

4.7. Récepteur d'œstrogènes ER- α 36

Les cellules des TNBC, étant négatives pour l'ER, PR, et l'expression de HER 2, sont généralement considérées comme n'ayant pas de transduction intracellulaire du signal œstrogénique. Ils sont insensibles à l'hormonothérapie et manque de cibles thérapeutiques connues [170].

Wang et al. ont d'abord découvert, cloné et identifié un nouvel récepteur d'œstrogènes, ER- α 36, dont le poids moléculaire est 36 kDa. Cette ER nouvellement découverte est très différente de ER- α 66. Comparé à ER- α 66, ER- α 36 n'a pas les

domaines d'activateur transcriptionnel AF-1 et AF-2 mais conserve les domaines de liaison ADN et les domaines de certains ligands dimériques [173]. ER- α 36 est principalement exprimé dans le cytoplasme et la membrane cellulaire, et son expression peut être détectée dans les cellules de cancer du sein ER positif et ER négatif. Par conséquent, ER- α 36 est un ER exprimée par membrane qui peut rapidement induire une transduction de la signalisation des œstrogènes et des antiœstrogènes dans Cellules cancéreuses du sein ER-positives et ER-négatives [171]. Zhang et al. ont étudié les mécanismes de signalisation de ER- α 36 dans les lignées cellulaires TNBC (MDA-MB-231 et MDA-MB 436) et ont trouvé une boucle de rétroaction positive de l'EGFR et ER- α 36 dans TNBC, indiquant que ER- α 36 pourrait être un cible potentielle pour le traitement de la TNBC [174].

5. Immunothérapie

Contrairement au mélanome, au cancer du poumon et au cancer du rein, le cancer du sein a été considéré comme un cancer non immunogène pendant de longues décennies avec une faible infiltration de lymphocytes T. Cependant, contrairement aux autres sous-types de cancer du sein, le TNBC se caractérise par un infiltrat immunitaire tumoral plus élevé et un degré plus élevé de lymphocytes stromaux et d'infiltration tumorale (LTI) [175]. Plusieurs études ont montré que les TLR étaient associés à un meilleur pronostic et à une réponse plus élevée au traitement du cancer du sein, en particulier dans la TNBC [175].

De plus, d'autres études ont suggéré l'activation de points de contrôle immunologiques inhibiteurs (comme l'axe CTLA-4 et PD-1/PD-L1) dans les TNBCs avec une expression PD-L1 plus élevée en comparaison avec les sous-types luminaux. L'action inhibitrice de PD-1 lié à son ligand (PD-L1) supprime la réponse immunitaire dans les cellules cancéreuses. Par conséquent, la régulation de l'expression PD-L1

dans les cellules tumorales permet une évasion des cellules tumorales de la détection du système immunitaire, ce qui conduit par la suite à la progression de la tumeur [176].

L'expression PD-L1 inhibe les cellules immunitaires différentes dans le microenvironnement tumoral, y compris les cellules T, les cellules B, les cellules tueuses naturelles, les cellules dendritiques et les macrophages, ce qui suggère que l'expression PD-1 est un mécanisme de restriction de l'immunité, fournis par le système immunitaire inné et adaptatif. La PD-1 joue un rôle majeur dans la régulation négative de l'activité des lymphocytes T en bloquant les lymphocytes T et en modulant la réponse immunitaire [175].

Le PD-L1 était exprimé dans environ 20 % à 30 % de la TNBC et était corrélé avec des caractéristiques agressives, notamment un grade plus élevé et un taux de prolifération élevé. PD-1 interagit avec son ligand PD-L1, et cette interaction sur les lymphocytes T est un mécanisme majeur d'évasion immunitaire tumorale et conduit à la suppression de l'immunité antitumorale en exerçant une régulation négative sur les lymphocytes T, l'activité cytolytique et la production de cytokine. Par la suite, le blocage de ces cibles entraîne une augmentation de la réponse immunitaire antitumorale par le blocage des protéines régulatrices du système immunitaire [175]. Le CTLA4 joue également un rôle important dans la régulation des réponses immunitaires au début du processus d'activation des cellules T. Par conséquent, son inhibition par des anticorps monoclonaux bloque les entre les lymphocytes T et le récepteur via CD28 sur sa surface cellulaire. Ce blocage augmente le rapport des cellules T CD8⁺ aux cellules régulatrices Foxp3⁺ T. Favorise l'activité anti tumorale des cellules T CD8⁺ et bloque la fonction suppressive des cellules régulatrices T [175].

Ces résultats, mis ensemble, montrent que l'immunothérapie est une modalité prometteuse dans TNBC, et l'utilisation d'anti-PD-1/PD-L1 dans le traitement de TNBC doit recevoir beaucoup d'attention.

- **LES INHIBITEURS DE PD-1 :**

- **Pembrolizumab**

- ❖ **Pour les TNBC non métastatiques :**

Plus récemment, l'étude KEYNOTE-522 de la phase III a évalué l'ajout du pembrolizumab [178] à la chimiothérapie néoadjuvante pour les stades IIa à IIIb TNBC [175]. Les patients ont été randomisés 2 : 1 au pembrolizumab ou au placebo. Les deux bras ont été administrés avec 4 cycles de paclitaxel + carboplatine, puis avec 4 cycles de doxorubicine ou d'épirubicine + cyclophosphamide. En milieu adjuvant après une chirurgie curative, les patients ont reçu du pembrolizumab ou un placebo pendant neuf cycles ou jusqu'à une rechute ou une toxicité inacceptable. Les paramètres primaires étaient le taux de rémission complète pathologique (pCR) et la survie sans événement (EFS).

Lors de la première analyse intermédiaire, parmi les 602 premiers patients ayant subi une randomisation, le pourcentage de patients présentant une réponse pathologique complète était de 64,8 % (intervalle de confiance [IC] à 95 %, de 59,9 à 69,5) dans le groupe de chimiothérapie au pembrolizumab et de 51,2 % (IC à 95 %, de 44,1 à 58,3). Dans le groupe placebo-chimiothérapie (écart de traitement estimé, 13,6 points de pourcentage ; IC à 95 %, 5,4 à 21,8; P0,001). Après un suivi médian de 15,5 mois (intervalle de 2,7 à 25,0), 58 des 784 patients (7,4 %) du groupe de chimiothérapie au pembrolizumab et 46 des 390 patients (11,8 %) du groupe de chimiothérapie au placebo présentaient une progression de la maladie qui empêchait une intervention chirurgicale définitive, ont eu une récurrence locale ou éloignée ou une seconde tumeur primaire, ou sont morts de n'importe quelle cause (rapport de risque,

0,63; IC à 95 %, 0,43 à 0,93). Pour toutes les phases de traitement, l'incidence des événements indésirables liés au traitement de grade 3 ou supérieur était de 78,0 % dans le groupe de chimiothérapie au pembrolizumab et de 73,0 % dans le groupe de chimiothérapie placebo, y compris le décès chez 0,4 % (3 patients) et 0,3 % (1 patient), respectivement. [225]

❖ **Pour les TNBC métastatiques :**

Le pembrolizumab, un inhibiteur de la PD-1, a été évalué comme étant de la monothérapie chez des patients atteints de TNBC métastatique fortement prétraités [175]

L'essai global de phase III (KEYNOTE-355, NCT02819518) a évalué la combinaison du pembrolizumab avec la chimiothérapie par rapport au placebo avec la chimiothérapie chez des patients atteints de TNBC non traitée, localement récurrente et inopérable. Le pembrolizumab et la chimiothérapie ont nettement amélioré la SSP par rapport à la chimiothérapie seulement lorsque la CPS 10 est l'un des principaux objectifs. Malgré la limite pour un avantage statistiquement significatif de la combinaison chez les patients avec des tumeurs de CPS 1 n'a pas été respectée et des tests formels dans l'ITT n'ont pas été effectués, l'efficacité de pembrolizumab était plus élevée avec l'enrichissement de PD-L1. Le suivi du système d'exploitation est en cours, et aucune nouvelle préoccupation en matière de sécurité n'a été signalée [177].

- **Nivolumab.**

Le nivolumab a été évalué dans le cadre de plusieurs essais de phase I et II chez des patients TNBC. L'essai TONIC est un essai non comparatif randomisé adaptatif de phase II qui a évalué le nivolumab chez les patients atteints de TNBC métastatique après un traitement par induction, y compris le rayonnement, la doxorubicine à faible dose, le cyclophosphamide métronomique et le cisplatine [180]. Le taux de réponse

objectif (TRO) par RECIST v1.1 avec nivolumab pour l'ensemble de la cohorte était de 22 % et de 24 % pour i RECIST, qui comprenait 1 (2 %) CR et 11 (22 %) PR. De plus, une maladie stable (SD) de plus de 24 semaines a été atteinte chez 1 patient (2 %), ce qui a entraîné un taux de prestations cliniques de 26 % (CBR = CR + PR + SD > 24 semaines). La durée médiane de la réponse était de 9 mois (intervalle de confiance (IC) de 95 %, 5,5–NA) Les analyses préliminaires ont montré que le taux de réponse pouvait être plus élevé après le traitement par induction à la doxorubicine ou au cisplatine et que les patients présentant une infiltration leucocytaire plus élevée et un compte de lymphocytes T CD8 répondaient mieux au traitement [180].

- Les anti PD-L1
- Atézolizumab

L'atézolizumab est un anticorps monoclonal qui se lie sélectivement à PD-L1 sur les cellules immunitaires ou les cellules tumorales pour prévenir les interactions avec le récepteur PD-1 ou B7-1.

❖ Pour les TNBC non métastatique :

Dans le contexte néoadjuvant, une étude randomisée de phase III étudie l'efficacité et l'innocuité de l'atézolizumab en combinaison avec la chimiothérapie néoadjuvante à base d'anthracycline/nab-paclitaxel comparativement au placebo et à la chimiothérapie étude IMpassion 032 [183].

À la date limite des données (3 avril 2020), le suivi médian était de 20.6 mois (IQR 8 7–24 9) dans le groupe de l'atézolizumab plus chimiothérapie et de 19.8 mois (8 1–24 5) dans le groupe placebo plus chimiothérapie. La réponse pathologique complète a été documentée chez 95 (58 %, IC à 95 %, 50–65) patients du groupe atezolizumab plus chimiothérapie et chez 69 (41 %, 34–49) patients du groupe placebo plus chimiothérapie (écart de taux de 17 %, IC à 95 %, 6–27; p=0 0044 unilatéral [limite de signification de 0 0184]). Dans la population PD-L1 positive, la

réponse pathologique complète a été documentée chez 53 (69 %, IC à 95 %, 57–79) des 77 patients du groupe atezolizumab plus chimiothérapie comparativement à 37 (49 %, 38–61) des 75 patients du groupe placebo plus chimiothérapie (différence de taux de 20 %, IC de 95 % de 4 à 35; $p=0.021$ sur une face [limite de signification de 0.0184]). [228]

En conclusion : cette phase III a montrée Chez les patients atteints de TNBC au stade précoce, le traitement néoadjuvant à l'atézolizumab combiné à la chimiothérapie à base de nab-paclitaxel et d'anthracycline a amélioré de façon significative les taux de réponse pathologiques complets avec un profil d'innocuité acceptable. [228]

Un autre essai néoadjuvant de phase III étudie l'efficacité de l'atézolizumab chez les patients TNBC localement avancés qui suivent un traitement avec le nab-paclitaxel et le carboplatine. L'ajout de l'atézolizumab à la chimiothérapie néoadjuvante n'a pas amélioré les taux de réponse pathologique complète chez les personnes atteintes d'un cancer du sein triple négatif précoce et à risque élevé. Dans cet essai, l'expression PD-L1 a été corrélée avec la réponse complète de la pathologie [184].

❖ Pour les TNBC métastatiques :

Des résultats importants ont été présentés au cours de la phase III Procès Impassion 130 Cette étude a porté sur 902 patients atteints de TNBC métastatique naïve au traitement qui ont été affectés au hasard pour recevoir le nab-paclitaxel seul ou en combinaison avec l'atézolizumab. Cette combinaison a réduit de 20 % le risque de progression ou de décès dus à la maladie chez tous les patients et de 38 % dans le sous-groupe PD-L1, qui représentait 41 % de tous les patients [181].

Les résultats de la phase III PROCES IMPASSION 130 étaient : une survie sans progression médiane de 7,2 mois avec l'atézolizumab et le nab-paclitaxel, comparativement à 5,5 mois avec le placebo et le nab-paclitaxel (rapport de risque

pour la progression ou le décès, 0,80; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,69 à 0,92; P=0,002); chez les patients atteints de tumeurs PD-L1 positives, la survie sans progression médiane était de 7,5 mois et 5,0 mois, respectivement (rapport de risque, 0,62; IC à 95 %, 0,49 à 0,78; P0,001) ; la survie globale médiane était de 21,3 mois avec l'atézolizumab plus le nab-paclitaxel et de 17,6 mois avec le placebo plus le nab-paclitaxel (rapport de risque de décès, 0,84; IC à 95 %, 0,69 à 1,02; P=0,08); chez les patients atteints de tumeurs PD-L1 positives, la survie globale médiane était de 25,0 mois et 15,5 mois, respectivement (rapport de risque, 0,62; IC à 95 %, 0,45 à 0,86) [226].

Un autre essai de phase III consiste à évaluer l'atézolizumab en combinaison avec le paclitaxel par rapport au placebo avec le paclitaxel chez des patients présentant une TNBC localement avancée ou métastatique inopérable non traitée auparavant (NCT03125902) [182].

Sur 651 patients randomisés, 45 % avaient des TNBC métastatiques avec PD-L1+, 48 % étaient prétraités par les taxanes, 31 % présentaient des TNBC métastatiques de novo et 27 % présentaient des métastases hépatiques. Ajout d'atezo au PAC n'a pas amélioré la SPF ou la SG dans les populations PD-L1+ ou ITT (tableau). Résultats de la SPF dans les sous-groupes correspondaient aux résultats primaires. L'exposition au PAC n'a pas été compromise par l'ajout d'atezo. [227]

Tableau 26 : résultats de l'étude comparant atezo + PAC vs PAC seul [227]

	PD-L1+		ITT	
	Placebo + PAC (n=101)	Atezo + PAC (n=191)	Placebo + PAC (n=220)	Atezo + PAC (n=431)
Data cut-off: 15 Nov 2019				
PFS events, n (%)	64 (63)	115 (60)	155 (70)	283 (66)
Median PFS, months (95% CI)	5.7 (5.4–7.2)	6.0 (5.6–7.4)	5.6 (5.4–6.5)	5.7 (5.4–7.2)
PFS HR (95% CI)	0.82 (0.60–1.12)		0.86 (0.70–1.05)	
Stratified log-rank p-value	0.20		Not formally tested	
Best ORR, % (95% CI) ^a	55 (45–65)	63 (56–70)	47 (41–54)	54 (49–58)
Data cut-off: 19 Aug 2020				
Deaths, n (%)	38 (38)	82 (43)	97 (44)	207 (48)
Median OS, months (95% CI)	28.3 (19.1–NE)	22.1 (19.2–30.5)	22.8 (17.1–28.3)	19.2 (16.8–22.5)
OS HR (95% CI)	1.12 (0.76–1.65)		1.11 (0.87–1.42)	
2-year OS rate, % (95% CI)	51 (38–65)	49 (40–58)	45 (36–54)	42 (36–48)

– Avelumab.

Avelumab est un autre inhibiteur de PD-L1 en cours de développement clinique.

Avelumab est également en cours d'évaluation dans le cadre du procès A-BRAVE (NCT02926196). Il s'agit d'un essai randomisé de phase III évaluant le traitement adjuvant à l'avelumab chez 335 patients atteints de TNBC qui ont terminé un traitement curatif définitif [185].

– Durvalumab.

L'ajout du durvalumab à la chimiothérapie à base d'anthracycline/taxane a donné des résultats encourageants en tant que traitement néoadjuvant pour le début de la CMTN dans la phase II randomisée.

Étude Gepar-Nuevo [186]. Le paramètre primaire était le taux de pCR qui était de 53,4 % dans le groupe durvalumab par rapport à 44,2 % pour la chimiothérapie seule (groupe témoin), et les meilleurs taux de réponse ont été observés lorsque le durvalumab a été administré pour une période de deux semaines avant la chimiothérapie, ce qui a d'abord stimulé le système immunitaire. Une autre étude néoadjuvante de phase I/II (NCT02489448) portant sur le nab-paclitaxel hebdomadaire, suivie de la doxorubicine et du cyclophosphamide à dose dense et du durvalumab simultané aux stades I-III TNBC a montré que l'ajout de durvalumab est sans danger et que les taux de pCR semblent être plus élevés que ce à quoi on s'attend avec la chimiothérapie seule [187].

Tableau 27: Principales études sur les inhibiteurs du point de contrôle immunitaire dans le cancer du sein triple négatif.

Disease setting	Trial	Phase	Drug	Line	Number of patients	PD-L1 status	Endpoints
Advanced PD-L1+ TNBC	KEYNOTE-012, NCT01848834	Ib	Pembrolizumab	≥1	27	PD-L1 expression in stroma or ≥1% of tumor cells	ORR: 18.5% 6-month PFS: 24.4% mPFS: 1.9 months mOS: 11.2 months 24-month OS: 22%
Cohort A: advanced, previously treated, any PD-L1 TNBC	KEYNOTE-086, NCT02447003	II	Pembrolizumab	Cohort A: >1	Cohort A: 170	Cohort A: —	Cohort A: ORR: 5.3% mPFS: 2 months mOS: 8.9 months
Cohort B: advanced, untreated PD-L1+ TNBC				Cohort B: 1	Cohort B: 84	Cohort B: CPS ≥ 1 %	Cohort B: ORR: 21.4% mPFS: 2.1 months mOS: 18 months
Advanced TNBC unselected for PD-L1	ENHANCE-1, NCT02513472	Ib/II	Pembrolizumab+eribulin mesylate	≥1	82	—	ORR: 25.6% mPFS: 4.1 months mOS: NE
Metastatic, previously treated, PD-L1+ TNBC	KEYNOTE-119, NCT02555657	III	Pembrolizumab vs. chemotherapy	>1	622	CPS ≥ 1%	CPS ≥ 1%: mOS: 10.7 vs. 10.2 months (p = 0.073) CPS ≥ 10%: mOS: 12.7 vs. 11.6 months (p = 0.057)
Previously untreated, locally recurrent, inoperable TNBC	KEYNOTE-355, NCT02819518	III	Pembrolizumab+chemotherapy vs. placebo chemotherapy	1	847	—	CPS ≥ 10%: mPFS: 9.7 vs. 5.6 months (p = 0.0012) CPS ≥ 1%: mPFS: 7.6 vs. 5.6 months (p = 0.0014) ITT: mPFS: 7.5 vs. 5.6 months
Metastatic TNBC after induction treatment	TONIC, NCT02499367	II	Nivolumab	>3	N = 66 Cohort 1 (no induction): 12 Cohort 2 (radiotherapy): 12 Cohort 3 (cyclophosphamide): 12 Cohort 4 (cisplatin): 13 Cohort 5 (doxorubicin): 17	—	ORR: Overall: 20% Cohort 1: 17% Cohort 2: 8% Cohort 3: 8% Cohort 4: 23% Cohort 5: 35%
Advanced TNBC unselected for PD-L1	NCT01375842	I	Atezolizumab	≥1	115 1Line : 21 > 1Line : 94	—	ORR: 10% (1Line : 24% > 1Line : 6%, 12.7% in PD-L1+) mPFS: 1.4 months by RECIST, 1.9 by irRECIST mOS: 8.9 months (1Line : 17.6 months > 1Line : 7.3 months)

Disease setting	Trial	Phase	Drug	Line	Number of patients	PD-L1 status	Endpoints
Advanced, untreated TNBC unselected for PD-L1	IMpassion130, NCT02425891	III	Atezolizumab+nab-paclitaxel vs. placebo+nab-paclitaxel	1	902 (1:1)	PD-L1 ≥ 1%	ITT: mPFS: 7.2 vs. 5.5 months (p = 0.002) mOS: 21.3 vs. 17.6 months (p = 0.08) PD-L1 ≥ 1%: mPFS: 7.5 vs. 5 months (p < 0.001) mOS: 25 vs. 15.5 months
Metastatic TNBC unselected for PD-L1	JAVELIN, NCT01772004	I	Avelumab	>1	168 (58 TNBC)	—	ORR: 5.2% (PD-L1+: 22.2% vs. PD-L1-: 2.6%) mPFS: 1.5 months mOS: 9.2 months
Neoadjuvant TNBC	I-SPAY 2, NCT01042379	II	Pembrolizumab+paclitaxel vs. paclitaxel	—	250 randomized: 69 experimental arms (29 TNBC) and 181 control arms	—	pCR: 60% vs. 20%
Neoadjuvant TNBC	KEYNOTE-522, NCT03036488	III	Pembrolizumab+chemotherapy vs. placebo+chemotherapy	—	1174 randomized: 784 experimental arms and 390 control arms	—	pCR: 64.8% vs. 51.2% (p = 0.00055)
Neoadjuvant TNBC	GeparNuevo, NCT02685059	II	Durvalumab+nab-paclitaxel vs. placebo+nab-paclitaxel	—	174	—	pCR: 53.4% vs. 44.2%
Neoadjuvant TNBC	NeoTRIP, NCT02620280	III	Atezolizumab+carboplatin+nab-paclitaxel vs. carboplatin+nab-paclitaxel	—	280	—	pCR: 43.5% vs. 40.8% (p = 0.066)

PD-L1+: expression in stroma or ≥1% of tumor cells by immunohistochemistry; CPS: combined positive score; ORR: objective response rate; OS: overall survival; PD-L1: programmed death-ligand 1; PFS: progression-free survival; RECIST: response evaluation criteria in solid tumors; irRECIST: immune-related response evaluation criteria in solid tumors; TNBC: triple-negative breast cancer; NE: not estimable; ITT: intention to treat; pCR: pathologic complete response.

G. PRONOSTIC DU CANCER DU SEIN TRIPLE NEGATIF

Les TNBC ont un pronostic péjoratif par comparaison aux tumeurs hormonosensibles ou avec surexpression d'HER2 [24]. Les TNBC se déclarent chez des patientes plus jeunes, le plus souvent non ménopausées [31]. Lors du diagnostic, les TNBC 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].

1. Risque de récurrence locorégionale

La corrélation entre le statut TN et une augmentation du risque de récurrences locorégionales reste débattue. Cependant, même si certains auteurs tel qu'Haffty [188] ne constatent pas de majoration du risque de récurrences locorégionales mais bien un sur-risque d'évolution métastatique, un faisceau croissant de données cliniques évoque le contraire (étude réalisée sur 482 cancers du sein, dont 117 cancers du sein triple négatifs avec un suivi médian de 7,9 années). Tan et al. en 2008 [189], sur 245 cancers du sein TN et BL, ne retrouvent pas non plus d'impact sur la rechute locorégionale mais ne précisent pas le type de traitement local. Kyndi et al. [190] ont rapporté, sur une population de 1 000 patientes, un moins bon taux de contrôle locorégional après radiothérapie adjuvante, tant chez les tumeurs TN ($p = 0,002$) que les tumeurs RH-/HER2+ ($p = 0,0003$). Un résultat similaire était retrouvé chez 519 patientes dans l'étude de Solin et al. [191], avec des taux d'échec local à 8 ans de 8 % contre 4 % dans le reste de la population ($p = 0,041$). Il est intéressant de noter que dans l'étude de Voduc et al. [192], ce sur-risque semble concentré sur les BL alors

que les autres tumeurs TN ne présentaient pas d'augmentation du risque de récurrence locorégionale.

2. Risque de métastase à distance

Dans l'étude de cohorte de Toronto ayant étudié le devenir de 1 601 patientes atteintes d'un cancer du sein, 180 patientes étaient atteintes d'un cancer TN [24]. Comparativement aux autres sous-types tumoraux, elles présentaient un plus fort risque de récurrences métastatiques (HR 2,6 ; IC 2,0–4,5, $p < 0,0001$) et de décès (HR 3,2 ; IC 2,3–4,5, $p < 0,001$). En revanche, ce sur-risque était maximal dans les 5 premières années du suivi. Le groupe des TN présentait un pic de récurrences dans les 3 premières années, risque qui ensuite déclinait rapidement, alors que dans le reste de la population ce risque de récurrences, quoique plus faible, persistait dans le temps. Cette donnée est confirmée dans les études de Nofech-Mozes et d'Esserman [193, 194].

Ainsi, si on compare le taux de survie à 3 ans entre un groupe de tumeurs TN et un groupe de tumeurs non-TN, il est respectivement de 76,8 % versus 93,5 % ($p < 0,0001$), de même, si on compare des carcinomes BL et non-BL, le taux de survie à 3 ans est respectivement de 77,4 % versus 93,4 % ($p < 0,0001$) [49]. Comparativement aux autres sous-types tumoraux, les tumeurs TN donnent plus fréquemment des métastases viscérales, notamment hépatiques et cérébrales, peut-être moins de métastases osseuses (mais cette donnée n'est pas retrouvée dans l'étude de Dent [195]) et très peu de métastases séreuses [195–196]. Ici aussi, certaines modulations peuvent être faites si l'on considère les tumeurs BL comparativement aux autres tumeurs TN non-BL. Ainsi, Kennecke rapporte dans une série de 3 726 patientes que les tumeurs BL présentent un taux plus important de métastases cérébrales, pulmonaires et ganglionnaires, mais avec significativement moins de métastases

osseuses et hépatiques, alors que les tumeurs TN non-BL présentent un profil relativement similaire, mais avec des taux plus importants de métastases hépatiques [197]. Pour ce qui est du risque de développer des métastases cérébrales, il resterait inférieur à celui des tumeurs HER2+, mais cependant nettement plus élevé que celui des tumeurs RH+ [198]. Le pronostic des métastases cérébrales est plus sombre dans les cancers du sein TN que pour les autres tumeurs mammaires [199, 200]. Après cette période de 3 à 5 ans, le risque de rechute diminue rapidement et les rechutes à plus de 10 ans après le diagnostic initial sont exceptionnelles. Au final, les survivantes à long terme (au-delà de 10 ans) dans la population TN ou BL pourraient avoir une survie comparable à la population non-TN ou non-BL [49]. Il apparaît donc qu'en tant que groupe, les tumeurs TN et BL ont un pronostic péjoratif ; cependant, le pronostic devrait être évalué au sein des différents sous-types répondant à la définition de TNBC.

J. LES MARQUEURS PRONOSTIQUES ET PREDICTIFS

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, [49].

1.1. Age

L'étude de Zaki et al [59] a observé un taux de rechute locale et une survenue de métastases plus élevés chez les patientes

L'étude de Liedtke et al. [201] 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 de moins de 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.

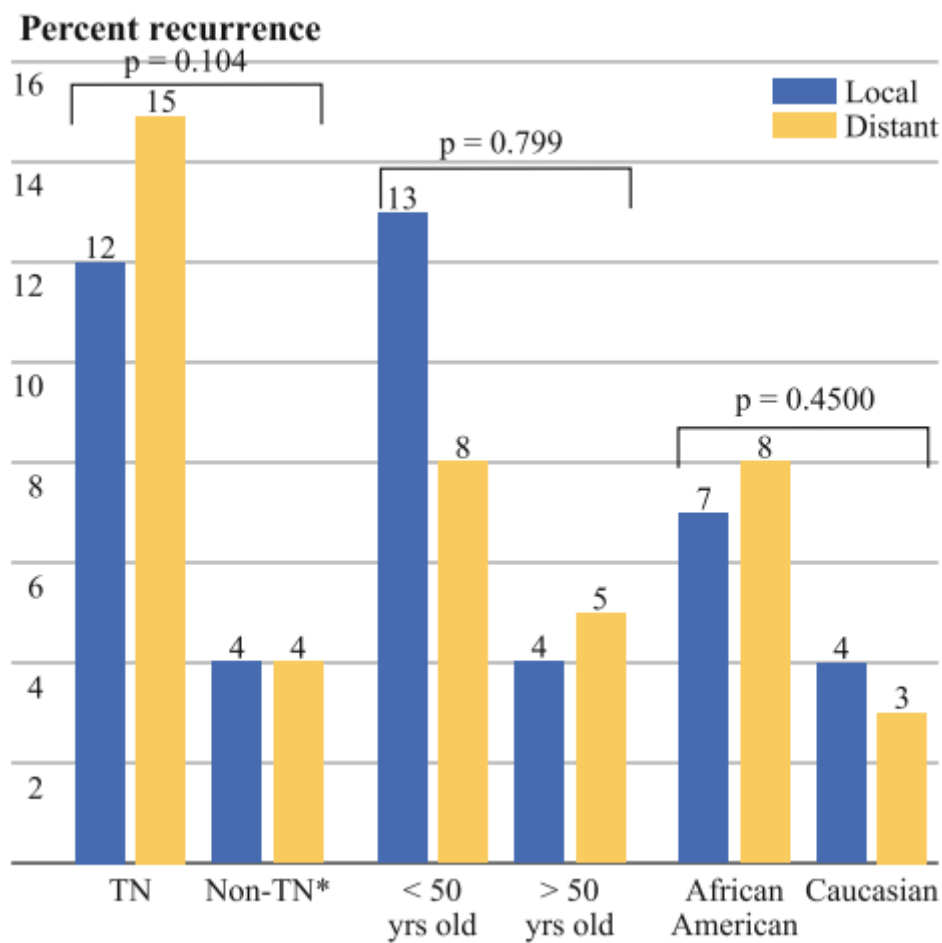


Figure 67 : Réurrence locale et à distance (%) selon le statut TN, l'âge et la race

[67]

Les barres oranges indiquent le pourcentage de récurrence locale; les barres bleues indiquent le pourcentage de récurrence à distance. Il n'y a pas eu de récurrence régionale [67]

Dans notre étude, et contrairement aux données de la littérature l'évolution du cancer était légèrement plus favorable pour les patientes âgées moins de 45 ans en comparaison avec les patientes dont l'âge est supérieur à 45 ans.

1.2. 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 [36, 59]. 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 et al [23] 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.

1.3. Le type histologique

Les TNBC forment un groupe hétérogène. L'étude histologique permet d'isoler des tumeurs triple négatives rares, mais à excellent pronostic : tumeur adénoïde cystique, tumeur apocrine, tumeur sécrétoire et tumeur médullaire [202–203]. 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. Ainsi les tumeurs de profil moléculaire apocrine définies en IHC par l'expression des récepteurs aux androgènes (RA) sont associées à une survie relativement meilleure parmi celles n'exprimant pas les RO [204]. Les cancers médullaires, quant à eux, sont souvent de type BL et partagent leur taux élevé de

mutation de p53 et certaines altérations génomiques ainsi que leur pronostic péjoratif [205]

Tableau 28 : Pronostic des sous-types histologiques des tumeurs triple négatives

[205]

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.

1.4. Grade SBR

Le grade SBR est un facteur pronostique primordial dans le cancer du sein triple négatif, selon zaky et al [67] . 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

1.5. Statut ganglionnaire

Concernant l'extension locorégionale, les carcinomes BL seraient plus souvent indemnes de métastases ganglionnaires que les autres sous-types tumoraux [91]. Contrairement aux carcinomes TN non BL, les tumeurs de phénotype BL auraient un risque de récurrences locales plus élevé que les cancers RO+ [192].

Hernand et al [23] 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 à 5 ans a été plus élevée chez les patientes N0 en comparaison avec les patientes N1, N2 et les patientes N3.

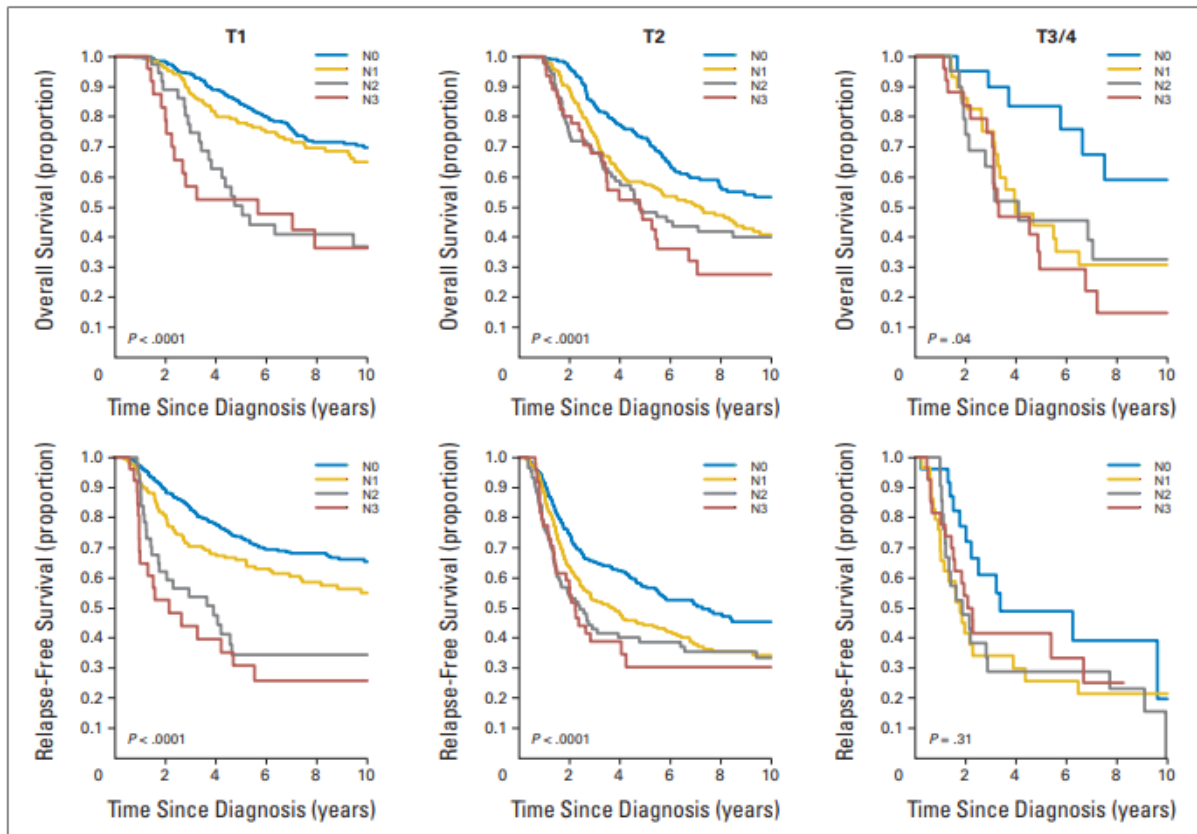


Figure 68 : la relation entre la taille tumorale, le statut ganglionnaire et le pronostic

[23]

Dans l'étude de line [206] les patientes avec envahissement ganglionnaire ont une survie global inferieur en comparaison aux patientes sans atteinte ganglionnaire.

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

1.6. Les embolies vasculaires :

la présence de l'invasion vasculaire a été associée à une détérioration de la survie globale [206]. 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 72% des cas présentant des embolies vasculaires.

1.7. Taux de Ki67

Une forte expression de Ki67 permettrait d'isoler un sous-groupe de plus mauvais pronostic [207]. Dans une étude sur 105 patientes atteintes d'une tumeur du sein TN et bénéficiant d'une chimiothérapie néoadjuvante, Keam et al. [207] 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 ($p = 0,005$, $p = 0,019$).

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

1.8. Profil moléculaire

Le groupe de tumeurs BL, a un pronostic particulièrement péjoratif [91]

L'expression des cytokératines 5/6 et du récepteur à l'EGF (HER1) en immunohistochimie, définissant le groupe de tumeurs BL, a un pronostic particulièrement péjoratif [83]. Les tumeurs BL sont le plus souvent plus volumineuses [23, 197, 200], de grade tumoral élevé (75– 100 % sont de grade 3) [53, 58, 59], 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 quelle que soit l'expression des RH. Carey et al. [31] 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-. Van de Rijn et al. [209] ont, eux, observé que l'expression des cytokératines CK 15 et/ou CK 5/6 était un facteur de mauvais pronostic indépendant de la taille

tumorale et du grade seulement pour les patientes N- mais pas pour les patientes N+, alors que pour Nielsen et al. [78], 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 TNBC [97 ;210]. L'association de mutations de BRCA1 et du phénotype BL est maintenant bien décrite [66]. Il a été suggéré que la présence d'une mutation BRCA1 serait un facteur de bon pronostic pour ces tumeurs [87] car pourvoyeuse d'une plus grande chimio-sensibilité.

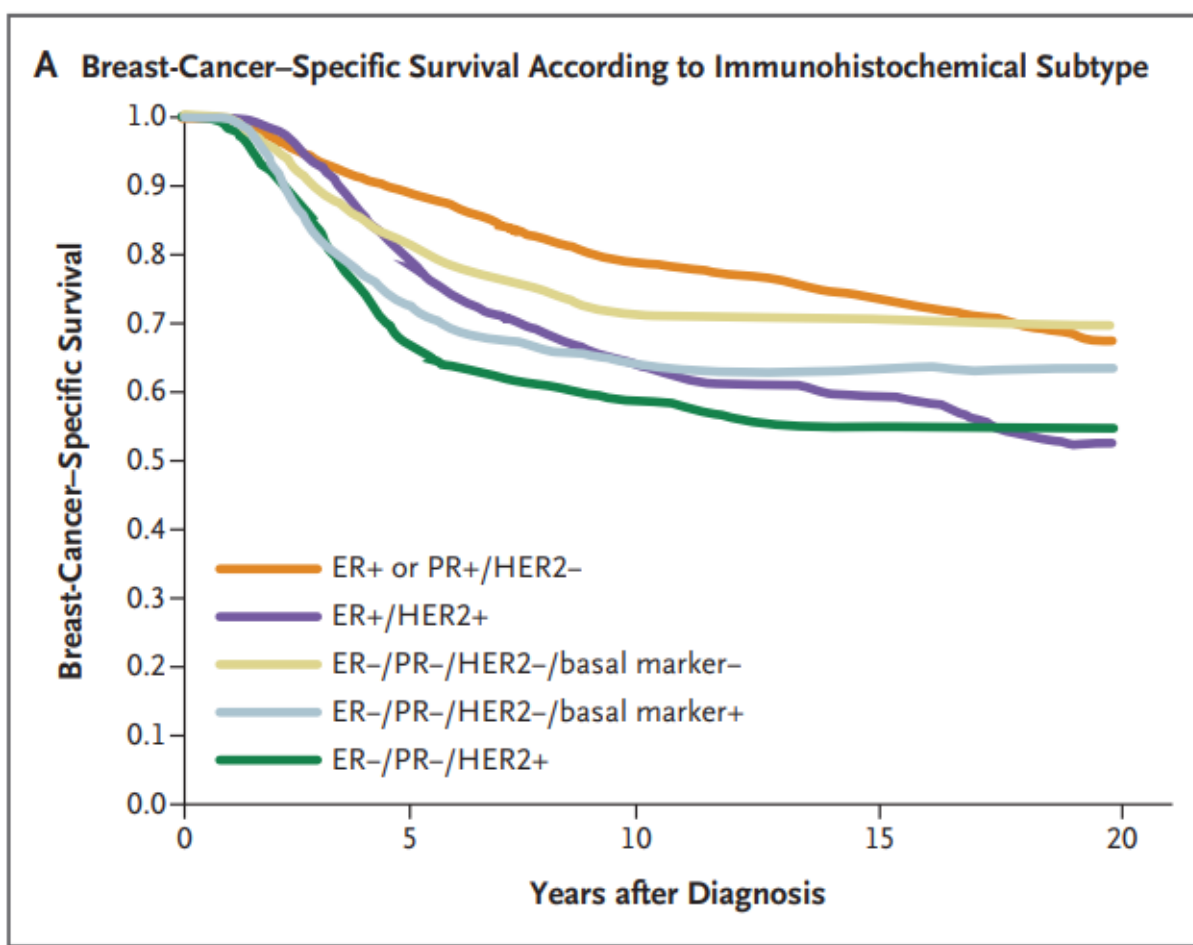


Figure 69 : L'évolution des différents sous type selon Foulks et all [211]

1.9. Réponse à la chimiothérapie néoadjuvante

En situation néoadjuvante, 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 [212 ;213].

Cependant, de nombreuses études ont montré que les TNBC avaient un taux de pCR plus élevé que les autres tumeurs du sein mais un pronostic plus sombre [207,214 ;215]. Dans l'étude de Liedtke et al. [215], sur 1 118 patientes, celles présentant un TNBC 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 ($p < 0,0001$), 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. La chimiothérapie conventionnelle est le traitement standard des TNBC. Dans la littérature, les taux de réponses complètes à la chimiothérapie néoadjuvante conventionnelle basée sur l'association

anthracycline/taxane varient entre 13 et 45 % [215]. 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. D'autres pistes, afin d'identifier des facteurs prédictifs potentiels, non limitées aux TNBC incluent la surexpression de la topoisomérase II cible des anthracyclines, ou l'analyse de l'augmentation de la sensibilité aux taxanes chez les patientes mutées p53.

2.1. Anomalies de la réparation de l'ADN

Les dysfonctions dans la réparation de l'ADN des TNBC 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. Le test Comète (Single Cell Gel Electrophoresis test) utilise une technique simple et sensible pour la détection des lésions de l'ADN au niveau de la cellule. La longueur de la queue de la comète sur le gel d'électrophorèse est proportionnelle au nombre et à la fréquence des cassures de l'ADN [216]. La technique standard permet d'identifier les cellules tumorales comportant de nombreuses cassures de l'ADN. Cette technique, couplée à des techniques d'hybridation in situ avec des sondes marquées, peut même donner des informations plus précises sur les types d'altérations de l'ADN et sur les processus de réparation de l'ADN mis en œuvre par la cellule [217].

2.2. 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 [218]. Une signature génétique (panel de gènes), identifiée chez des patientes avec une mutation familiale délétère du gène BRCA1, a été recherchée chez 12 patientes atteintes d'un TNBC sporadique localement avancé afin d'identifier les tumeurs présentant un dysfonctionnement de la voie BRCA1 et de rechercher une corrélation à la réponse aux anthracyclines. L'expression de la signature génétique BRCA1 était significativement associée à un taux plus élevé de réponses complètes à la chimiothérapie. Les données pour tenter de corréler le statut BRCA1 et la réponse aux taxanes sont encore limitées et controversées à l'heure actuelle [218].

2.3. Signatures génétiques :

On peut imaginer qu'un biomarqueur seul ne puisse être suffisant dans la prédiction d'une réponse à la chimiothérapie. Pour faire face à la diversité biologique des tumeurs, un panel de gènes prédictifs ou signature génétique peut être nécessaire. De façon intéressante, une étude comparant des taux de réponses à la chimiothérapie néoadjuvante a montré que, malgré l'équivalence de taux de pCR (réponse complète) entre les sous-groupes basal-like et « Her2-positif », il n'y avait aucun chevauchement entre les gènes associés à la pCR pour les deux groupes. Ceci suggère que les mécanismes sous-tendant la chimiosensibilité ne sont pas les mêmes pour les différents sous-groupes moléculaires de cancer du sein et qu'une signature génétique prédictive de la réponse à la chimiothérapie pourrait être un « sous-groupe » spécifique [80]. Des résultats prometteurs ont récemment été rapportés pour

l'utilisation d'une puce à ADN utilisant 50 gènes de cancers mammaires (PAM50) [219] qui, en plus d'identifier précisément le sous-type de cancers, participerait à la prédiction de réponses à la chimiothérapie (FAC/taxanes). Contrairement aux tumeurs hormonosensibles, la réponse immunitaire à la prolifération tumorale semble être un des mécanismes moléculaires intimement associés au pronostic dans les TNBC. Ainsi, certaines signatures génétiques de gènes liés à l'immunité ont été rapportées comme associées à un bon pronostic chez les patientes porteuses de tumeurs RH-négatives et triple négative [220]. De nouvelles thérapies ciblant les mécanismes de réponse immunitaire utilisant des signatures de gènes de l'immunité comme outils prédictifs pourraient améliorer le pronostic des patientes porteuses d'un TNBC.

2.4. Topo-isomérase II alpha

Une des principales cibles des anthracyclines, traitement adjuvant de référence des TNBC, 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 [221]. 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 chimio-sensible, 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.

H. LA SURVEILLANCE DES TNBC

L'intérêt et le mode de la surveillance des malades traitées constituent un problème non résolu en pathologie mammaire [229]. Selon BAKKALI [55], la surveillance intensive d'un cancer du sein ne permet pas toujours de détecter plus précocement les récurrences et surtout n'améliore pas la survie par rapport à une surveillance légère, car dans les 3/4 des cas, les récurrences sont découvertes par les patientes elles-mêmes[55]. Cette surveillance paraît surtout être intéressante pour le confort psychologique de la patiente [230].

1. Surveillance locorégionale

La plus utile car elle est susceptible d'améliorer la survie, elle repose essentiellement sur l'examen clinique et la mammographie[230] : La réalisation d'un examen clinique trois fois par an la première année et tous les six mois ensuite, cet examen porte sur les deux seins, la paroi thoracique et les aires ganglionnaires satellites. La pratique de l'auto examen, ce qui impose une éducation de la patiente, en cas d'anomalie, une consultation urgente s'impose. La réalisation de la première mammographie à six mois après la fin du traitement, elle est ensuite répétée tous les ans, elle doit concerner aussi le sein controlatéral vu la fréquence des cancers controlatéraux chez la femme jeune [55].

2. Surveillance générale

Elle vise à rechercher d'éventuels symptômes de métastases, plus de la moitié des métastases sont découvertes par l'examen clinique et l'interrogatoire [230].

Les examens paracliniques à réaliser en cas de symptômes [230]:

- Osseux : une scintigraphie osseuse
 - Pulmonaire : une radiographie du poumon
 - Hépatique : une échographie hépatique
 - Neurologique : une TDM cérébrale
- Quant aux marqueurs tumoraux, ils permettent de détecter précocement des métastases infra-cliniques, mais leur impact sur la survie n'est pas clairement démontré [231]. Pour BOUKERCHE [232] avec un suivi médian de 61 mois (14 à 116 mois), il a été observé 26 rechutes (63%), 3 récurrences locorégionales (12 %), 17 rechutes métastatiques (65 %), 4 atteintes contralatérales (15%), une récurrence locorégionale avec rechutes métastatique (6%) et une atteinte contralatérale avec rechute métastatique (4%). Les taux de survie à 5 ans sans récurrence locorégionale et sans rechute étaient respectivement de 88 %, 45 % et 73 %.

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.

RESUME

RESUME

INTRODUCTION

Le cancer du sein est une maladie hétérogène.

Le cancer du sein triple négatif se définit d'une part, par l'absence d'expression des facteurs hormonaux aux œstrogènes et aux progestérones et HER2, et d'autre part par son agressivité.

Actuellement le traitement du TNBC repose sur : la chimiothérapie cytotoxique conventionnelle qui est adoptée depuis plusieurs années, l'immunothérapie notamment L'ATEZOLIZUMAB pour les tumeurs qui expriment le PDL1, ainsi que les anti PARPS notamment OLAPARIB et TALAZOPARIB pour les patientes avec des TNBC ayant une mutation du gène BRCA1..

OBJECTIFS

Notre étude a comme objectif l'étude des caractéristiques épidémiocliniques, paracliniques, anatomo-pathologiques, thérapeutiques, évolutifs, facteurs pronostiques et prédictifs.

METHODES ET MATERIELS

Notre étude est une étude rétrospective menée au sein du service d'oncologie médicale au CHU Hassan 2 Fès du janvier 2012 au décembre 2018, ayant porté sur 380 cas de cancer du sein triple négatif tous stades confondus .

RESULTATS :

Le cancer du sein triple négatif représente 16.88 % de la totalité du cancer du sein.

- Sur le plan épidémioclinique :L'âge moyen dans notre étude est de 48.5 ans avec un écart type de 11.5 ans et des extrêmes de 23 ans et 84 ans. Dont 44.79 % sont toujours en période d'activité génitale.

Le nodule du sein était le motif de consultation le plus fréquent avec un taux de 78.68 %

- Sur le plan anatomopathologique : le carcinome canalaire infiltrant est le type le plus

prédominant représentant 86.78 % des cas avec une taille moyenne des tumeurs de 3.5 cm. Les grades histopronostique II et III représente chacun 30.97 % et 58.92 % des cas.

- Sur le plan thérapeutique :

Chez les patientes ayant un TNBC non métastatique un traitement conservateur était indiqué chez 20.63 % des cas vs 70 % ont subi une intervention chirurgicale radicale du type Patey et enfin 9.37 % des patientes n'ont subi aucun traitement chirurgical.

Chez les patientes ayant un TNBC métastatique d'emblée une chirurgie radicale type patey était indiquée chez 5 % des patientes après une RC a la chimiothérapie , alors que 11.66 % ont bénéficiée d'une mastectomie de propreté, 83.33 % des patientes n'avait pas l'indication chirurgicale .

Une chimiothérapie systémique adjuvante était administrée chez 70.55 % des patientes ayant un TNBC non métastatique alors que 29.44 % ont bénéficié d'une chimiothérapie néo adjuvante

Toutes les patientes ayant un TNBC métastatique d'emblée ont été mis sous chimiothérapie palliative.

Une radiothérapie adjuvante a été indiquée chez 72.5 % des TNBC non métastatiques

Une seule patiente avait l'indication de l'immunothérapie alors que 2 patientes avaient l'indication d'une thérapie ciblée

- Sur le plan évolutif :

Pour le cancer du sein triple négatif non métastatique : la survie globale a 5 ans était de 79 % alors que la survie sans récidence était de 59% a 5 ans .

135 patientes soit 42.18 % avaient un bon contrôle avec une durée médiane de suivi 8.2 ans 38 patientes soit 11.87 % ont été décédées , La récurrence locale a été marquée chez 2 patientes et 55 patientes soit 17.18 % ont présentées une rechute métastatique avec avec prédilection pour l'os (32.2 % des cas), poumons (24.3 % des cas), le cerveau (22.5 %). hépatique (13.2 % des cas) et 7.8 % cutanée.

Pour le cancer du sein triple négatif métastatique : la survie globale a 5 ans était de 31 % , la survie médiane sans progression était de 7 mois . l'évolution était marquée par 4 patientes soit 6.89 % avaient une réponse complète au traitement de première ligne, 8 patientes soit 13.8 % avaient présenté une réponse partielle au traitement de première ligne, 16 patientes soit 27.58 % ont présentées une stabilité de leur maladie. 26 patientes soit 42.88 % ont présentées une progression métastatique

CONCLUSION

Les cancers du sein triple négatif un sous groupe hétérogène de cancer du sein associé à un mauvais pronostic.

A l'heure actuelle, ils sont définie en immunohistochimie par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux et récepteurs de facteur de croissance HER2

En l'absence de ces marqueurs ou de signature moléculaire disponible en routine, capable de définir des sous groupes plus précis , les décisions thérapeutiques et notamment d'introduction d'une chimiothérapie conventionnelle, sont basée sur ce statut triple négatif alors même que seule une faible proportion des patientes atteintes du cancer du sein triple négatif ont une maladie chimio-sensible.

Abstract :

INTRODUCTION

Breast cancer is a heterogeneous disease.

Triple negative breast cancer is defined firstly by the absence of expression of the hormonal factor's estrogen and progesterone's and HER2, and secondarily by his aggressivity.

Currently the treatment of TNBC is based on: the conventional cytotoxic chemotherapy which has been adopted for several years, immunotherapy in particular ATEZOLIZUMAB for tumors which express PDL1, as well as anti PARPS in particular OLAPARIB and TALAZOPARIB for patients with TNBC having a mutation of the BRCA1 gene.

GOALS

Our study's goal is to study the epidemiological, paraclinical, anatomopathological, therapeutic, evolutionary, prognostic and predictive factors.

METHODS AND MATERIALS

Our study is a retrospective study carried out in the medical oncology department at CHU Hassan 2 Fez from January 2012 to December 2018, having posted on 380 cases of triple negative breast cancer of all stages.

RESULTS:

Triple negative breast cancer represents 16.88% of all breast cancers.

- On the epidemiological level: The middle age in our study is 48.5 years with a standard deviation of 11.5 years and extremes of 23 years and 84 years. Of which 44.79% are still in period of genital activity. Breast lump was the most frequent reason for consultation with a rate of 78.68%

On the anatomopathological level: invasive ductal carcinoma is the most common type predominant representing 86.78% of cases with an middle size of tumor of 3.5 cm. Histopronostic grades II and III each represent 30.97% and 58.92% of cases.

On the therapeutic level:

- In patients with non-metastatic TNBC, conservative surgery was indicated in 20.63% of cases vs. 70% underwent radical surgery of the Patey type and finally 9.37% of patients did not undergo any surgical treatment.
- In patients with metastatic TNBC , radical surgery patey-type was indicated in 5% of patients with complete response to chemotherapy, while 11.66% received a clean mastectomy, 83.33% of patients had not the surgical indication.
- An adjuvant treatment was administered in 70.55% of patients with non-metastatic TNBC while 29% received a neoadjuvant chemotherapy
- All patients with metastatic TNBC received a palliative chemotherapy .
- Adjuvant radiotherapy was indicated in 72.5% of non-metastatic TNBCs.
- Only one patient had the indication for immunotherapy while 2 patients had the indication for targeted therapy

On an evolutionary level:

- For non-metastatic triple negative breast cancer: overall 5-year survival was 79% while recurrence-free survival was 59% at 5 years.
- 135 patients or 42.18% had good control with a median duration of follow-up 8.2 years 38 patients or 11.87% were deceased, Local recurrence was marked in 2 patients and 55 patients or 17.18% presented a metastatic relapse with predilection for bone (32.2% of cases), lungs (24.3% of cases), brain (22.5%), hepatic (13.2% of cases) and 7.8% cutaneous.
- For metastatic triple negative breast cancer: 5-year overall survival was 31%, median progression-free survival was 7 months. the evolution was marked by

4 patients or 6.89% had a complete response to the first-line treatment, 8 patients or 13.8% had presented a partial response to the first-line treatment, 16 patients or 27.58% presented a stability of their disease. 26 patients or 42.88% presented with metastatic progression

CONCLUSION

Triple negative breast cancers a heterogeneous subgroup of breast cancer associated with a poor prognosis.

Currently, they are defined in immun histochemistry by the absence of expression of hormone receptors and HER2 growth factor receptors

In the absence of these markers or of a molecular signature available routinely, capable of defining more precise subgroups, the therapeutic decisions and in particular the introduction of conventional chemotherapy, are based on this triple negative status even though only one low proportion of triple negative breast cancer patients have chemosensitive disease.

ملخص :

المقدمة:

سرطان الثدي هو مرض غير متجانس. يُعرّف سرطان الثدي السلبي الثلاثي من جهة بغياب التعبير عن العوامل الهرمونية الإستروجين والبروجسترون و مستقبلات عامل النمو HER2 ، ومن جهة أخرى بعدوانيته. يعتمد علاج سرطان الثدي السلبي الثلاثي حالياً على: العلاج الكيميائي التقليدي السام للخلايا والذي تم اعتماده لعدة سنوات ، والعلاج المناعي على وجه الخصوص اطرليزومب للأورام التي تعبر عن PDL1 ، وكذلك مضادات PARPS على وجه الخصوص اولباغيب و طلزوباغيب للمرضى الذين يعانون من سرطان الثدي السلبي الثلاثي الذين لديهم طفرة في الجين BRCA1 .

الأهداف:

تهدف دراستنا إلى دراسة العوامل الوبائية ، والتشريح المرضي ، والعلاجية ، والتطورية ، والتنبؤية. الطرق والمواد دراستنا عبارة عن دراسة بأثر رجعي تم إجراؤها في قسم الأورام الطبية المستشفى الجامعي الحسن الثاني بمدينة فاس من يناير 2012 إلى ديسمبر 2018 ، تم جمع 380 حالة من حالات سرطان الثدي الثلاثي السلبي في جميع المراحل.

النتائج:

- يمثل سرطان الثدي السلبي الثلاثي 16.88% من جميع أنواع سرطان الثدي.
 - على المستوى الوبائي: متوسط العمر في دراستنا 48.5 سنة بانحراف معياري 11.5 سنة و أقصى 23 سنة و 84 سنة. 44.79% منهم ما زالوا في فترة نشاط تناسلي.
 - تكتل الثدي كان السبب الأكثر شيوعاً للاستشارة بنسبة 78.68%.
 - من وجهة نظر علم التشريح المرضي: سرطان الأفتنية الغازية هو النوع الأكثر شيوعاً
 - سائد يمثل 86.78% من الحالات بمتوسط حجم الورم 3.5 سم. يمثل كل من الصفوف النسيجية الثانية والثالثة 30.97% و 58.92% من الحالات.
 - على الصعيد العلاجي:
- في المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي السلبي الثلاثي غير النقلي ، تمت الإشارة إلى العلاج المحافظ في 20.63% من الحالات مقابل 70% خضعوا لعملية جراحية جذرية من نوع باتي وأخيراً 9.37% من المرضى لم يخضعوا لأي علاج جراحي. في المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي السلبي الثلاثي النقلي من البداية ، تمت الإشارة إلى الجراحة الجذرية من نوع باتي في 5% من المرضى بعد استجابة كاملة لعلاج الكيميائي ، في حين خضع 11.66% لاستئصال الثدي النظيف ، و 83.33% من المرضى لم يكن لديهم أي إشارة جراحية.

تم إعطاء العلاج الكيميائي الجهازي المساعد في 70.55 % من المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي السلبي الثلاثي غير النقيلي بينما تلقى 29.44 % العلاج الكيميائي المساعد الجديد

تم وضع جميع المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي السلبي الثلاثي النقيلي الأولي على العلاج الكيميائي الملطف. تمت الإشارة إلى العلاج الإشعاعي المساعد في 72.5 % من من سرطان الثدي السلبي الثلاثي غير النقيلي. كان لدى مريض واحد فقط إشارة إلى العلاج المناعي بينما كان لدى مريضين إشارة إلى العلاج الموجه

○ على المستوى التطوري:

بالنسبة لسرطان الثدي السلبي الثلاثي غير النقيلي: كان معدل البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات 79% بينما البقاء على قيد الحياة بدون تكرار كان 59% عند 5 سنوات.

135 مريضاً أو 42.18% لديهم سيطرة جيدة مع متوسط مدة المتابعة 8.2 سنوات 38 مريضاً أو 11.87% ماتوا ، تم تحديد تكرار موضعي في مريضين و 55 مريضاً أو 17.18% أظهروا انتكاساً نقلياً مع ميل للعظام (32.2%) من الحالات) ، الرنتين (24.3%) ، الدماغ (22.5%). الكبدية (13.2% من الحالات) و 7.8% جلدية.

بالنسبة لسرطان الثدي السلبي الثلاثي النقيلي: كان معدل البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات 31 % ، وكان متوسط البقاء على قيد الحياة بدون تقدم 7 أشهر. كان التطور ملحوظاً من قبل 4 مرضى أو 6.89 % لديهم استجابة كاملة لعلاج الخط الأول ، 8 مرضى أو 13.8 % قدموا استجابة جزئية لعلاج الخط الأول ، 16 مريضاً أو 27.58 % قدموا استقراراً لمرضهم. 26 مريضاً أو 42.88 % قدموا مع تطور النقيلي

خلاصة:

سرطانات الثدي الثلاثية السلبية هي مجموعة فرعية غير متجانسة من سرطان الثدي مرتبطة بسوء التشخيص. حالياً ، يتم تعريفها في كيمياء الأنسجة المناعية من خلال عدم وجود تعبير عن مستقبلات الهرمونات ومستقبلات عامل

النمو HER2

في حالة عدم وجود هذه العلامات أو وجود بصمة جزيئية متاحة بشكل روتيني ، قادرة على تحديد مجموعات فرعية أكثر دقة ، تستند القرارات العلاجية ، ولا سيما إدخال العلاج الكيميائي التقليدي ، إلى هذه الحالة السلبية الثلاثية على الرغم من وجود نسبة صغيرة واحدة فقط من المرضى الذين يعانون من ثلاثة أضعاف. سرطان الثدي السلبي لديه مرض حساس كيميائي.

REFERENCES

- [1] – GLOBOCAN 2018
- [2]– GLOBOCAN 2020
- [3] Millikan RC, Newman B, Tse CK, Moorman PG, Conway K, Smith L V., et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;109(1):123–39.
- [4] V. Diéras , P. Tresca , C. Le Tourneau , A.V. Salomon , J.Y. Pierga : Triple negative breast cancers : La Lettre du Cancérologue • Vol. XIX – n° 6 – juin 2010
- [5] Ahmadaye Ibrahim Khalil, Karima Bendahhou, Houriya Mestaghanmi, Rachid Saile, Abdellatif Benider *Pan Afr Med J.* 2016; 25: 74. French. Publication en ligne 2016 oct. DOI : 10.11604/pamj.2016.25.74.9966
- [6] S. ZILBERMAN *, M. BALLESTER, C. BEZU, E. DARAÏ, R. ROUZIER Paris Tumeurs triple négatives du sein : facteurs pronostiques et prédictifs Hôpital Tenon – APHP – Service de gynécologie–obstétrique – Cancer Est – GRC–UPMC 6 –Université Pierre et Marie Curie Paris VI–4 rue de la Chine – 75020 Paris
- [7] 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.
- [8] Imane Bouallagui. Le cancer du sein triple négatif, une prise en charge spécialisée et pluridisciplinaire : ou comment définir le rôle central de l'onco-sénologue pour une prise en charge optimale. *Sciences du Vivant [q-bio]*. 2017. hal-01932333
- [9] – Yin et al. *Breast Cancer Research* (2020) 22:61 : Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress
- [10] – J S Reis-Filho : Triple negative tumours: a critical review : *Histopathology* 2008, 52, 108–118

- [11] – T. Derkaoui^{1*}, J. Bakkach¹, M. Mansouri^{1,2}, 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
- [12]– Ibrahim Khalil A.1*, Bendahhou k.2, Saile R.3, Mestaghanmi H.1, Benider A.4 : Laboratoire de Physiopathologie et Génétique Moléculaire. Faculté des Sciences Ben M'Sik, Université Hassan II Casablanca–Maroc : Cancer du sein triple négatif chez la femme jeune : Profil épidémiocliniques, histologiques et thérapeutiques au Maroc
- [13]– Y. Akasbi, S. Bennis, F. Abbass, K. Znati, K. Amrani Joutei, 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
- [14] – G. Rais^{1*}, 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
- [15]– 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
- [16]– Sihem Darouich, Olfa El Amine El Hadj, Ilhem Betaieb, Aida Goucha, Tarek Dhiab, Khaled Rahal, Amor Gamoudi, Ahmed El may : Cancer du sein triple négatif: Etude clinico-épidémiologique et histopronostique de 90 cas : La Tunisie Médicale – 2017 ; Vol 95 (n°01) : 37–44
- [17] – 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

- [18]– Fatma Khinaifis Al–thoubaity : Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study : *Annals of Medicine and Surgery* 49 (2020) 44–48
- [19]– Barrios CH, Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, et al. ESO–ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2) *. 2014;23.
- [20]– Casablanca G. REGISTRE. 2016;
- [21] P. Freres , J. Collignon , C. Gennigens : Le cancer du sein triple négatif : *Rev .Med. Liege* 2010; 65 : 3 : 120–126
- [22]– Ahmadaye Ibrahim Khalil1,&, Karima Bendahhou2, Houriya Mestaghanmi1, Rachid Saile3, Abdellatif Benider4 : Breast cancer in Morocco: phenotypic profile of tumors : 1Laboratoire de Physiopathologie et Génétique Moléculaire, Faculté des Sciences Ben M’Sik, Université Hassan II, Casablanca, Maroc, Pan African Medical Journal – ISSN: 1937– 8688 (www.panafrican-med journal.com) Published in partnership with the African Field Epidemiology Network (AFENET). (www.afenet.net)
- [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] Mcpherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer — epidemiology , risk factors , and genetics *Risk factors for breast cancer*. 2000;321(September).
- [26] Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations

- Detected in Case Series Unselected for Family History : A Combined Analysis of 22 Studies. 2003;1117-30.
- [27] Courtillot C, Touraine P. Attitude pratique devant une famille à haut risque de cancer du sein et / ou de l'ovaire : le point de vue de l'endocrinologue
Management of families at high risk for hereditary breast - ovarian cancers : The endocrinologist's point of view. 2008;69:193-200.
- [28]- Khalil AAI. Antécédent familial et âge de survenue du cancer du sein chez les patientes triples-négatives ou non triples-négatives prises en charge au centre Mohammed VI pour le traitement des cancers colorectaux chez une population marocaine . Rev d'Epidémiologie Santé Publique. 2016;64:S150.
- [29]- Passildas Jahanmohan. Les cancers du sein agressifs : conséquences de la ménopause chimio-induite chez les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein non métastatique et facteurs pronostiques de la rechute du cancer du sein triple négatif. Médecine humaine et pathologie. Université Clermont Auvergne, 2019. Français. NNT : 2019CLFAS003. tel-02292709
- [30]- V. Weymuller et AL : Influence of hormonal factors on triple-negative breast cancer prognosis : Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie 47 (2019) 471-477
- [31]- Carey, L.A., et al., *Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study*. JAMA, 2006. 295(21): p. 2492-502.
- [32] -KARIMI F. Attitude thérapeutique devant le cancer du sein localement avancé non inflammatoire. Thèse de médecine 203. Casablanca 1998.
- [33] -TAJEDDINE F. Place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés. Thèse de médecine 17. Marrakech 2009.

- [34] – Dolle JM, Daling JR, White E, et al. Risk factors for triple-negative breast cancer in women under the age of 45 years. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(4):1157-66.
- [35]– Ma H, Wang Y, Sullivan Halley J, et al. Use four biomarkers to evaluate the risk of breast cancer subtypes in the women's contraceptive and reproductive experiences study. *Cancer Res* 2010;70(2):575-87.
- [36] – Collaborative group on hormonal risk factors in breast cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50,302 women with breast cancer and 96,973 without the disease. *Lancet* 2002;12:1059-69.
- [37] – Barnard ME, et al. Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. *Biochim Biophys Acta* 2015;1856:73-85.
- [38] – Xing P, Li J, Jin F. A case-control study of reproductive factors associated with subtypes of breast cancer in Northern China. *Med Oncol* 2010;27(3):926-31.
- [39] – Barnard ME, et al. Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. *Biochim Biophys Acta* 2015;1856:73-85.
- [40] – Phipps AI, Malone KE, Porter PL, et al. Reproductive and hormonal risk factors for postmenopausal luminal, HER2- overexpressing and triple-negative breast cancer. *Cancer* 2008;113(7):1521-6.
- [41] – Trivers KF, Lund MJ, Porter PL, et al. The epidemiology of triple-negative breast cancer including race. *Cancer Causes Control* 2009;20(7):1071-82.
- [42] – Ma H, Wang Y, Sullivan Halley J, et al. Use four biomarkers to evaluate the risk of breast cancer subtypes in the women's contraceptive and reproductive experiences study. *Cancer Res* 2010;70(2):575-87
- [43] – Phipps AI, Chlebowski RT, Prentice R, et al. Reproductive history and oral contraceptive use in relation to risk of triple-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(6):470-7.

- [44] – Turkoz FP, Solak M, Petekkaya I, et al. Association between common risk factors and molecular subtypes in breast cancer patients. *Breast* 2013;22:344– 50.
- [45]– INCa. 2016. Antécédents familiaux – Facteurs de risque | Institut National Du Cancer. Available from <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Antecedents-familiaux> [accessed 10 June 2018].
- [46]– INCa. 2018. INCA – Les cancers en France. Available from https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/ [accessed 7 January 2019].
- [47]– Vos JR, Hsu L, Brohet RM, et al. Bias correction methods explain much of the variation seen in breast cancer risks of BRCA1 / 2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2015;33:2553–62
- [48]– Drs VERONICA AEDO LOPEZ , ATHINA STRAVODIMOU , SHEILA UNGER , LUCIEN PEREY et KHALIL ZAMAN : Mutations de BRCA1 / 2 : d’Angelina Jolie à la thérapie : *Rev Med Suisse* 2016 ; 12 : 973–7
- [49]– 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.
- [50]– 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.
- [51] –LAAMOURI B. Les cancers du sein localement avancés (T4b) : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et pronostiques. Thèse en médecine. Université de Tunis El Manar 2011.
- [52]– KARIMI F. Attitude thérapeutique devant le cancer du sein localement avancé non inflammatoire. Thèse de médecine 203. Casablanca 1998.

- [53]- TAJEDDINE F. Place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés. Thèse de médecine 17. Marrakech 2009.
- [54]- OUAYA et AL : Thèse : traitement chirurgical du cancer du sein : au CHU Mohammed VI Marrakech 2018
- [55]- Bakkali H, Marchal C, Lesur-Schwander A, Verhaeghe J-L. Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins. *Cancer/Radiothérapie* 2003;7:153-159.
- [56]- Livre cancer du sein : du diagnostic au suivi : France , page 6
- [57]- Chan A, Pintilie M, Vallis K, Girourd C, Goss P. Breast cancer in women \leq 35 years: review of 1002 cases from a single institution. *Ann. Oncol.* 2000;11:1255-1262.
- [58]- Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ. The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. *The breast* 2004;13:297-306.
- [59] - Mintzer D, Glassburn J, Mason BA, Sataloff D. Breast cancer in the very young patient: a multidisciplinary case presentation. *The Oncologist* 2002;7:547-554.
- [60]- M. Boisserie-Lacroix et al : les aspects radiologiques des cancers des seins triple négatif : a propos de 73 cas : <https://www.em-consulte.com/article/699673/aspects-radiologiques-des-cancers-du-sein-triple-n>: *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* 93(3):196-203
- [61]- 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
- [62]- 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.
- [63]- Y. Kojima, R. In and H. Tsunoda Radiologic Features of Triple Negative Breast Cancer *Mammography – Recent Advances* 2008: 400-416

- [64]– Taourel P, Thomassin I, Tardivon A. Indications actualisées de l'IRM du sein: synthèse du référentiel édité par The European Society of Breast Cancer Specialist (EUSOMA). *Imag. Femme* 2011;21:154–159.
- [65]– 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
- [66] BERRADA et AL : thèse : étude comparative du cancer du sein localement avancé inflammatoire et non inflammatoire : centre d'oncologie médicale : CHU hassane II (2015)
- [67]– Zaky 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 Surg Oncol* 2011;18:2858–65.
- [68] – D. Frolik, R. Caduff And Z. Varga, Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: its cell kinetics, expression of oncogenes and tumour suppressor genes compared with invasive ductal carcinomas and classical infiltrating lobular carcinomas, *Histopathology* 39(5) (2001), 503–513.
- [69] – Gerdes J, Li L, Schlueter C et al. Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation-associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67. *Am J Pathol* 1991; 138:867–873
- [70] – Bridger JM, Kill IR, Lichter Pand et al. Association of pKi-67 with satellite DNA of the human genome in early G1 cells. *Chromosome Res* 1998; 6:13–24.
- [71] – MacCallum DE, Hall PA. The biochemical character
- [72]– Imane Bouallagui. Le cancer du sein triple négatif, une prise en charge spécialisée et pluridisciplinaire : ou comment définir le rôle central de l'oncologue pour une prise en charge optimale. *Sciences du Vivant [q-bio]*. 2017. hal-01932333

- [73]– pereiraH,PinderSE,Sibbering DM. Pathological prognostic factors in breast cancer: should you be a typer or a grader? A comparative study of two histopathological prognostic features in operable breast carcinoma. *histopathology* 1995;27:219–26
- [74]– –Franca Podoa,*, Lutgarde M.C. Buydensb, HadassaDeganic, Riet Hilhorstd, Edda Klippe, Ingrid S. Gribbestadf, Sabine Van Huffelg, Hanneke W.M. van Laarhovenh, Jan Lutsig, Daniel Monleoni, Geert J. Postmab, Nicole Schneiderhan–Marraj, Filippo Santoroa, Hans Woutersb, Hege G. Russnesk,l, Therese Sørliem, Elda Tagliabuen,Anne–LiseBørresen–Dalek for the FEMME Consortium Triple–negative breast cancer: Present challenges and new perspectives 2010) 209 e2 2 9
- [75]– Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000;406:747–52.
- [76] – 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.
- [77]– 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.
- [78]– Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, CheangM, Karaca G, Hu Z, Hernandez–BoussardT,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.
- [79]– 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.
- [80]– 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 .everineGuiuLahaye. Facteurs pronostiques et prédictifs

- [81]– 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.
- [82] –S .everine Guiu tanejaLahaye. Facteurs pronostiques et prédictifs dans le cancer du sein intransant. *Cancer*. Université de FrancheComt_e, 2015. Français. < NNT : 2015BESA3012 >.
- [83]– Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 118–45.
- [84]– Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer
- [85]– Shah SP, Roth A, Goya R, et al. The clonal and mutational evolution spectrum of primary triple-negative breast cancers. *Nature* 2012 ; 486 : 395–9.
- [86]– Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001 ; 98 : 10869–74.
- [87]– Gonzalez–Angulo AM, Timms KM, Liu S, et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2011 ; 17 : 1082–9.
- [88]– Lim E, Vaillant F, Wu D, et al. Aberrant luminal progenitors as the candidate target population for basal tumor development in BRCA1 mutation carriers. *Nat Med* 2009 ; 15 : 907–13.

- [89]– 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(7):2750–67.
- [90]– Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal–like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004 ; 10 : 5367–74
- [91]– Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, et al. Basal–like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triplenegative phenotype. *Clin Cancer Res* 2008 ; 14 : 1368–76.
- [92]– Reis–Filho JS, Tutt AN.— Triple negative tumours : a critical review. *Histopathology*, 2008, 52, 108–118.
- [93]– Rakha EA, Reis–Filho JS, Ellis IO.— Basal–like breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol*, 2008, 26, 2568–2581.
- [94]– Rakha EA, El Sayed ME, Green AR, et al.— Prognostic markers in triple–negative breast cancer. *Cancer*, 2007, 109, 25–32.
- [95]– Penault–Llorca F.— Classification moléculaire des cancers du sein. Implications pratiques. Compte–rendu d cours supérieur francophone de Cancérologie Saint–Paul–de–Vence. [abstract]. *Cours supérieur francophone de Cancérologie*. 2007, 289–295.
- [96]– Manié, E., et al., High frequency of TP53 mutation in BRCA1 and sporadic basal–like carcinomas but not in BRCA1 luminal breast tumors. *Cancer research*, 2009. 69(2): p. 663–671.
- [97]– Marty, B., et al., Frequent PTEN genomic alterations and activated phosphatidylinositol 3–kinase pathway in basal–like breast cancer cells. *Breast Cancer Research*, 2008. 10(6): p. R101.

- [98]– Bergamaschi, A., et al., Distinct patterns of DNA copy number alteration are associated with different clinicopathological features and gene-expression subtypes of breast cancer. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 2006. 45(11): p. 1033–1040.
- [99]– Prat, A., et al., Phenotypic and molecular characterization of the claudinlow intrinsic subtype of breast cancer. *Breast cancer research*, 2010. 12(5): p. R68.
- [100]– Prat, A. and C.M. Perou, Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Molecular oncology*, 2011. 5(1): p. 5–23.
- [101]– Raudrant, D., F. GOLFIER, and P. Unger, Le traitement des carcinomes in situ du sein. *Revue française de gynécologie et d'obstétrique*, 1990. 85(2): p. 91–96.
- [102]– smc, manuel de cancerologie. 2017.
- [103]– Krag, D.N., Anderson, S.J., Julian, T.B., Brown, A.M., Harlow, S.P., Costantino, J.P., Ashikaga, T., Weaver, D.L., Mamounas, E.P., Jalovec, L.M., Frazier, T.G., Noyes, R.D., Robidoux, A., Scarth, H.M., and Wolmark, N. 2010. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 11(10): 927–933. doi:10.1016/S1470-2045(10)70207-2.
- [104]– Giuliano, A.E., Hunt, K.K., Ballman, K.V., Beitsch, P.D., Whitworth, P.W., Blumencranz, P.W., Leitch, A.M., Saha, S., McCall, L.M., and Morrow, M. 2011. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 305(6): 569–575. doi:10.1001/jama.2011.90.
- [105]– Chevallier, B., Roche, H., Olivier, J.P., Chollet, P., and Hurteloup, P. 1993. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy

- (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am. J. Clin. Oncol.* 16(3): 223-228.
- [106]- Sataloff, D.M., Mason, B.A., Prestipino, A.J., Seinige, U.L., Lieber, C.P., and Baloch, Z. 1995. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J. Am. Coll. Surg.* 180(3): 297-306.
- [107]- Abrial, C., Bouchet-Mishellany, F., Raelfils, I., Cayre, A., Curé, H., Chollet, P., and PenaultLlorca, F. 2006. Place de l'anatomopathologie dans l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante : marqueurs pronostiques et prédictifs. L'exemple du cancer du sein. *Bull. Cancer (Paris)* 93(7): 663-668.
- [108]- Symmans, W.F., Peintinger, F., Hatzis, C., Rajan, R., Kuerer, H., Valero, V., Assad, L., Poniecka, A., Hennessy, B., Green, M., Buzdar, A.U., Singletary, S.E., Hortobagyi, G.N., and Pusztai, L. 2007. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 25(28): 4414-4422. doi:10.1200/JCO.2007.10.6823.
- [109]- Chollet, P., Abrial, C., Durando, X., Thivat, E., Tacca, O., Mouret-Reynier, M.-A., Leheurteur, M., Kwiatkowski, F., Dauplat, J., Penault-Llorca, F., and Penault-Llorca, F. 2008. A new prognostic classification after primary chemotherapy for breast cancer: residual disease in breast and nodes (RDBN). *Cancer J. Sudbury Mass* 14(2): 128- 132. doi:10.1097/PPO.0b013e31816bdea2.
- [110]- Freedman GM, Anderson PR, LiT, Nicolaou N. Local-Regional Recurrence of Triple Negative Breast Cancer after Breast-Conserving Surgery and Radiation. *Cancer* 2009;115:946-951
- [111]- Classe, J. M., Sentilhes, L., Jaffré, I., Mezzadri, M., Lefebvre-Lacoeuille, C., Dejode, M., ... & Descamps, P. (2010). Chirurgie des cancers invasifs du sein (à l'exception de la reconstruction mammaire). *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 39(8), F43-F62.

- [112]– Alfred Fitoussi, Benoît Couturaud, Emmanuel Delay, Laurent Lantier. Chirurgie du cancer du sein Traitement conservateur, oncoplastie et reconstruction. Elsevier Masson SAS. 2011.
- [113]– A.BARKAT Epidémiologie du cancer du sein en Algérie , 7ème congrès SAERM 14–15/03/09 ALGER 18.
- [114]– Ahmed SB, Aloulou S, Bibi M, Landolsi A, Nouria M, Fatma LB, et al. Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes: analyse d'une série hospitalière de 729 patientes. Santé Publique 2002;14:231–241.
- [115]– Togo, A., Traore, A., Traore, C., Dembele, B. T., Kante, L., Diakite, I., ... & Diallo, G. (2010). Cancer du sein dans deux centres hospitaliers de Bamako (Mali): aspects diagnostiques et thérapeutiques. Journal africain du cancer/African Journal of Cancer, 2(2), 88–91.
- [116]– Engbang JPN, Essome H, Koh VM, Simo G, Essam JDS, Mouelle AS, et al. Cancer du sein au Cameroun, profil histo-épidémiologique: à propos de 3044 cas. Pan Afr. Med. J. 2015;21.
- [117]– Cubasch, H., Joffe, M., Ruff, P., Dietz, D., Rosenbaum, E., Murugan, N., ... & Jacobson, J. S. (2017). Breast conservation surgery versus total mastectomy among women with localized breast cancer in Soweto, South Africa. PloS one, 12(8), e0182125.
- [118]– Akbari ME, Sayad S, Sayad S, Khayamzadeh M, Shojaee L, Shormeji Z, et al. Breast Cancer Status in Iran: Statistical Analysis of 3010 Cases between 1998 and 2014. Int. J. Breast Cancer 2017;2017.
- [119]– Nelson MC, Norton HJ, Greene FL. Breast conservation therapy versus mastectomy in the community-based setting: can this rate be used as a benchmark for cancer care? Surg. Oncol. Clin. N. Am. 2011;20:427–437.

- [120]– Nzeangung, B. A., Biwole, M. E., Kadia, B. M., Bechem, N. N., Dimala, C. A., & Sone, A. M. (2018). Evolutionary aspects of non-metastatic breast cancer after primary treatment in a subSaharan African setting: a 16-year retrospective review at the Douala general hospital, Cameroon. *BMC cancer*, 18(1), 32.
- [121]– Clere, N. (2016). Les traitements du cancer du sein. *Actualités Pharmaceutiques*, 55(558), 20–25
- [122]– Association of Breast Surgery at Baso 2009. (2009). Surgical guidelines for the management of breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology*, 35, S1–S22.
- [123]– Schwartz, G. F., Veronesi, U., Clough, K. B., Dixon, J. M., Fentiman, I. S., HeywangKöbrunner, S. H., ... & Mendelson, E. B. (2006). Consensus conference on breast conservation. *Journal of the American College of Surgeons*, 203(2), 198–207.
- [124]– 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 Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008;26:2373– 8.
- [125]– 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.zakyadkins
- [126]– Adkins FC, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, Hernandez-Aya LF, et al. Triple-negative breast cancer is not a contraindication for breast conservation
- [127]– Makhoul, I. (2018). Therapeutic strategies for breast cancer. In *The Breast (Fifth Edition)* (pp. 315–330).
- [128]– Dawood S. Triple-negative breast cancer: epidemiology and management options. *Drugs* 2010;70:2247–2258.

- [129]– Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J, Deschênes 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* 2011;29:2852–2858.
- [130]– Hennequin C, Barillot I, Azria D, Belkacémi Y, Bollet M, Chauvet B, et al. Radiothérapie du cancer du sein. *Cancer/Radiothérapie* 2016;20:S139–S146.chen
- [131]– Ismail–Khan R, Bui MM. A review of triple–negative breast cancer. *Cancer Control* 2010;17:173–176.
- [132]– Berrada N, Delalogue S, André F. Treatment of triple–negative metastatic breast cancer: toward individualized targeted treatments or chemosensitization? *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 7:vii30–vii35.
- [133]– Amos KD, Adamo B, Anders CK. Triple–negative breast cancer: an update on neoadjuvant clinical trials. *Int J Breast Cancer* 2012;2012:385978.
- [134]– Cardoso F, Senkus–Konefka E, Fallowfield L, Costa A, Castiglione M, ESMO Guidelines Working Group . Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow–up. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v15–v19
- [135]– Gluz O, Liedtke C, Gottschalk N, Pusztai L, Nitz U, Harbeck N. Triple–negative breast cancer--current status and future directions. *Ann Oncol* 2009;20:1913–1927
- [136]– Slamon D, Mackey J, Robert N, Crown J, Martin M, Eiremann W, et al. Role of anthracycline–based therapy in the adjuvant treatment of breast cancer: efficacy analyses determined by molecular subtypes of the disease. *Breast Cancer Res Treat* 2007;106:Abstr 13.

- [137]– Gennari A, Sormani MP, Pronzato P, Puntoni M, Colozza M, Pfeffer U, et al. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:14–20.
- [138]– Quinn JE, Kennedy RD, Mullan PB, Gilmore PM, Carty M, Johnston PG, et al. BRCA1 functions as a differential modulator of chemotherapy-induced apoptosis. *Cancer Res* 2003;63:6221–6228.
- [139]– Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol* 2007;8:235–244.
- [140]– Geisler S, Lonning PE, Aas T, Johnsen H, Fluge O, Haugen DF, et al. Influence of TP53 gene alterations and c-erbB-2 expression on the response to treatment with doxorubicin in locally advanced breast cancer. *Cancer Research* 2001;61:2505–2512
- [141]– Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer* 2008; 113:2638–2645
- [142]– Kassam F, Enright K, Dent R, Dranitsaris G, Myers J, Flynn C, et al. Survival outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: implications for clinical practice and trial design. *Clin Breast Cancer* 2009;9:29–33.
- [143]– Verma S, Provencher L, Dent R. Emerging trends in treatment of TNBC. *Curr Oncol* 2011;18:180–190.
- [144]– Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:976–983.

- [145]– Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, Wolff AC, Sledge GW Jr, Wood WC, Davidson NEN *Engl J Med*. 2008 Apr 17; 358(16):1663–71.
- [146]– Harris LN, Broadwater G, Lin NU, Miron A, Schnitt SJ, Cowan D, et al. Molecular subtypes of breast cancer in relation to paclitaxel response and outcomes in women with metastatic disease: results from CALGB 9342. *Breast Cancer Res* 2006;8:R66.
- [147]– Rottenberg S, Nygren AO, Pajic M, van Leeuwen FW, van der Heijden I, van de Wetering K, et al. Selective induction of chemotherapy resistance of mammary tumors in a conditional mouse model for hereditary breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:12117–12122.
- [148]– Hugh J, Hanson J, Cheang MCU, Nielsen TO, Perou CM, Dumontet C, et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node–positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol* 2009;27:1168–1176
- [149]– Muss HB, Berry DA, Cirrincione CT, Theodoulou M, Mauer AM, Kornblith AB, et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early–stage breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:2055–2065.
- [150]– Joensuu H, Kellokumpu–Lehtinen PL, Huovinen R, Jukkola–Vuorinen A, Tanner M, et al. Abstract S4–1: FinXX Final 5–Year Analysis: Results of the Randomised, Open–Label, Phase III Trial in Medium–to–High Risk Early Breast Cancer. *Cancer Res* 2010;70:S4–1.
- [151]– Classe J–M, Sentilhes L, Jaffré I, Mezzadri M, Lefebvre–Lacoeuille C, Dejode M, et al. Surveillance d’une femme traitée pour cancer du sein. *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* 2010;39:F85–F88.
- [152]– NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) : BREAST CANCER : version 2.2021 – march 12 ;2021

- [153]– Gonçalves A. Chimiothérapie néo–adjuvante des cancers du sein HER2–positifs et triple–négatifs. *Bull. Cancer (Paris)* 2016;103:S76–S89.
- [154]– Rugo HS, Roche H, Thomas E, Blackwell K, Chung H, Lerzo G, et al. Ixabepilone plus capecitabine vs capecitabine in patients with triple negative tumors: a pooled analysis of patients from two large phase III clinical studies. *Cancer Res* 2009;69:Abstract nr 3057.
- [155]– Anders CK, Carey LA. Biology, metastatic patterns and treatment of patients with triple–negative breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2009;9:S73–S81.
- [156]– Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, Coleman R, Duchateau L, Calvert AH, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first–line chemotherapy in metastatic breast cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:3114–3121.
- [157]– Nielsen TO, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal–like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004;10(16): 5367–74
- [158] – Livasy CA, et al. Phenotypic evaluation of the basal–like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol.* 2006;19(2):264–71
- [159] – Carey LA, et al. TBCRC 001: randomized phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in stage IV triple–negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2615–23
- [160]– Cho SY. Identification of ERBB pathway–activated cells in triple–negative breast cancer. *Genomics Inform.* 2019;17(1):e3.
- [161]– Lehmann BD, et al. Identification of human triple–negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* 2011;121(7):2750–67

- [162]– Wasserman EJ, Tan AR.— Evolving Strategies for the Treatment of «TripleNegative» Breast Cancer. *Am SocClinOncol*, 2008,120–126.
- [163]– Stockmans G, Deraedt K, Wildiers H, Moerman P, Paridaens R.— Triple-negative breast cancer. *CurrOpinOncol*, 2008, 20, 614–620
- [164]– 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.
- [165]– 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.
- [166] – Karima Oualla, Lamiae Nouiakh, Otmane Zouiten and Mohamed Ismaili, et al. “The Role of PARP Inhibitors in the Treatment of Triple Negative Breast Cancer.” *J Cancer Sci Ther*. 12 (2020). DOI: 10.37421/ jcst.2020.12.636
- [167]– Ashworth A. A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA doublestrand break repair. *J ClinOncol* 2008;26(22):3785–90.
- [168]– Miller K, Wang M, Gralow J, et al.— Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 2007, 357, 2666–2676
- [169]– Hennessy BT, Gonzalez–Angulo AM, Stemke–Hale K, et al. Characterization of a naturally occurring breast cancer subset enriched in epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell characteristics. *Cancer Res* 2009 ; 69 : 4116–24.
- [170]– Li Yin^{1,2,3}, Jiang–Jie Duan^{1,2,3}, Xiu–Wu Bian^{2,3} and Shi–cang Yu^{1,2,3*} : Triple–negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress : Yin et al. *Breast Cancer Research* (2020) 22:61 <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01296-5>

- [171]– Gucalp A, et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor–positive, estrogen receptor–negative metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19(19):5505–12.
- [172]– Traina TA, et al. Enzalutamide for the treatment of androgen receptor–expressing triple–negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36(9):884–90.
- [173]– Wang Z, et al. Identification, cloning, and expression of human estrogen receptor–alpha36, a novel variant of human estrogen receptor–alpha66. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;336(4):1023–7
- [174]– Zhang XT, et al. A positive feedback loop of ER–alpha36/EGFR promotes malignant growth of ER–negative breast cancer cells. *Oncogene.* 2011;30(7): 770–80.
- [175]– Karima Oualla, Loay Kassem, Lamiae Nouiakh, Lamiae Amaadour, Zineb Benbrahim, Samia Arifi, Nawfel Mellas, "Immunotherapeutic Approaches in Triple–Negative Breast Cancer: State of the Art and Future Perspectives", *International Journal of Breast Cancer*, vol. 2020, Article ID 8209173, 9 pages, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8209173>
- [176]– E. A. Mittendorf, A. V. Philips, F. Meric–Bernstam et al., "PDL1 expression in triple negative breast cancer," *Cancer Immunology Research*, vol. 2, no. 4, pp. 361–37
- [177]– J. Cortes, D. W. Cescon, H. S. Rugo et al., "KEYNOTE–355: randomized, double–blind, phase III study of pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple–negative breast cancer," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 38, 15_Supplement, p. 1000, 2020.
- [178]– J. Cortés, O. Lipatov, S. Im et al., "KEYNOTE–119: phase 3 study of pembrolizumab versus single–agent chemotherapy for metastatic triple–

- negative breast cancer,” *Annals of Oncology*, vol. 30, Supplement_5, pp. v851–v934, 2019.
- [179]– K. Mrleen, L. Voorwerk, H. Horlings et al., “Adaptive phase II randomized trial of nivolumab after induction treatment in triple negative breast cancer (TONIC trial): Final response data stage I and first translational data,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 36, Supplement_15, pp. 1012–1012, 2018.
- [180]– P. Schmid, S. Adams, H. S. Rugo et al., “Atezolizumab and nab–paclitaxel in advanced triple–negative breast cancer,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 379, no. 22, pp. 2108– 2121, 2018.
- [181]– P. Schmid, S. Adams, H. S. Rugo et al., “Atezolizumab and nab–paclitaxel in advanced triple–negative breast cancer,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 379, no. 22, pp. 2108– 2121, 2018.
- [182]– “Atezolizumab and paclitaxel versus placebo and paclitaxel in participants with previously untreated locally advanced or metastatic triple negative breast cancer (TNBC) (IMpassion131),” *Clinical* <http://Trials.gov>. Identifier:NCT03125902
- [183]– “Atezolizumab and chemotherapy compared with placebo and chemotherapy in the neoadjuvant setting in participants with early stage triple negative breast cancer (IMpassion031),” *Clinical* <http://Trials.gov>. Identifier:NCT031
- [184]– L. Gianni, C. Huang, D. Egle et al., Pathologic complete response to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple–negative, early high–risk and locally advanced breast cancer. Neo TRIPaPDL1 Michelangelo randomized study, 2019 San Antonio Breast Cancer Symposium, 2019, Abstract GS3–04
- [185]– “Adjuvant treatment for high–risk triple negative breast cancer patients with the anti–PD–1 antibody avelumab (A–BRAVE),” *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT02926196.
- [186]– S. Loibl, M. Untch, N. Burchardi et al., “A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane–based

- neoadjuvant therapy in early triplenegative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study,” *Annals of Oncology*, vol. 30, no. 8, pp. 1279–1288, 2019.
- [187]– R. M. Chabanon, M. Pedrero, C. Lefebvre, A. Marabelle, J. C. Soria, and S. Postel-Vinay, “Mutational landscape and sensitivity to immune checkpoint blockers,” *Clinical Cancer Research*, vol. 22, no. 17, pp. 4309–4321, 2016.
- [188]– Haffty BG, Yang Q, Reiss M, Kearney T, Higgins SA, Weidhaas J, Harris L, Hait W, Toppmeyer D. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5652–5657.
- [189]– Tan DS, Marchio C, Jones RL, Savage K, Smith IE, Dowsett M, Reis-Filho JS. Triple negative breast cancer: molecular profiling and prognostic impact in adjuvant anthracyclinetreated patients. *Breast Cancer Research and Treatment* 2008;111(1):27–44.
- [190]– Kyndi M, Sorensen FB, Knudsen H, Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008;26(9):1419–1426.
- [191] – Solin LJ, Hwang WT, Vapiwala N. Outcome after breast conservation treatment with radiation for women with triple-negative early-stage invasive breast carcinoma. *Clinical Breast Cancer* 2009;9(2):96–100.
- [192] – Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1684– 1691
- [193]– 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
- [194]– Esserman LJ, Moore DH, Tsing PJ, Chu PW, Yau C, Ozanne E, Chung RE, Tandon VJ, Park JW, Baehner FL et al. Biologic markers determine both the risk and the timing of recurrence in breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2011;129(2):607–616.
- [195]– Dent R, Hanna WM, Trudeau M, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Pattern of metastatic spread in triple–negative breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2009;115(2):423–428
- [196]– Sihto H, Lundin J, Lundin M, Lehtimäki T, Ristimäki A, Holli K, Sillanpää L, Kataja V, Turpeenniemi–Hujanen T, Isola J et al. Breast cancer biological subtypes and protein expression predict for the preferential distant metastasis sites: a nationwide cohort study. *Breast Cancer Research* 2011;13(5):R87.
- [197]– Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, Nielsen TO, Gelmon K. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3271–3277
- [198]– Heitz F, Rochon J, Harter P, Lueck HJ, Fisseler–Eckhoff A, Barinoff J, Traut A, LorenzSalehi F, du Bois A. Cerebral metastases in metastatic breast cancer: disease–specific risk factors and survival. *Ann Oncol* 2011;22(7):1571– 1581
- [199] Anders CK, Deal AM, Miller CR, Khorram C, Meng H, Burrows E, Livasy C, Fritchie K, Ewend MG, Perou CM et al. The prognostic contribution of clinical breast cancer subtype, age, and race among patients with breast cancer brain metastases. *Cancer* 2011;117(8):1602–1611.
- [200] Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple–negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer* 2008;113(10):2638–2645

- [201]– 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 Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008;26: 1275–81.
- [202]– Azoulay S, Lae M, Freneaux P, Merle S, Al Ghuzlan A, Chnecker C, Rosty C, Klijanienko J, Sigal-Zafrani B, Salmon R et al. KIT is highly expressed in adenoid cystic carcinoma of the breast, a basal-like carcinoma associated with a favorable outcome. *Mod Pathol* 2005;18(12):1623–1631.
- [203]– Orlando L, Renne G, Rocca A, Curigliano G, Colleoni M, Severi G, Peruzzotti G, Cinieri S, Viale G, Sanna G et al. Are all highgrade breast cancers with no steroid receptor hormone expression alike? The special case of the medullary phenotype. *Ann Oncol* 2005;16(7):1094–1099.
- [204]– Agoff SN, Swanson PE, Linden H, Hawes SE, Lawton TJ. Androgen receptor expression in estrogen receptor-negative breast cancer. Immunohistochemical, clinical, and prognostic associations. *American Journal of Clinical Pathology* 2003;120(5):725–731.
- [205]– 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.
- [206]– – 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
- [207] – 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.
- [208]– 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.
- [209] –Van de Rijn M, Perou CM, Tibshirani R, Haas P, Kallioniemi O, Kononen J, Torhorst J, Sauter G, Zuber M, Kochli OR et al. Expression of cytokeratins 17 and 5 identifies a group of breast carcinomas with poor clinical outcome. *The American Journal of Pathology* 2002;161(6):1991-1996
- [210]– 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.
- [211]– Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *The New England Journal of Medicine* 2010;363(20):1938-1948.
- [212]– 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.
- [213]–] 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
- [214]– 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.
- [215]– Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, Andre F, Tordai A, Mejia JA, Symmans WF, GonzalezAngulo AM, Hennesy B, Green M et al. Response to neoadjuvant

- therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(8):1275-1281.
- [216]- Collins AR, Oscoz AA, Brunborg G, Gaivao I, Giovannelli L, Kruszewski M, Smith CC, Stetina R. The comet assay: topical issues. *Mutagenesis* 2008;23(3):143-151.
- [217]- Langie SA, Knaapen AM, Brauers KJ, van Berlo D, van Schooten FJ, Godschalk RW. Development and validation of a modified comet assay to phenotypically assess nucleotide excision repair. *Mutagenesis* 2006;21(2):153-158
- [218]- -S. ZILBERMAN *, M. BALLESTER, C. BEZU, E. DARAÏ, R. ROUZIER ParisTumeurs triple négatives du sein : facteurs pronostiques et prédictifsHôpital Tenon - APHP - Service de gynécologie-obstétrique - CancerEst - GRC-UPMC 6 - Université Pierre et Marie Curie Paris VI-4 rue de la Chine - 75020 Paris
- [219]- Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T, Davies S, Fauron C, He X, Hu Z et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1160-1167.
- [220]- Desmedt C, Haibe-Kains B, Wirapati P, Buyse M, Larsimont D, Bontempi G, Delorenzi M, Piccart M, Sotiriou C. Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. *Clin Cancer Res* 2008;14(16):5158-5165.
- [221]- Camp RL, Chung GG, Rimm DL. Automated subcellular localization and quantification of protein expression in tissue microarrays. *Nature Medicine* 2002;8(11):1323-1327.
- [222]- CREATE-X a role for capecitabine in early-stage breast cancer: an analysis of available data : Jo Anne Zujewski, Lawrence Rubinstein *NPJ Breast Cancer*. 2017; 3: 27. Published online 2017 Jul 20. doi: 10.1038/s41523-017-0029-3 ; PMID: PMC5519731

- [223]– Miles D, Chan A, Romieu G, et al. Final overall survival (OS) results from the randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III AVADO study of bevacizumab (BV) plus docetaxel (D) compared with placebo (PL) plus D for the first-line treatment of locally recurrent (LR) or metastatic breast cancer (mBC). San Antonio breast cancer symposium ; 2009. 2009; Abstract 41.
- [224]– (2021) Sacituzumab Govitecan in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 385:3.
- [225]– Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer *N Engl J Med* 2020; 382:810–821 DOI: 10.1056/NEJMoa1910549
- [226]– Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer
- [227]– Miles DW, Gligorov J, André F, Cameron D, Schneeweiss A, Barrios CH, et al. LBA15 Primary results from IMpassion131, a double-blind placebo-controlled randomised phase III trial of first-line paclitaxel (PAC) ± atezolizumab (atezo) for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *Annals of Oncology*. 2020;31:S1147–S8.
- [228]– Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, Koehler A, Sohn J, Iwata H, Telli ML, Ferrario C, Punie K, Penault-Llorca F, Patel S, Duc AN, Liste-Hermoso M, Maiya V, Molinero L, Chui SY, Harbeck N. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Oct 10;396(10257):1090–1100. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31953-X. Epub 2020 Sep 20. PMID: 32966830.
- [229]– BOBIN, J.-Y. and P. Romestaing, Traitement locorégional du cancer du sein: chirurgie et radiothérapie: *Cancer du sein. La Revue du praticien*, 1998. 48(1): p. 53–59.
- [230]– Lansac, J. and A. Diouf, Surveillance d'une femme traitée pour cancer du sein: *Cancer du sein. La Revue du praticien*, 1998. 48(1): p. 71–76.

- [231]– Sainsbury, R., THE BIOLOGY OF BREAST-CANCER IN THE UNDER 40S. PATHOLOGIE BIOLOGIE, 1991. 39(9): p. 839–839.
- [232]– Boukerche, A., et al., Le cancer du sein chez la jeune femme dans l'Ouest algérien: à propos de 41 cas. Cancer/Radiothérapie, 2008. 12(6–7): p. 713–71
- [233]– Cardillo TM, Govindan SV, Sharkey RM, Trisal P, Arrojo R, Liu D, Rossi EA, Chang CH, Goldenberg DM. Sacituzumab Govitecan (IMMU-132), an Anti-Trop-2/SN-38 Antibody-Drug Conjugate: Characterization and Efficacy in Pancreatic, Gastric, and Other Cancers. *Bioconjug Chem.* 2015 May 20;26(5):919–31. doi: 10.1021/acs.bioconjchem.5b00223. Epub 2015 May 8. PMID: 25915780.
- [234]– A. Bardia *et al.* Sacituzumab govitecan-hziy in refractory metastatic triple-negative breast cancer *N. Engl. J. Med.* (2019).
- [235]– Eliyatkin N, Yalçın E, Zengel B, Aktaş S, Vardar E. Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way. *J Breast Health.* 2015;11(2):59–66. Published 2015 Apr 1. doi:10.5152/tjbh.2015.1669

ANNEXES

Annexe 1

	IP	NOM	ÂGE	ménopause	CO	durée	G/P	allaitement	comorbi	HTA	diabète	ATCD cancer	délai de con	date de dg	nodule	sein droit	sein g
1																	
2																	
3																	
4																	
5																	

	sein gche	taille	cT	cN	cM	ACR	biopsie ou e CCI	CLI	autre	SBR	rx thorax	echo abd	TAP	scinti os	TDM cérébra ETT
1															
2															
3															
4															
5															

	TDM cérébra ETT	CA 15-3	nb de méta os	plèvre	FOIE	cerveau	poumon	durée d'évoi chirurgie	date de chir curative	prophylactiq conservateu radicale	taille
1											
2											
3											
4											
5											

	taille tm	CCI	CLI	CIS	EV	NB GG	GG+	SBR	HER	RH/RE	Ki67%	faible	intermédiaire élevé	pTNM	:MT ou HMTT 1 ere
1															
2															
3															
4															
5															

	protocole	NBRE CURE ox grade 3/4	type de Tox	RC	SD	RP progression	progression AUTRE LIGNE	protocole	nb de cure	type de Tox	RC	SD	RP
1													
2													
3													
4													
5													
6													

Annexe 2 :**FICHE D'EXPLOITATION**

1/ N° Anatomie pathologique :

2/ IDENTITE :

- Nom / Prénom:
- Age : Ans
- Etat civil : célibataire mariée divorcée
- Profession : avec sans
- Niveau socio-économique : haut bas intermédiaire
- Couverture sociale : RAMED Autre

3/ ATCDS :

3-1/ Personnels :

3-1-1/ gynéco-obstétricaux :

- Ménarches : ≤ 12 ans > 12 ans Non précis
- Ménopause : OUI NON
- Contraception : NON OUI Type : Durée :
- Age de première gestation :
- Gestité :
- Parité :

3-1-2/ médico-chirurgicaux :

- HTA : OUI NON
- Diabète : OUI NON
- IMC :
- Cancer : NON OUI Lequel.....
- Chirurgie : NON OUI Laquelle :
- Habitudes toxiques : tabac alcool autre

3-2/ familiaux :

- Cancer du sein : NON OUI Qui
- Cancer de l'ovaire : NON OUI Qui.....
- Autre : NON OUI lequel

4/ Données cliniques :

4-1/ délai de consultation :

4-2/ date de diagnostic :

4-3/ circonstance de découverte :

- Anomalie clinique :
 - Nodule
 - Ecoulement mammaire
 - Inflammation
 - Modification cutanée
 - ADP axillaire
 - Métastase à distance
 - Autres lequel
- Anomalie paraclinique :
 - Mammographie
 - Echographie
 - IRM
 - Autres lequel

4-4/ Examen des seins :

- Nodule : NON OUI taille
- Ecoulement mamelonnaire : NON OUI type
- Poussée évolutive pour sein inflammatoire : PEV0 PEV1 PEV2 PEV3
- Sein controlatéral : normal anormal

5/ Données paracliniques :

5-1/ mammographie :

- Classification ACR :
 - ACR 0 ACR 1 ACR 2 ACR 3 ACR 4 ACR 5
- Echographie : normal anormale description
- IRM : normale anormale non faite

5-2/ histologiques

- Type de biopsie : microbiopsie macrobiopsie extemporané
- Résultats

6/bilan d'extension :

- Radio thorax : NON OUI résultats :
- Echo abdominale : NON OUI résultats :
- TAP : NON OUI résultats :
- Scintigraphie osseuse : NON OUI résultats :
- TDM cérébrale : NON OUI résultats :
- ETT : NON OUI résultats :
- CA 15-3 : NON OUI résultats :

7/ classification TNM :

- T
- N.....
- M.....

8/ métastase à distance :

- OUI os plèvre poumon cerveau foie
- NON

9/ Durée d'évolution :mois

10/ Examen histologique:

- Taille de la tumeur :cm

- Type histologique : Carcinome canalaire infiltrant
 - Carcinome lobulaire infiltrant
 - Autre : _____ le quel.....
- Nombre de ganglions prélevés :
- Nombre de ganglions envahis :
- Embole vasculaire : présent absent N.P
- Classification S.B.R : Grade I Grade II Grade III
- Examen immunohistochimique :
 - Statut du Récepteur de HER 2 : négatif positif
 - RH : négatif
 - Ki 67 : faible intermédiaire élevé
- Classification pTNM :

11/ Traitement :

11-1/ Chirurgical :

- Date :
- But : Curatif Prophylactique
- Chirurgie mammaire :
 - Abstention Tt radical Tt conservateur
- Chirurgie axillaire :
 - Aucune Curage Gg sentinelle

11-2/ Chimiothérapie :

- Date de début :
- Délai après chirurgie :
- Indication : Néo-adjuvante Adjuvante Palliative
- Protocole/ :
- nombre de CURES :
- Tolérance : Bonne Moyenne Mauvaise

- Toxicité : Hématologique Digestive Cutanéomuqueuse
 - Cardiaque Neurologique autre
- Si chimiothérapie néo-adjuvante :
 - 👉 Réponse clinique : bonne mauvaise

11-3/ Radiothérapie :

- Indication : Curative Palliative
- Délai après chirurgie :
- Volumes cibles :
- Dose :
- Complications :

12/ Evolution :

- Rechute : OUI NON
 - Date :
 - Délai :
 - Locorégional : NON OUI type.....
 - Métastatique : NON OUI Type :
 - PEC : chirurgie type
 -
 - chimiothérapie : 1^{ère} ligne :
 - 2^{ème} ligne :
 - 3^{ème} ligne :
 - radiothérapie
 - Autres
- Suivi :
 - Date des dernières consultations :
 - Décès :
 - Survie :

Annexe 3 :

Classification TNM du cancer du sein, 7e édition 2010, et stade UICC

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique postchirurgical 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 perméation situés sur la peau du même sein

- T4c : T4a + T4b
- T4d : cancer inflammatoire
 - Ganglions lymphatiques régionaux pN

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

N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

- N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
 - N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires $\leq 0,2$ mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
 - N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)
 - N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)
- N1 mi : micrométastases $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm

N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
- N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
- N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

- N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement 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



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+044001+ | +014114+ A +000X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 21/322

سنة 2021

تشخيص وعلاج سرطان الثدي الثلاثي السلبي

تجربة قسم الأنكولوجيا الطبية بالمستشفى الحسن الثاني بفاس
(بصدد 380 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/12/14

من طرف

السيدة فاطمة بن احسين

المزداة في 10 / 12 / 1995 بخنيفرة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

سرطان الثدي الثلاثي السلبي - عوامل المرض - العلاج الكيماوي - العلاج المناعي - العلاج بالأشعة

اللجنة

الرئيس والمشرف	السيد ملاس نوفل
	أستاذ في الأنكولوجيا الطبية
الأعضاء	السيد مولاي عبد الإلاه ملهوف
	أستاذ في علم التوليد وأمراض النساء
	السيد محمد الفتوح
	أستاذ في الأنكولوجيا الطبية
	السيدة هند الفاطمي
	أستاذة في علم التشريح المرضي
عضوة مشاركة	السيدة كريمة وعلاى
	أستاذة مساعدة في علم الأنكولوجيا الطبية