



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2023

Thèse N° 049

# Le cancer du sein triple négatif : particularités cliniques, thérapeutiques et pronostiques

## THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 09/02/2023

PAR

**MLLE. AMAL MANSOUM**

Née le 22 Décembre 1997 à Marrakech

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE**

## MOTS-CLÉS

Sein - cancer du sein triple négatif - immunothérapie

## JURY

Mme **H. RAIS**

Professeur d'Anatomopathologie

PRESIDENTE

Mme **R. BELBARAKA**

Professeur d'Oncologie médicale

RAPPORTEUR

Mme **B. FAKHIR**

Professeur de Gynécologie et obstétrique

Mme **S. ALJ**

Professeur de Radiologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

يَرْفَعِ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ ۗ  
وَاللَّهُ بِمَا تَعْمَلُونَ خَبِيرٌ (11)

سورة المجادلة



## **Serment d'Hippocrate**

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

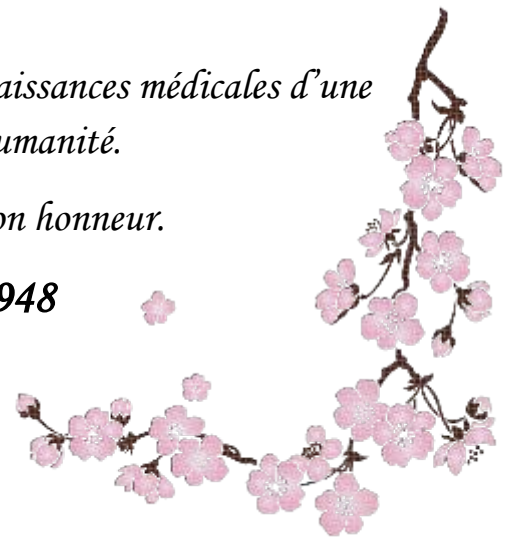
*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

**Déclaration Genève, 1948**





# LISTE DES PROFESSEURS



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

doyen chargé de la pharmacie

: Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

| Nom et Prénom          | Spécialité                          | Nom et Prénom            | Spécialité                            |
|------------------------|-------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| ABKARI Imad            | Traumato- orthopédie                | FADILI Wafaa             | Néphrologie                           |
| ABOU EL HASSAN Taoufik | Anesthésie- réanimation             | FAKHIR Bouchra           | Gynécologie- obstétrique              |
| ABOUCHADI Abdeljalil   | Stomatologie et chir maxillofaciale | FAKHRI Anass             | Histologie- embryologie cytogénétique |
| ABOULFALAH Abderrahim  | Gynécologie- obstétrique            | FOURAJI Karima           | Chirurgie pédiatrique                 |
| ABOUSSAIR Nisrine      | Génétique                           | GHANNANE Houssine        | Neurochirurgie                        |
| ADALI Imane            | Psychiatrie                         | GHOUNDALE Omar           | Urologie                              |
| ADMOU Brahim           | Immunologie                         | HACHIMI Abdelhamid       | Réanimation médicale                  |
| AGHOUTANE El Mouhtadi  | Chirurgie pédiatrique               | HAJJI Ibtissam           | Ophtalmologie                         |
| AISSAOUI Younes        | Anesthésie - réanimation            | HAROU Karam              | Gynécologie- obstétrique              |
| AIT AMEUR Mustapha     | Hématologie Biologique              | HOCAR Ouafa              | Dermatologie                          |
| AIT BENALI Said        | Neurochirurgie                      | JALAL Hicham             | Radiologie                            |
| AIT BENKADDOUR Yassir  | Gynécologie- obstétrique            | KADDOURI Said            | Médecine interne                      |
| AIT-SAB Imane          | Pédiatrie                           | KAMILI El Ouafi El Aouni | Chirurgie pédiatrique                 |

|                    |  |                      |   |
|--------------------|--|----------------------|---|
| ALJ Soumaya        | Radiologie                             | KHALLOUKI Mohammed   | Anesthésie- réanimation                   |
| AMAL Said          | Dermatologie                           | KHATOURI Ali         | Cardiologie                               |
| AMINE Mohamed      | Epidémiologie- clinique                | KHOUCANI Mouna       | Radiothérapie                             |
| AMMAR Haddou       | Oto-rhino-laryngologie                 | KISSANI Najib        | Neurologie                                |
| AMRO Lamyae        | Pneumo- phtisiologie                   | KRATI Khadija        | Gastro- entérologie                       |
| ANIBA Khalid       | Neurochirurgie                         | KRIET Mohamed        | Ophtalmologie                             |
| ARSALANE Lamiae    | Microbiologie -Virologie               | LAGHMARI Mehdi       | Neurochirurgie                            |
| ASMOUKI Hamid      | Gynécologie- obstétrique               | LAKMICH MohamedAmine | Urologie                                  |
| ATMANE El Mehdi    | Radiologie                             | LAKOUICHMI Mohammed  | Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale |
| BAIZRI Hicham      | Endocrinologie et maladiesmétaboliques | LAOUAD Inass         | Néphrologie                               |
| BASRAOUI Dounia    | Radiologie                             | LOUHAB Nisrine       | Neurologie                                |
| BASSIR Ahlam       | Gynécologie- obstétrique               | LOUZI Abdelouahed    | Chirurgie - générale                      |
| BELBARAKA Rhizlane | Oncologie médicale                     | MADHAR Si Mohamed    | Traumato- orthopédie                      |
| BELKHOU Ahlam      | Rhumatologie                           | MANOUDI Fatiha       | Psychiatrie                               |

|                             |                                   |                               |                                       |
|-----------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| BEN DRISS Laila             | Cardiologie                       | MANSOURI Nadia                | Stomatologie et chiru maxillo faciale |
| BENALI Abdeslam             | Psychiatrie                       | MAOULAININE Fadl mrabih rabou | Pédiatrie (Neonatalogie)              |
| BENCHAMKHA Yassine          | Chirurgie réparatrice etplastique | MARGAD Omar                   | Traumatologie -orthopédie             |
| BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan | Chirurgie – générale              | MATRANE Aboubakr              | Médecine nucléaire                    |
| BENHIMA Mohamed Amine       | Traumatologie - orthopédie        | MLIHA TOUATI Mohammed         | Oto-Rhino - Laryngologie              |
| BENJELLOUN HARZIMI Amine    | Pneumo- phtisiologie              | MOUAFFAK Youssef              | Anesthésie - réanimation              |
| BENJILALI Laila             | Médecine interne                  | MOUDOUNI Said Mohammed        | Urologie                              |
| BOUCHENTOUF Rachid          | Pneumo- phtisiologie              | MOUFID Kamal                  | Urologie                              |
| BOUKHANNI Lahcen            | Gynécologie- obstétrique          | MOUTAJ Redouane               | Parasitologie                         |
| BOUKHIRA Abderrahman        | Biochimie – chimie                | MOUTAOUAKIL Abdeljalil        | Ophtalmologie                         |
| BOUMZEBRA Drissi            | Chirurgie Cardio-Vasculaire       | MSOUGGAR Yassine              | Chirurgie thoracique                  |
| BOURRAHOUEAT Aicha          | Pédiatrie                         | NAJEB Youssef                 | Traumato- orthopédie                  |
| BOURROUS Monir              | Pédiatrie                         | NARJIS Youssef                | Chirurgie générale                    |
| BOUSKRAOUI Mohammed         | Pédiatrie                         | NEJMI Hicham                  | Anesthésie- réanimation               |
| BSISS Mohamed Aziz          | Biophysique                       | NIAMANE Radouane              | Rhumatologie                          |

|                                 |   |                             |                           |
|---------------------------------|---|-----------------------------|---------------------------|
| CHAFIK Rachid                   | Traumato- orthopédie                    | OUALI IDRISSE Mariem        | Radiologie                |
| CHAKOUR Mohamed                 | Hématologie Biologique                  | OUBAHA Sofia                | Physiologie               |
| CHELLAK Saliha                  | Biochimie- chimie                       | OULAD SAIAD Mohamed         | Chirurgie pédiatrique     |
| CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat | Radiologie                              | QACIF Hassan                | Médecine interne          |
| CHOULLI Mohamed Khaled          | Neuro pharmacologie                     | QAMOUSS Youssef             | Anésthésie- réanimation   |
| DAHAMI Zakaria                  | Urologie                                | RABBANI Khalid              | Chirurgie générale        |
| DAROUASSI Youssef               | Oto-Rhino - Laryngologie                | RADA Nouredine              | Pédiatrie                 |
| DRAISS Ghizlane                 | Pédiatrie                               | RAIS Hanane                 | Anatomie pathologique     |
| EL ADIB Ahmed Rhassane          | Anesthésie- réanimation                 | RAJI Abdelaziz              | Oto-rhino-laryngologie    |
| EL AMRANI Moulay Driss          | Anatomie                                | ROCHDI Youssef              | Oto-rhino- laryngologie   |
| EL ANSARI Nawal                 | Endocrinologie et maladies métaboliques | SAMKAOUI Mohamed Abdenasser | Anesthésie- réanimation   |
| EL BARNI Rachid                 | Chirurgie- générale                     | SAMLANI Zouhour             | Gastro- entérologie       |
| EL BOUCHTI Imane                | Rhumatologie                            | SARF Ismail                 | Urologie                  |
| EL BOUIHI Mohamed               | Stomatologie et chir maxillofaciale     | SORAA Nabila                | Microbiologie – Virologie |
| EL FEZZAZI Redouane             | Chirurgie pédiatrique                   | SOUMMANI Abderraouf         | Gynécologie- obstétrique  |
| EL HAOURY Hanane                | Traumato- orthopédie                    | TASSI Noura                 | Maladies infectieuses     |
| EL HATTAOUI Mustapha            | Cardiologie                             | TAZI Mohamed Illias         | Hématologie- clinique     |
| EL HOUDZI Jamila                | Pédiatrie                               | YOUNOUS Said                | Anesthésie- réanimation   |
| EL IDRISSE SLITINE Nadia        | Pédiatrie                               | ZAHLANE Kawtar              | Microbiologie - virologie |
| EL KARIMI Saloua                | Cardiologie                             | ZAHLANE Mouna               | Médecine interne          |
| EL KHADER Ahmed                 | Chirurgie générale                      | ZAOUI Sanaa                 | Pharmacologie             |
| EL KHAYARI Mina                 | Réanimation médicale                    | ZEMRAOUI Nadir              | Néphrologie               |
| EL MGHARI TABIB Ghizlane        | Endocrinologie et maladiesmétaboliques  | ZIADI Amra                  | Anesthésie - réanimation  |
| EL OMRANI Abdelhamid            | Radiothérapie                           | ZOUHAIR Said                | Microbiologie             |
| ELFIKRI Abdelghani              | Radiologie                              | ZYANI Mohammed              | Médecine interne          |
| ESSAADOUNI Lamiaa               | Médecine interne                        |                             |                           |

### Professeurs Agrégés

| Nom et Prénom           | Spécialité   | Nom et Prénom             | Spécialité  |
|-------------------------|--|---------------------------|---|
| ABDOU Abdessamad        | Chiru Cardio vasculaire  | SEBBANI Majda             | Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène) |
| ABIR Badreddine         | Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale                              | HAZMIRI Fatima Ezzahra    | Histologie-<br>embyologie<br>cytogénétique                              |
| ADARMOUCH Latifa        | Médecine Communautaire (médecine préventive,santé publique et hygiène) | JANAH Hicham              | Pneumo- phtisiologie  |
| AIT BATAHAR Salma       | Pneumo- phtisiologie   | LAFFINTI Mahmoud Amine    | Psychiatrie   |
| ALAOUI Hassan           | Anesthésie -Réanimation  | LAHKIM Mohammed           | Chirurgie générale  |
| ALJALIL Abdelfattah     | Oto- rhino- laryngologie   | MESSAOUDI Redouane        | Ophtalmologie   |
| ARABI Hafid             | Médecine physique et réadaptation fonctionnelle                        | MOUHSINE Abdelilah        | Radiologie  |
| ARSALANE Adil           | Chirurgie Thoracique   | NADER Youssef             | Traumatologie - orthopédie  |
| ASSERRAJI Mohammed      | Néphrologie  | NASSIM SABAH Taoufik      | Chirurgie Réparatrice etPlastique                                       |
| BELBACHIR Anass         | Anatomie- pathologique   | RHARRASSI Isam            | Anatomie-patologique  |
| BELHADJ Ayoub           | Anesthésie -Réanimation  | SALAMA Tarik              | Chirurgie pédiatrique   |
| BOUZERDA Abdelmajid     | Cardiologie  | SEDDIKI Rachid            | Anesthésie - Réanimation  |
| CHRAA Mohamed           | Physiologie  | SERGHINI Issam            | Anesthésie - Réanimation  |
| EL HAOUATI Rachid       | Chirurgie Cardio-vasculaire  | TOURABI Khalid            | Chirurgie réparatrice etplastique                                       |
| EL KAMOUNI Youssef      | Microbiologie Virologie  | ZARROUKI Youssef          | Anesthésie - Réanimation  |
| EL MEZOUARI El Moustafa | Parasitologie Mycologie  | ZIDANE Moulay Abdelfettah | Chirurgie Thoracique  |
| ESSADI Ismail           | Oncologie Médicale   | BELGHMAIDI Sarah          | OPhtalmologie   |
| GHAZI Mirieme           | Rhumatologie   | BENNAOUI Fatiha           | Pédiatrie   |
| Hammoune Nabil          | Radiologie   | FENNANE Hicham            | Chirurgie Thoracique  |
| ABDELFETTAH Youness     | Rééducation etRéhabilitation Fonctionnelle                             | REBAHI Houssam            | Anesthésie - Réanimation  |
| ELBAZ Meriem            | Pédiatrie  | ZOUIZRA Zahira            | Chirurgie Cardio- vasculaire  |
| FDIL Naima              | Chimie de CoordinationBio-organique                                    |                           |   |

### Professeurs Assistants

| Nom et Prénom       | Spécialité                           | Nom et Prénom             | Spécialité             |
|---------------------|--------------------------------------|---------------------------|------------------------|
| AABBASSI Bouchra    | PédoPsychiatrie                      | ELJAMILI Mohammed         | Cardiologie            |
| ABALLA Najoua       | Chirurgie pédiatrique                | ELOUARDI Youssef          | Anesthésie réanimation |
| ABOUDOURIB Maryem   | Dermatologie                         | EL-QADIRY Raby            | Pédiatrie              |
| ABOULMAKARIM Siham  | Biochimie                            | FASSI Fihri Mohamed jawad | Chirurgie générale     |
| ACHKOUN Abdessalam  | Anatomie                             | GEBRATI Lhoucine          | Chimie physique        |
| AHBALA Tariq        | Chirurgie générale                   | HAJHOUI Farouk            | Neurochirurgie         |
| AIT ERRAMI Adil     | Gastro-entérologie                   | HAJJI Fouad               | Urologie               |
| AKKA Rachid         | Gastro - entérologie                 | HAMRI Asma                | Chirurgie Générale     |
| AMINE Abdellah      | cardiologie                          | HAZIME Raja               | Immunologie            |
| ARROB Adil          | Chirurgie réparatrice et plastique   | IDALENE Malika            | Maladies infectieuses  |
| AZAMI Mohamed Amine | Anatomie pathologique                | JALLAL Hamid              | Cardiologie            |
| AZIZ Zakaria        | Stomatologie et chir maxillo faciale | KHALLIKANE Said           | Anesthésie-réanimation |

|                     |                              |                         |  |
|---------------------|------------------------------|-------------------------|--|
| AZIZI Mounia        | Néphrologie                  | LACHHAB Zineb           | Pharmacognosie                                   |
| BAALLAL Hassan      | Neurochirurgie               | LAHLIMI Fatima Ezzahra  | Hématologie clinique                             |
| BABA Hicham         | Chirurgie générale           | LAHMINE Widad           | Pédiatrie  |
| BELARBI Marouane    | Néphrologie                  | LAMRANI HANCI Asmae     | Microbiologie-virologie                          |
| BELFQUIH Hatim      | Neurochirurgie               | LOQMAN Souad            | Microbiologie et toxicologie<br>environnementale |
| BELLASRI Salah      | Radiologie                   | MAOUJOUR Omar           | Néphrologie                                      |
| BENAMEUR Yassir     | Médecine nucléaire           | MEFTAH Azzelarab        | Endocrinologie et maladies<br>métaboliques       |
| BENANTAR Lamia      | Neurochirurgie               | MILOUDI Mohcine         | Microbiologie - Virologie                        |
| BENCHAFAI Ilias     | Oto- rhino- laryngologie     | MOUGUI Ahmed            | Rhumatologie                                     |
| BENYASS Youssef     | Traumatologie-<br>orthopédie | MOULINE Souhail         | Microbiologie-virologie                          |
| BENZALIM Meriam     | Radiologie                   | NASSIH Houda            | Pédiatrie  |
| BOUHAMIDI Ahmed     | Dermatologie                 | OUEIRAGLI NABIH Fadoua  | Psychiatrie                                      |
| BOUTAKIOUTE Badr    | Radiologie                   | OUMERZOUK Jawad         | Neurologie                                       |
| CHAHBI Zakaria      | Maladies infectieuses        | RAGGABI Amine           | Neurologie                                       |
| CHEGGOUR Mouna      | Biochimie                    | RAISSI Abderrahim       | Hématologie clinique                             |
| CHETOUI Abdelkhalek | Cardiologie                  | RHEZALI Manal           | Anesthésie-réanimation                           |
| CHETTATI Mariam     | Néphrologie                  | ROUKHSI Redouane        | Radiologie                                       |
| DAMI Abdallah       | Médecine Légale              | SAHRAOUI Houssam Eddine | Anesthésie-réanimation                           |
| DARFAOUI Mouna      | Radiothérapie                | SALLAHI Hicham          | Traumatologie-orthopédie                         |

|                     |  |                     |  |
|---------------------|--|---------------------|--|
| DOUIREK Fouzia      | Anesthésie- réanimation                    | SAYAGH Sanae        | Hématologie                            |
| DOULHOUSNE Hassan   | Radiologie                                 | SBAAI Mohammed      | Parasitologie-mycologie                |
| EL- AKHIRI Mohammed | Oto- rhino- laryngologie                   | SBAI Asma           | Informatique                           |
| EL AMIRI My Ahmed   | Chimie de Coordinationbio-<br>organique    | SIRBOU Rachid       | Médecine d'urgence et<br>decatastrophe |
| EL FADLI Mohammed   | Oncologie médicale                         | SLIOUI Badr         | Radiologie                             |
| EL FAKIRI Karima    | Pédiatrie                                  | WARDA Karima        | Microbiologie                          |
| EL GAMRANI Younes   | Gastro-entérologie                         | YAHYAOUI Hicham     | Hématologie                            |
| EL HAKKOUNI Awatif  | Parasitologie mycologie                    | YANISSE Siham       | Pharmacie galénique                    |
| EL JADI Hamza       | Endocrinologie et maladies<br>métaboliques | ZBITOU Mohamed Anas | Cardiologie                            |
| EL KHASSOUI Amine   | Chirurgie pédiatrique                      | ZIRAOUI Oualid      | Chimie thérapeutique                   |
| ELATIQUI Oumkeltoum | Chirurgie réparatrice et<br>plastique      | ZOUIA Btissam       | Radiologie                             |

**LISTE ARRÊTÉE LE 26/09/2022**





# DEDICACES



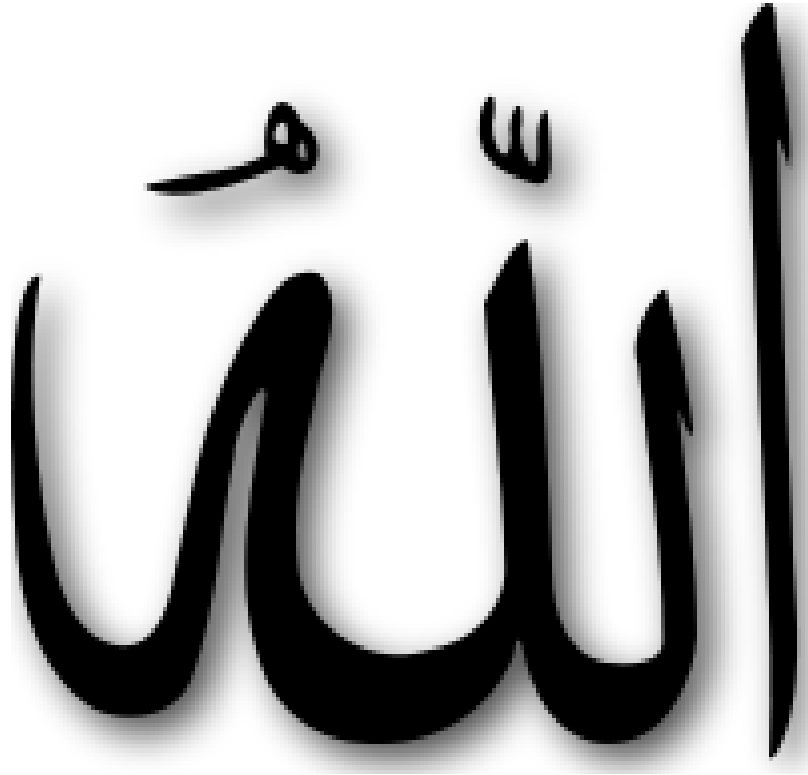
*« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent  
du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par  
qui nos âmes sont fleuries »*

*Marcel Proust.*



*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...  
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,  
L'amour, Le respect, la reconnaissance... Aussi, c'est tout simplement que  
... Je dédie cette Thèse...*

*Tout d'abord à ALLAH*



*AU GRAND ALLAH, TOUT PUISSANT EN SIGNE DE MA FOI ET MA  
GRATITUDE*

*LOUANGE A ALLAH TOUT PUISSANT, QUI M'A PERMIS  
DE VOIR CE JOUR TANT ATTENDU.*

*LE TOUT PUISSANT ET MISERICORDIEUX, QUI M'A DONNE LA FORCE ET LA  
PATIENCE D'ACCOMPLIR CE MODESTE TRAVAIL.*

*QUI M'A INSPIRE ET GUIDE DANS LE BON CHEMIN, JE L'UI DOIS CE QUE JE SUIS  
DEVENUE.*

*LOUANGES ET REMERCIEMENTS POUR SA CLEMENCE ET SA MISERICORDE.*

*A mes très chers parents,  
A l'amour de ma vie, ma mère Hajiba Guedad  
Et*

*A l'homme de ma vie, mon père Hamid Mansoum*

*Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer mon éternelle gratitude et mon amour infini. Tout ce que j'ai et tout ce que je suis c'est à vous que je le dois. Vous êtes pour moi l'exemple d'honnêteté, de droiture, de sacrifice et de militance. C'est par votre sens des valeurs que j'ai pu me construire aussi bien en tant que personne qu'en tant que médecin. Vous m'avez donnée la vie et l'envie de vivre.*

*Depuis mon enfance ; vous m'avez apportée toute la tendresse et l'affection dont j'avais besoin et vous m'avez entourée d'attention protégée. Vous avez veillé sur mon éducation avec le plus grand soin. Vous m'avez constamment soutenue et accompagnée par votre amour inconditionnel vers le chemin de la réussite. Avec vous j'ai appris à franchir les obstacles de la vie, à surmonter mes peurs, et à oser le bonheur . Merci d'être toujours là pour soulager mes peines, apaiser mes souffrances, essuyer mes larmes et partager mes joies. Merci pour vos sacrifices, vos conseils, votre temps et votre confiance. Merci pour vos encouragements qui n'ont cessé de m'épauler.*

*En ce jour, votre fille espère réaliser l'un de vos plus grands rêves, et couronner vos années de sacrifice et d'espoir.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour, que je n'ai su exprimer avec des mots , j'espère pouvoir vous honorer un jour et faire votre fierté comme vous faite la mienne .*

*Puisse Dieu, le tout puissant vous accorder longue vie, santé et bonheur.*

*Je vous aime ...*

*A ma chère sœur Ouïssal Mansoum et mon cher frère Ouadié  
Mansoum :*

*C'est dans le même nid que nous avons grandi. L'enfance s'est bien vite enfuie. Et nous étions avides de connaître la vie. Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Je vous remercie énormément pour votre soutien, votre aide, vos conseils et votre amour inconditionnel. Merci d'être présents à mes côtés pour me soutenir et m'encourager quand il le fallait, et pour me consoler quand j'en avais besoin. Par votre sens de l'humour, vous avez su me redonner le sourire dans les moments les plus pénibles. Merci pour ces éclats de rire et ces instants chargés d'émotions. Votre présence est source de confort et de protection, mais surtout de joie et de bonheur. Les mots me manquent pour vous exprimer à quel point je suis fière de vous. Je vous dédie ce travail en souvenir des meilleurs et des plus agréables moments passés ensemble. Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité. Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.*

*Je vous aime très fort.*

*A la mémoire de mes grands-parents paternels,*

*J'aurais tant souhaité vous voir présents aujourd'hui, et j'espère que vous êtes fiers de moi là où vous êtes. Puissent vos âmes reposer en paix.*

*A la mémoire de mon oncle Abdelfatath GUEDAD*

*Tu es parti trop tôt mais l'image que tu m'as laissée de toi est impérissable. Je te dédie ce travail et toute mon affection. Que ton âme repose en paix.*

*A ma grand-mère Mima Habiba et à mon grand-père LHAJ EL  
Mestapha :*

*Votre présence et vos prières m'ont toujours été d'un soutien remarquable. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi. Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de de ma reconnaissance éternelle et de mon amour infini.*

*A TOUTE MA FAMILLE (Guedad et Mansoum) MES ONCLES,  
MES TANTES,*

*MES COUSINS ET COUSINES*

*J'ai une chance inestimable d'être née dans une famille si aimante et si généreuse. Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, et la reconnaissance sincères que j'ai pour vous. Vos encouragements m'ont été d'un grand soutien. Vous m'avez donné de bons conseils et vous avez toujours été à l'écoute. En témoignage de mon amour et mon respect je vous dédie cette thèse. Que ce travail traduise toute mon affection et mes souhaits de bonheur, de santé et de longue vie.*

*A mes Amies préférées Mona Mansouri, Lina Sihami et leurs familles*

*Avec vous j'ai accepté plus de choses, j'ai appris à vivre, j'ai mieux respiré, j'ai détesté moins de choses, j'ai admiré librement ce qui méritait de l'être ... c'est pour cela sans doute qu'il s'est toujours mêlé à mon amour une gratitude immense. Le cœur est plein, la parole est vide et les mots me semblent toujours insuffisants pour vous remercier.*

*Merci de m'aider à traverser mes ombres pour enfin accepter pleinement ma lumière. Merci pour votre amour inconditionnel, votre soutien, votre patience et vos conseils. Je vous remercie pour tous les moments inoubliables que nous avons partagés, et pour tout le bonheur que vous me procurez. Vous êtes ce que la vie offre de meilleur : des complices, des amies, et d'irremplaçables sœurs ! Je vous souhaite tout ce qu'il y a de meilleur dans la vie. Que Dieu vous préserve du mal et vous accorde santé et réussite.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection, mon attachement, et ma gratitude.*

*A mes chers amis et collègues : Rida Chqormani, Amre Moabad, Reda Lrhazouli, Hajar Ladnany, Asmaa laghrif, Hafsa laayoune, Meriem kraim, Noâma Ryad, Meriem Ksantini...*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous. A tous les moments qu'on a passés ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect. Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.*

*A Dr Mohammed kâakoua, Siham el Alaoui Rachidi, Dr Nada Benhima, Dr fatimaezzahra Abassi, Dr Anas Baladi...*

*J'aurais aimé vous rendre hommage un par un mais hélas le nombre limité de pages m'en empêche. Merci pour votre précieuse aide à la réalisation de ce travail. Je partage avec vous un peu de mon âme, un peu de ma vie. Merci pour les bons moments qu'on a passés ensemble, de votre soutien et de votre serviabilité. Je vous serais éternellement reconnaissante pour tout ce que vous avez fait pour moi. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma gratitude et de mon immense estime.*

*A tout le personnel médical et paramédical du service  
d'oncologie médicale CHU Med VI :*

*Je souhaite que vous trouviez dans ce travail l'expression de mes remerciements pour tous ce que j'ai vécu et appris avec vous, que ce soit sur le plan professionnel ou humanitaire.*

*A tous mes enseignants du primaire, secondaire et de la faculté  
de médecine de Marrakech*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect que je vous porte de même que ma reconnaissance pour tous les sacrifices consentis pour mon éducation, mon instruction et mon bien-être. Puisse dieu tout puissant vous procurer santé, bonheur et longue vie.*

*A toutes les femmes atteintes de cancer du sein, entre autres  
ma tante bien aimée Saïda Mansoum,*

*Ce travail n'est pas uniquement l'aboutissement d'études scientifiques,  
mais aussi le miroir de vos souffrances et peines journalières. Durant  
mon passage au service, j'ai partagé le bonheur des patientes guéries,  
et j'ai eu le cœur brisé pour celles décédées, que le bon Dieu ait vos âmes.  
Vous m'avez appris la patience et la persévérance, et j'espère à travers  
cette thèse transmettre vos attentes au plus grand public.*

*À tous ceux qui m'ont supporté dans les moments les plus durs et qui ont  
également su partager ma joie dans les meilleurs moments.*

*A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement  
de citer*

*Et à tous ceux à qui ma réussite tient à cœur*

*À vous tous je vous dis merci, et je vous dédie ce modeste travail..*





# REMERCIEMENTS



A

**NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE PROFESSEUR HANANE  
RAIS PROFESSEUR D'ANATOMOPATHOLOGIE :**

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant la présidence de notre jury de thèse. Nous vous remercions pour le temps que vous y avez consacré malgré tous vos engagements. De votre enseignement brillant et précieux, nous gardons les meilleurs souvenirs. Vos qualités humaines, mais encore plus votre sympathie et votre modestie nous ont toujours profondément marqués. Vos compétences professionnelles nous inspirent une grande admiration et un profond respect. Nous tenons à vous remercier pour le meilleur accueil que vous nous avez réservé. Veuillez trouver, cher maître, à travers ce modeste travail la manifestation de notre plus haute estime et de nos sentiments les plus respectueux.*

A

**MON MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE**

**PROFESSEUR BELBARAKA RHIZLANE**

**PROFESSEUR D'ONCOLOGIE MEDICALE**

*Il nous est impossible de dire en quelques mots ce que nous vous devons. Par votre rigueur, votre dynamisme et votre passion dans l'exercice de votre métier, vous avez su nous communiquer le désir d'offrir le meilleur de nous-mêmes. Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous confier la responsabilité de ce travail. Nous vous en remercions profondément. Nous vous sommes très reconnaissants pour tout le temps et les sacrifices que vous avez dû faire aux dépens de votre travail et de vos obligations, ainsi que pour vos encouragements inlassables, vos conseils judicieux, et vos remarques hors-paires. Vos qualités humaines exemplaires, votre compétence et votre dévouement sont pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de la profession médicale. Nous espérons avoir été à la hauteur de votre confiance et de vos attentes. Veuillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre vive gratitude, de nos sentiments les plus distingués et de notre haute considération.*

**A MON MAITRE ET JUGE DE THESE PROFESSEUR FAKHIR  
BOUCHRA PROFESSEUR DE GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE**

*Nous avons été très touchés par l'extrême gentillesse avec laquelle vous avez accepté de siéger parmi les membres de notre Jury. Nous vous remercions de nous avoir honorés de votre présence. Votre modestie et votre courtoisie demeurent pour nous des qualités exemplaires. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre gratitude et de notre grande estime.*

**MON MAITRE ET JUGE DE THESE PROFESSEUR ALJ Soumaya  
PROFESSEUR DE Radiologie**

*Aucune expression ne saurait témoigner de notre gratitude et de la grande estime que nous portons à votre personne. Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi ce jury. Vos encouragements, votre disponibilité et votre gentillesse, ne peuvent que solliciter de notre part sincère reconnaissance et admiration. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond respect.*

*A tous les enseignants de la Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech : Avec ma reconnaissance et ma haute considération*



**LISTE DES FIGURES**



- **Figure 1** : Nombre des dossiers de cancer du sein par an.
- **Figure 2** : Nombre des dossiers de cancer du sein triple négatif étudiés par an.
- **Figure 3** : Répartition selon la tranche d'âge.
- **Figure 4** : Distribution selon le statut hormonal.
- **Figure 5** : Répartition selon la latéralité de la lésion.
- **Figure 6** : Répartition selon la classification ACR.
- **Figure 7** : Image histologique d'un carcinome canalaire infiltrant.
- **Figure 8** : Répartition selon le statut HER2.
- **Figure 9** : Répartition selon le stade clinique.
- **Figure 10** : Répartition selon l'index de performance PS de L'OMS.
- **Figure 11** : Répartition des sites métastatiques.
- **Figure 12** : Répartition selon grade SBR.
- **Figure 13**: Répartition selon la présence ou l'absence des emboles vasculaires.
- **Figure 14** : Répartition selon le geste opératoire effectué.
- **Figure 15** : Protocoles reçus en néoadjuvant.
- **Figure 16**: Répartition selon Toxicité des protocoles de CTH néoadjuvante.
- **Figure 17**: Répartition selon Toxicité des protocoles de CTH adjuvante.
- **Figure 18**: Répartition selon les protocoles de 1 ère ligne métastatique.
- **Figure 19** : Répartition selon les protocoles 2ème ligne métastatique.
- **Figure 20** : Mammographie d'une patiente TNBC, publiée dans la série de Boisserie Lacroix.
- **Figure 21** : Echographie d'une patiente TNBC, publiée dans la série de Boisserie Lacroix.
- **Figure 22**: Profil immunohistochimique des carcinomes mammaires infiltrants classés triples négatifs service anatomopathologie CHU MED VI Marrakech.
- **Figure 23**: Schéma illustrant l'action de l'immunothérapie.



**LISTE DES TABLEAUX**



- **Tableau I** : Répartition géographique.
- **Tableau II** : Répartition selon la parité.
- **Tableau III** : Répartition des patientes selon les ATCDS médicaux .
- **Tableau IV** : Répartition des types de cancer retrouvés dans les ATCDS familiaux .
- **Tableau V** : Répartition selon le siège .
- **Tableau VI** : Répartition selon l'atteinte ganglionnaire clinique.
- **Tableau VII** : Les types de biopsie.
- **Tableau VIII** : Les différents types histologiques.
- **Tableau IX** : Répartition selon CA15-3.
- **Tableau X** : Classification clinique chez les patientes au stade métastatique.
- **Tableau XI** : Classification clinique chez les patientes au stade localisé.
- **Tableau XII** : Répartition du Ki67.
- **Tableau XIII** : Atteinte ganglionnaire.
- **Tableau XIV** : Les protocoles de chimiothérapie adjuvante.
- **Tableau XV**: Répartition des toxicités selon les protocoles de chimiothérapie palliative.
- **Tableau XVI** : L'âge moyen de diagnostic de TNBC dans les différentes séries de la littérature.
- **Tableau XVII** : La tranche d'âge la plus touchée dans les différentes séries de la littérature.
- **Tableau XVIII** : Le statut hormonal des Patientes TNBC dans les différentes études.
- **Tableau XIX** : Comparaison du type histologique entre les différentes études.
- **Tableau XX** : Comparaison de la survie globale selon le type histologique.



# **LISTE DES ABRÉVIATIONS**





## Liste des abréviations :

|                |   |
|----------------|---|
| <b>ACR</b>     | : American College of Radiology                         |
| <b>BIRADS</b>  | : BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM              |
| <b>CA 15-3</b> | : Cancer Antigen 15-3                                   |
| <b>CO</b>      | : Contraception orale                                   |
| <b>CRCR</b>    | : Registre des Cancers de la Région Du Grand Casablanca |
| <b>EV</b>      | : Emboles vasculaires                                   |
| <b>EGFR</b>    | : Epidermal Growth Factor Receptor                      |
| <b>FISH</b>    | : Hybridation in situ par fluorescence                  |
| <b>HER 2</b>   | : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2              |
| <b>HR</b>      | : Hazard Ratio  |
| <b>IC</b>      | : Intervalle de confiance                               |
| <b>IRM</b>     | : Imagerie par résonance magnétique                     |
| <b>RCR</b>     | : Registre des Cancers de Rabat                         |
| <b>RCP</b>     | : Réponse pathologique complète                         |
| <b>RH</b>      | : Récepteurs hormonaux                                  |
| <b>RE</b>      | : Récepteurs aux œstrogènes                             |
| <b>RP</b>      | : Récepteurs à la progestérone                          |
| <b>RTH</b>     | : Radiothérapie   |
| <b>RPTM</b>    | : Radiothérapie post mastectomie                        |
| <b>TDM TAP</b> | : Tomodensitométrie thoraco abdominopelvienne           |
| <b>TNBC</b>    | : Cancer du sein triple négatif                         |
| <b>VEGF</b>    | : Vascular endothelial growth factor                    |

**SBR** : The Scarff–Bloom–Richardson (SBR) grade

**SG** : survie globale

**SSP** : survie sans progression



# Plan



|  |           |
|--|-----------|
| <b>INTRODUCTION</b>  | <b>1</b>  |
| <b>MATERIELS ET METHODES</b>                                       | <b>4</b>  |
| <b>RESULTATS</b>   | <b>6</b>  |
| <b>I. Nombre des dossiers</b>                                      | <b>7</b>  |
| 1. Nombre des dossiers du cancer du sein                           | 7         |
| 2. Nombre des dossiers du cancer du sein triple négatif étudié     | 7         |
| <b>II. Caractéristiques épidémiologiques :</b>                     | <b>8</b>  |
| 1. Sexe  | 8         |
| 2. Âge   | 8         |
| 3. Répartition Géographique  | 9         |
| 4. Les antécédents   | 10        |
| 4.1 ATCDS Personnels   | 10        |
| 4.2 ATCDS familiaux de cancer                                      | 11        |
| <b>III. Etude clinique</b>   | <b>12</b> |
| 1. Circonstances de découverte                                     | 12        |
| 2. L'examen des seins  | 12        |
| 3. Examen des aires ganglionnaires                                 | 14        |
| 4. Examen des sites métastatiques                                  | 14        |
| 5. Examens paracliniques   | 15        |
| 6. Bilan d'extension   | 18        |
| 7. Stade anatomique  | 20        |
| <b>IV. Facteurs pronostiques</b>                                   | <b>21</b> |
| 1. Facteurs pronostiques cliniques                                 | 21        |
| 2. Facteurs pronostiques histologiques                             | 23        |
| <b>V. Traitement</b>   | <b>25</b> |
| 1. Loco Régional   | 25        |
| 1.1 Chirurgie  | 25        |
| 1.2 Radiothérapie  | 27        |
| 2. Systémique  | 27        |
| a. Chimiothérapie au stade localisé :                              | 27        |
| b. Chimiothérapie au stade métastatique :                          | 31        |
| <b>VI. Evolution</b>   | <b>35</b> |
| 1. Au stade métastatique   | 35        |
| 2. Au stade localisé   | 35        |
| <b>DISCUSSION</b>  | <b>36</b> |
| <b>I. Généralités</b>  | <b>37</b> |
| A. Epidémiologie   | 37        |
| B. Rappel sur la classification moléculaire de cancer du sein      | 39        |
| 1. Rappel général sur classification moléculaire de cancer du sein | 39        |
| 2. Cancer du sein triple négatif                                   | 40        |
| 3. Classification moléculaire de TNBC                              | 41        |
| C. Le statut PDL1 :  | 44        |
| D. Le cancer du sein triple négatif et le statut PDL 1             | 45        |

|   |            |
|---|------------|
| <b>II. Particularités cliniques</b>             | <b>46</b>  |
| A. Caractéristiques des patients                | 46         |
| B. Examen clinique                              | 54         |
| 1. Circonstances de découverte                  | 54         |
| 2. Examen des seins                             | 55         |
| 3. Examen des aires ganglionnaires              | 57         |
| <b>III. L'étude para clinique</b>               | <b>58</b>  |
| A. Mammographie                                 | 58         |
| B. Echographie mammaire / Echographie axillaire | 59         |
| C. IRM mammaire                                 | 62         |
| D. Biopsie                                      | 63         |
| <b>IV. Etude anatomopathologique :</b>          | <b>64</b>  |
| 1. Type histologique                            | 64         |
| 2. Immunohistochimie                            | 65         |
| <b>V. Le bilan d'extension</b>                  | <b>67</b>  |
| A. Radiologique                                 | 67         |
| B. Biologique : marqueur tumoral CA 15-3        | 68         |
| <b>VI. Particularités pronostiques</b>          | <b>69</b>  |
| A. Facteurs pronostiques cliniques              | 69         |
| B. Facteurs pronostiques Histologiques          | 69         |
| C. La localisation métastatique                 | 73         |
| <b>VII. Particularités thérapeutiques</b>       | <b>74</b>  |
| A. Traitement locorégional                      | 74         |
| 1. Chirurgie                                    | 74         |
| 2. Radiothérapie                                | 75         |
| B. Traitement systémique                        | 76         |
| 1. Chimiothérapie                               | 76         |
| 2. Immunothérapie                               | 81         |
| 3. Les inhibiteurs de PARP                      | 86         |
| 4. Les inhibiteurs de récepteurs d'androgène    | 87         |
| 5. Les Anticorps conjugués                      | 88         |
| 6. Les inhibiteurs de VEGF                      | 89         |
| 7. Les inhibiteurs de l'EGFR                    | 90         |
| <b>VIII. Evolution</b>                          | <b>91</b>  |
| <b>CONCLUSION</b>                               | <b>92</b>  |
| <b>RESUMES</b>                                  | <b>94</b>  |
| <b>ANNEXES</b>                                  | <b>101</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE</b>                            | <b>113</b> |



# INTRODUCTION



Le cancer est la deuxième cause de mortalité par maladie dans le monde. Selon les résultats de GLOBOCAN 2020, le cancer du sein est considéré comme le premier cancer féminin. Il représente le un quart de tous les cancers, et 15,5% des décès par cancer, se classant ainsi au 1<sup>er</sup> rang en termes d'incidence (2,3 millions de cas) et de mortalité (5<sup>ème</sup> cause de décès dans le monde par cancer) dans la majorité des pays du monde en 2020 [1] [2].

Au Maroc, le cancer du sein est la première localisation du cancer (22,6% des cas du cancer du sein ont été enregistrés du total des cancers, tous sexes confondus, durant la période allant de 2013 à 2017). Chez la femme, le cancer du sein représente 26% –30% des cancers [3].

La classification moléculaire de cancer du sein a été établie depuis 2000 et a distingué quatre sous types moléculaires de cancer du sein : (1) Luminal A : caractérisé par l'expression des récepteurs hormonaux, et l'absence de surexpression et amplification de l'HER 2, (2) Luminal B caractérisé par l'expression des RH et la surexpression et l'amplification de l'HER 2. Les tumeurs surexprimant l'HER 2 ( RH négatif) (3) et (4) les tumeurs triples négatives [4] .

Le cancer du sein triple négatif est un sous type de cancer du sein qui est défini par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux : les récepteurs aux œstrogènes (RE), les récepteurs à la progestérone (RP) et par l'absence de surexpression ou d'amplification des gènes codant les récepteurs HER2 (Human epidermal Growth factor receptor 2). Il représente 10–20% des cancers du sein [4].

Le cancer du sein triple négatif est un cancer agressif. Son agressivité est lié au risque plus élevé des récives précoces locales mais aussi à distance, et à la fréquence des formes métastatiques qui sont associées à une diminution significative de la survie globale [4].

Les choix thérapeutiques pour ce type de cancer du sein sont réduits car les patients ne bénéficient ni d'hormonothérapie ni des thérapies ciblées, et la prise en charge se base essentiellement sur la chimiothérapie cytotoxique, la chirurgie et la radiothérapie.

Notre étude a comme but de mettre le point sur les particularités cliniques, thérapeutiques et pronostiques du cancer du sein triple négatif à travers l'analyse d'une série de cas de TNBC colligés au service d'oncologie médicale au niveau du centre d'oncologie et d'hématologie de Marrakech.





---

# MATERIELS ET METHODES

---



## **I. Matériels et Méthodes :**

Il s'agit d'une étude rétrospective menée au service d'oncologie médicale au centre d'oncologie et d'hématologie au niveau du CHU MED VI de Marrakech et portant sur les dossiers des patients admis pour la prise en charge d'un cancer du sein triple négatif durant une période de 9 ans allant de 01 janvier 2012 à 31 décembre 2020.

Après consultation des dossiers des patients suivis pour un cancer du sein triple négatif au service d'oncologie médicale :

### **1. Critères d'inclusion :**

- Patients âgés de 18 ans et plus.
- Diagnostic de cancer du sein confirmé histologiquement.
- Récepteurs hormonaux négatif : RE – et RP –
- Pas d'expression immunohistochimique ni d'amplification de l'HER2.

### **2. Critères d'exclusion :**

- Les dossiers cliniques non exploitables. (Dossiers avec beaucoup d'informations manquantes).
- Patients inclus dans un essai clinique.

Les données ont été recueillies sur deux fiches d'exploitation détaillées la première pour le TNBC localisé (Annexe 1) et la 2ème pour TNBC métastatique (Annexe 2).

La saisie des textes et des tableaux a été faite sur le logiciel Word XP et celle des graphiques sur le logiciel Excel XP.



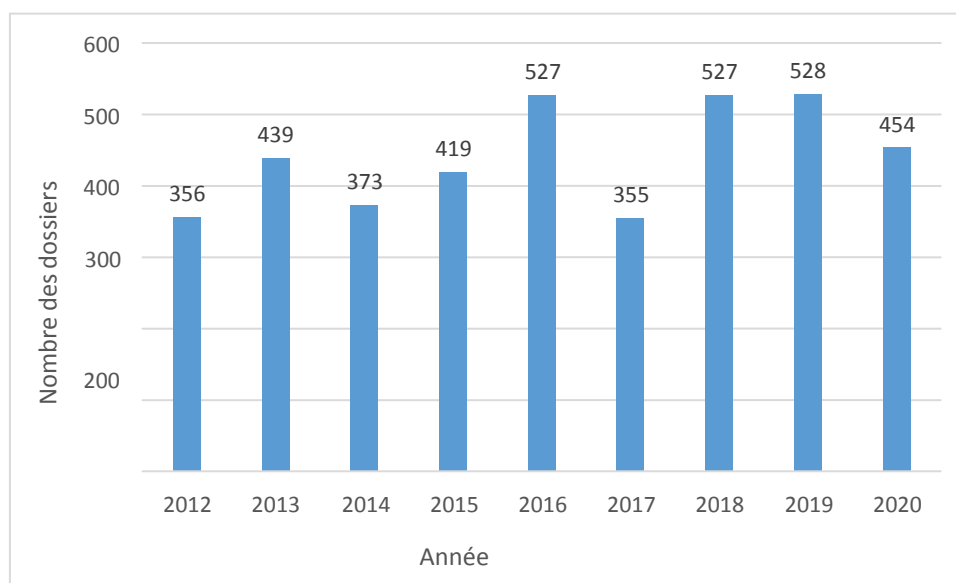
## RESULTATS



## **I. Nombre des dossiers :**

### **1. Nombre des dossiers de cancer du sein :**

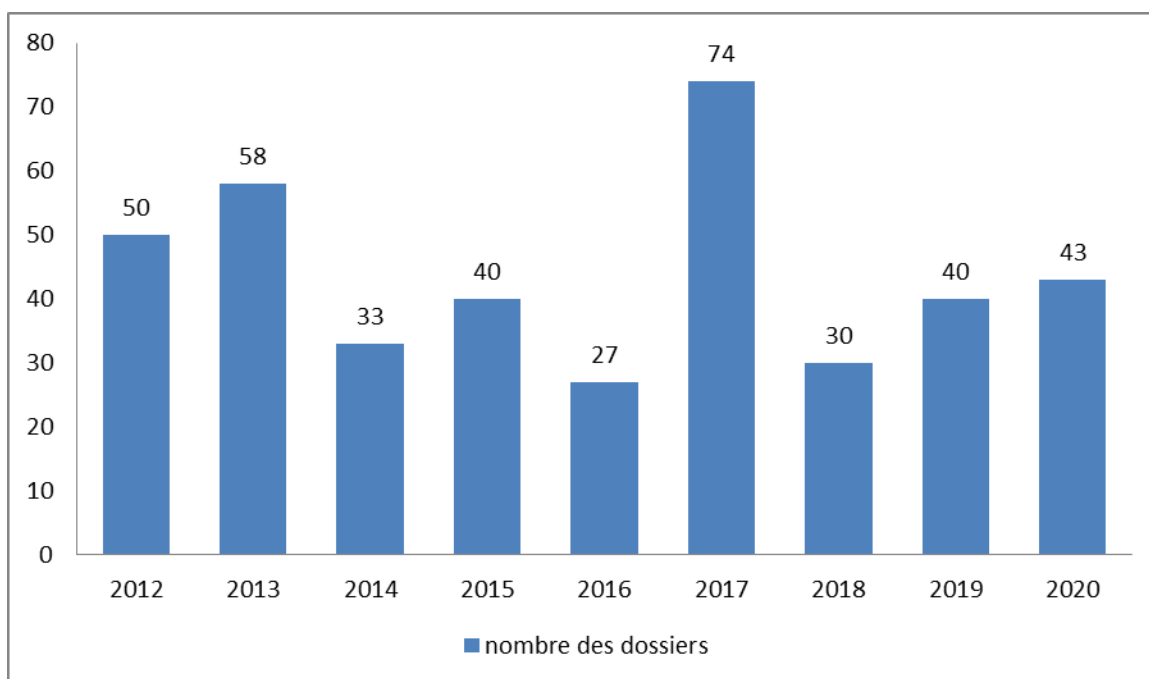
Entre 2012 et 2020, le service d'oncologie médicale du CHU Mohammed VI de Marrakech avait enregistré un total de 3978 de nouveau cas de patients atteints de cancer du sein soit une moyenne de 442 dossiers par an. (Figure 1)



**Figure 1 : Nombre des dossiers de cancer du sein par an**

### **2. Nombre des dossiers de cancer du sein triple négatif étudiés :**

Selon nos critères d'inclusion et d'exclusion, 395 dossiers de cancer du sein triple négatif ont été inclus dans notre étude, soit une moyenne de 44 dossiers par an. (Figure 2).



**Figure 2 : Nombre des dossiers de cancer du sein triple négatif étudiés par an**

## **II. Caractéristiques épidémiologiques :**

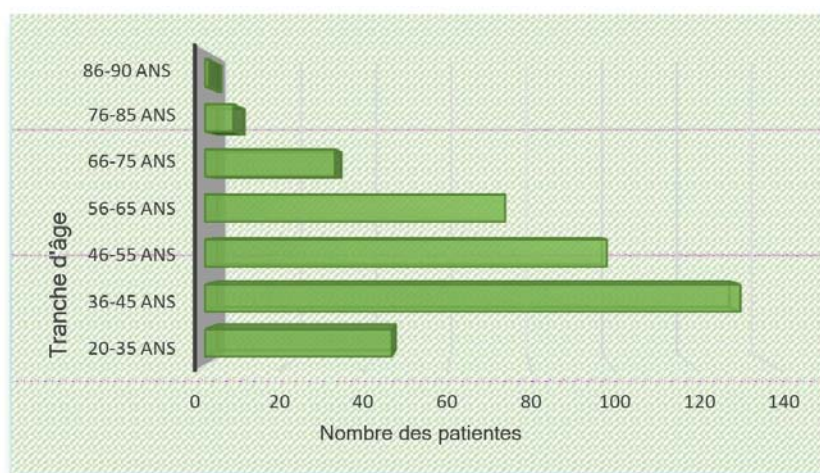
### **1. Sexe :**

La population étudiée était exclusivement féminine aucun patient du sexe masculin n'a été identifié.

### **2. Âge :**

La moyenne d'âge de nos patientes était de 49,1 ans avec des âges extrêmes de 23 ans et de 88ans.

La tranche d'âge la plus touchée était 36–45 ans. (Figure 3)



**Figure 3 : Répartition selon la tranche d'âge**

### **3. Répartition Géographique :**

Une seule patiente était originaire du Mali ; le reste des patientes étaient originaires des différentes régions et villes du Maroc avec une prédominance de la région de Marrakech – Safi estimée de 67% des cas. Chez 80 patientes l'origine géographique n'était pas mentionnée sur les dossiers. (Tableau I)

**Tableau I : Répartition géographique**

| Résidence                | Fréquence | Pourcentage |
|--------------------------|-----------|-------------|
| Marrakech Safi           | 264       | 67%         |
| Beni Mellal- khénifra    | 10        | 3%          |
| Drâa – Tafilalet         | 27        | 7%          |
| Dakhla-Oued Ed-Dahab     | 1         | 0,25%       |
| Casablanca – Settat      | 2         | 0,5%        |
| Laayoune-Saguia al Hamra | 3         | 1%          |
| l'Oriental               | 1         | 0,25%       |
| Rabat Salé Kénitra       | 1         | 0,25%       |
| Souss-Massa              | 5         | 1%          |
| Mali                     | 1         | 0,25%       |
| Non précisée             | 80        | 20%         |
| Total                    | 395       | 100%        |

#### 4. Les antécédents :

##### 4.1 Personnels

##### 4.1.1. Parité :

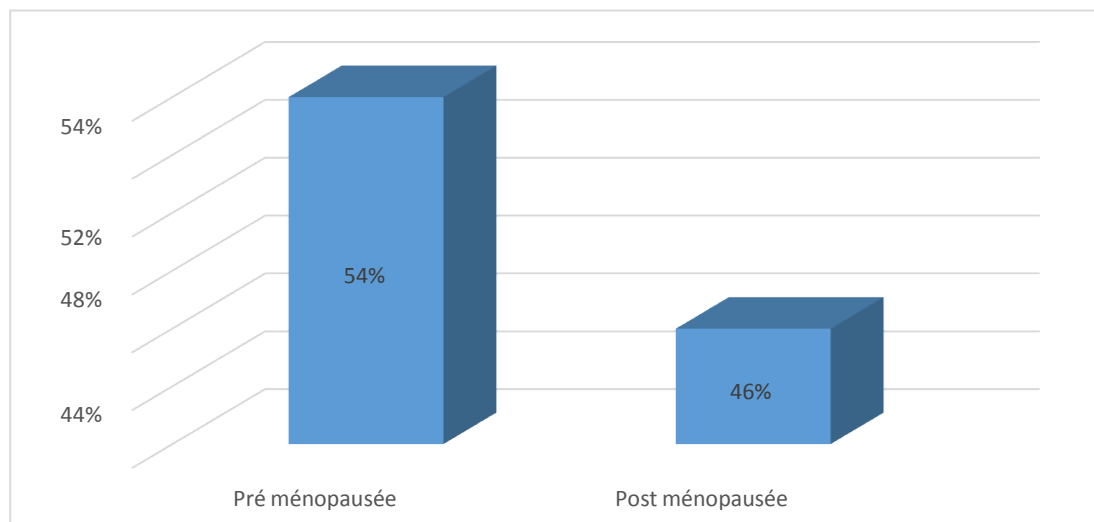
La majorité de nos patientes étaient multipares avec un pourcentage de 60 % (235 patientes), alors que les nullipares représentaient 22% (86 patientes) et les pauci pares ( $\leq$  à 2 enfants) représentaient 17% (69 patientes) des cas étudiés. 5 patientes soit 1% des cas étaient enceintes au moment du diagnostic de leur cancer du sein. (Tableau II)

**Tableau II : Répartition selon la parité**

| Parité                            | Fréquence | Pourcentage |
|-----------------------------------|-----------|-------------|
| Multipares                        | 235       | 60 %        |
| Pauci pares ( $\leq$ à 2 enfants) | 69        | 17%         |
| Nullipares                        | 86        | 22%         |
| Grossesse évolutive               | 5         | 1%          |
| Total                             | 395       | 100%        |

##### 4.1.2. Statut hormonal :

Les patientes pré ménopausées représentaient la majorité avec un pourcentage de 54% des cas (212 patientes), alors que les patientes post ménopausées représentaient 46 % (183 patientes) de l'échantillon étudié. (Figure 4).



**Figure 4 : Distribution selon le statut hormonal**

**4.1.3. Médicaux :**

Seulement 75 patientes (soit 19,03% de l'échantillon étudié) présentaient des ATCDS médicaux. Le diabète, l'hypertension artérielle et les cardiopathies représentaient la majorité des antécédents médicaux retrouvés chez nos patientes avec un pourcentage de 51%, 20% et 8% des cas respectivement. (Tableau III).

**Tableau III : répartition des patientes selon les ATCDS médicaux :**

| <b>ATCDS médicaux</b>   | <b>Fréquence</b> | <b>Pourcentage</b> |
|-------------------------|------------------|--------------------|
| Diabète                 | 38               | 51%                |
| HTA                     | 15               | 20%                |
| Cardiopathie            | 6                | 8%                 |
| Dysthyroïdie            | 5                | 7%                 |
| Dépression              | 3                | 4%                 |
| VIH                     | 2                | 3%                 |
| Hépatite B              | 2                | 3%                 |
| Epilepsie               | 1                | 1%                 |
| Syndrome de Gilbert     | 1                | 1%                 |
| Polyarthrite rhumatoïde | 1                | 1%                 |
| Insuffisance rénale     | 1                | 1%                 |
| Total                   | 75               | 100%               |

**4.1.4. Antécédents personnels de cancer du sein :**

Seulement 11 patientes (soit 3 % des cas étudiés) présentaient un antécédent personnel de cancer du sein.

**4.2 Familiaux :****4.2.1. ATCDS familiaux de cancer :**

Un ATCD familial de cancer a été trouvé chez 50 patientes soit 13 % des cas étudiés :

47 patientes (soit 12% de l'échantillon étudié) présentaient un ATCD familial de cancer premier degré (mère, sœur, fille).

Chez 3 patientes (soit 1% des cas étudiés) un ATCD familial de cancer deuxième degré (tante, grand-mère) a été retrouvé.

Le cancer du sein et le cancer de l'ovaire étaient majoritaires dans notre série de cas



avec un pourcentage de 72% des cas (36 patientes) alors que les autres types de cancer représentaient 28% des cas. (Tableau IV)

**Tableau IV : Répartition des types de cancer retrouvés dans les ATCDS familiaux :**

| Type de cancer : | Fréquence : | Pourcentage : |
|------------------|-------------|---------------|
| Sein             | 34          | 68%           |
| Sein et ovaire   | 2           | 4%            |
| Autres           | 14          | 28%           |
| Total            | 50          | 100%          |

### **III. Etude clinique :**

#### **1. Circonstances de découverte :**

Le motif de consultation le plus fréquent était l'autopalpation d'un nodule du sein retrouvé chez toutes les patientes (100%).

#### **2. L'examen des seins :**

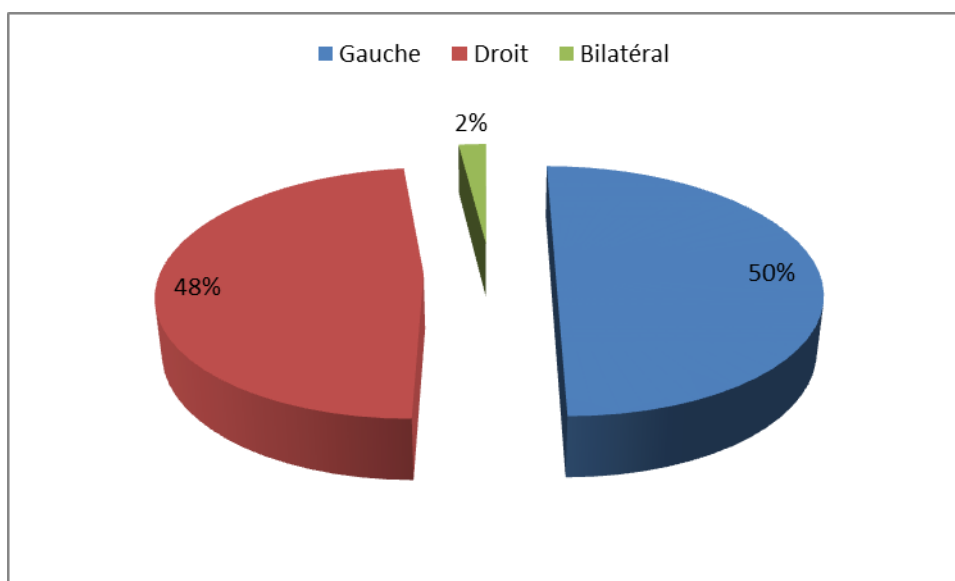
##### **2.1 L'aspect :**

Un aspect de peau d'orange a été retrouvé chez 35 patientes soit 9 % de l'échantillon étudié, alors qu'un aspect de sein inflammatoire était retrouvé chez 15 patientes soit 4 % des cas. Pour le reste des patientes (87%) aucune modification du revêtement cutané mammaire n'a été rapportée sur les dossiers.

La maladie de Paget n'était pas présente dans notre série de cas.

##### **2.2 Latéralité :**

Le côté gauche était le plus atteint dans notre série avec un pourcentage de 50% des cas (198 patientes). La lésion était bilatérale dans 2 % des cas (6 patientes) et la localisation droite était trouvée chez 191 patientes soit 48% des cas. (Figure 5).



**Figure 5 : Répartition selon la latéralité de la lésion**

### **2.3 Siège :**

Une nette prédominance du quadrant supérieur a été notée avec un pourcentage de 81% des cas, le quadrant supéro externe (QSE) représentait 58% des cas, et le quadrant supéro interne (QSI) représentait 23%.

Le quadrant inférieur représentait 19% de l'échantillon étudié. (Tableau V).

**Tableau V : Répartition selon le siège :**

| Localisation | Nombre : | Pourcentage : |
|--------------|----------|---------------|
| QSE          | 230      | 58%           |
| QSI          | 91       | 23%           |
| QIE          | 47       | 12%           |
| QII          | 27       | 7%            |
| Total        | 395      | 100%          |

### **2.4 La taille tumorale clinique :**

La taille tumorale clinique était rapportée chez 150 patientes soit 38 % de l'échantillon étudié, avec une taille moyenne de 32 mm, la taille minimale retrouvée était de 10mm et la maximale était de 80mm.

### **3. Examen des aires ganglionnaire :**

Les résultats de l'examen clinique ganglionnaire ont été rapportés chez 150 patientes soit 38% de notre série. Des atteintes ganglionnaires ont été trouvées chez 94 patientes soit 63% des cas (94/150). (Tableau VI).

Aucune atteinte ganglionnaire (N0) n'a été rapportée dans 37% (56/150) des cas.

**Tableau VI : Répartition selon l'atteinte ganglionnaire clinique**

| <b>c N (envahissement ganglionnaire)</b> | <b>Fréquence (pourcentage des cas)</b> |
|--|--|
| 0  | 56 (37%)                               |
| 1  | 45 (30%)                               |
| 2  | 29 (19%)                               |
| 3  | 7 (5%)                                 |
| x  | 13 (9%)                                |

### **4. Examen physique des sites métastatiques :**

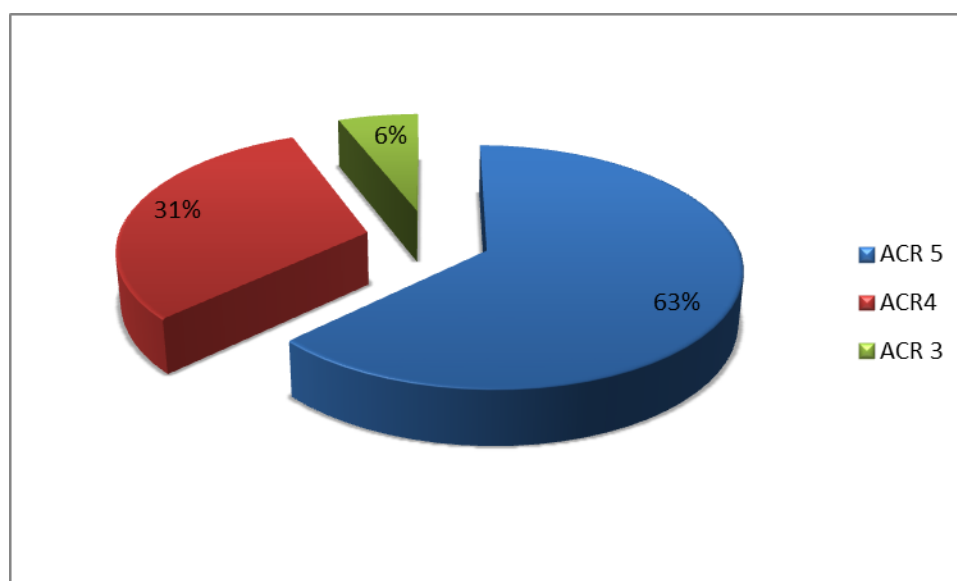
- **Examen pulmonaire** : a révélé la présence d'un syndrome d'épanchement pleural clinique chez 3 patientes (0.75% des cas).
- **Examen abdominale** : à la limite de l'examen clinique effectué, aucune anomalie abdominale n'a été rapportée chez nos patientes.
- **Examen du squelette** : des douleurs osseuses ont été rapportées par 11 patientes (3% des cas), l'examen clinique a objectivé des douleurs osseuses à la palpation et à la mobilisation active des deux membres supérieur et inférieur chez 6 patientes , une impotence fonctionnelle était rapportée chez une seule patiente , et chez 4 patientes des douleurs rachidiennes ont été trouvées ( la localisation était dorsale pour 3 patientes et pour une seule patiente elle était lombaire ) . Aucun cas d'une fracture pathologique n'a été rapporté dans notre série.
- **Examen neurologique** : Bien que les résultats de l'examen neurologique n'étaient pas

détaillés sur les dossiers de nos patientes, mais aucune signalisation d'une atteinte neurologique clinique n'a été trouvée.

## **5. Examens paracliniques :**

### **5.1 Examens d'imagerie mammaire :**

La mammographie et l'échographie mammaire étaient réalisées chez toutes les patientes et les lésions ont été classées selon la classification BIRADS/ACR : (Figure 6). La lésion a été classée ACR 5 chez 249 patientes (63%) ; et ACR 4 chez 123 patientes (31%). Alors que chez 23 patientes (6%) elle a été classée ACR 3.



**Figure 6 : Répartition selon la classification ACR :**

### **5.2 Biopsie :**

#### **5.2-1 Le délai de la biopsie**

La durée moyenne entre l'examen clinique ou paraclinique suspectant la malignité et la date de la biopsie de confirmation était de 35 jours.

**5.2-2 Les types de biopsie effectuée :**

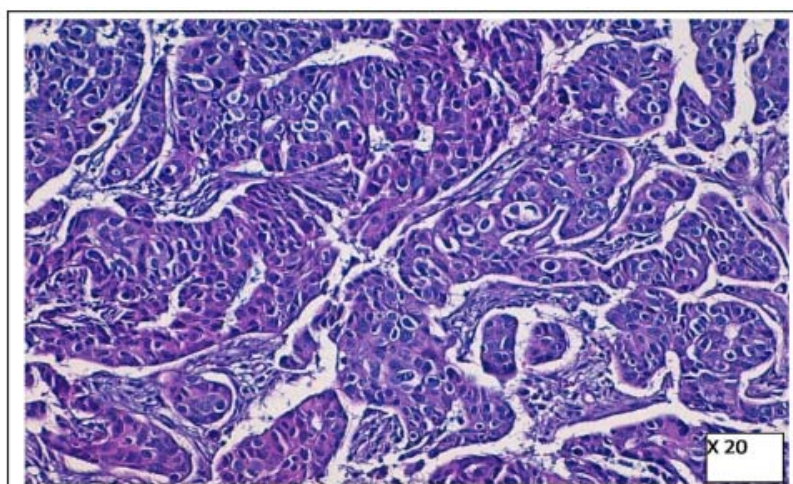
Toutes les patientes ont bénéficié d'une biopsie pour confirmation histologique, le tableau VII résume les différents types des biopsies effectuées ; chez 44 patientes soit 11,1% des cas étudiés, le diagnostic a été fait d'emblée sur des pièces opératoires.

**Tableau VII : Les types de biopsie**

| Type de biopsie      | Fréquence : | Pourcentage |
|----------------------|-------------|-------------|
| Percutanée           | 161         | 41%         |
| Extemporane          | 75          | 19%         |
| Exérèse              | 56          | 14%         |
| Chirurgicale         | 42          | 11%         |
| Cutanée              | 9           | 2%          |
| Ganglionnaire        | 8           | 2%          |
| Sur pièce opératoire | 44          | 11%         |
| Total                | 395         | 100%        |

**5.2-3 Types histologiques :**

Le carcinome canalaire infiltrant était le type anatomopathologique le plus fréquent, avec un pourcentage de 85% des cas étudiés (Figure 7). Le carcinome médullaire et le carcinome lobulaire ont été trouvés dans 4% et 1% des cas respectivement. (Tableau VIII.)



**Figure 7 : Image histologique d'un carcinome  
canaire infiltrant  
(Service d'anatomopathologie CHU MED VI)**

**Tableau VIII : Les différents types histologiques**

| Type histologique               | Fréquence : | Pourcentage |
|---------------------------------|-------------|-------------|
| Carcinome canalaire infiltrant  | 337         | 85%         |
| Carcinome non différencié       | 32          | 8%          |
| Carcinome médullaire            | 15          | 4%          |
| Carcinome lobulaire infiltrant  | 4           | 1%          |
| Carcinome mammaire métaplasique | 2           | 0,5%        |
| Carcinome épidermoïde           | 2           | 0,5%        |
| Cribriforme                     | 1           | 0,25%       |
| Mixte                           | 1           | 0,25%       |
| Carcinosarcome                  | 1           | 0,25%       |

**5.2-4 Le statut HER2 :**

Le statut HER2 a été recherché chez toutes les patientes, la tumeur est caractérisée HER 2 négatif d'emblée si le score est 0+ par immunohistochimie (IHC) ce qui était le cas chez 334 patientes (84%) , ou 1+ ce qui était le cas chez 42 patientes (11%) .Le test d'hybridation in situ par fluorescence (FISH) était nécessaire chez 19 patientes (5%) chez qui un Score 2+ a été retrouvé par IHC. (Figure 8)

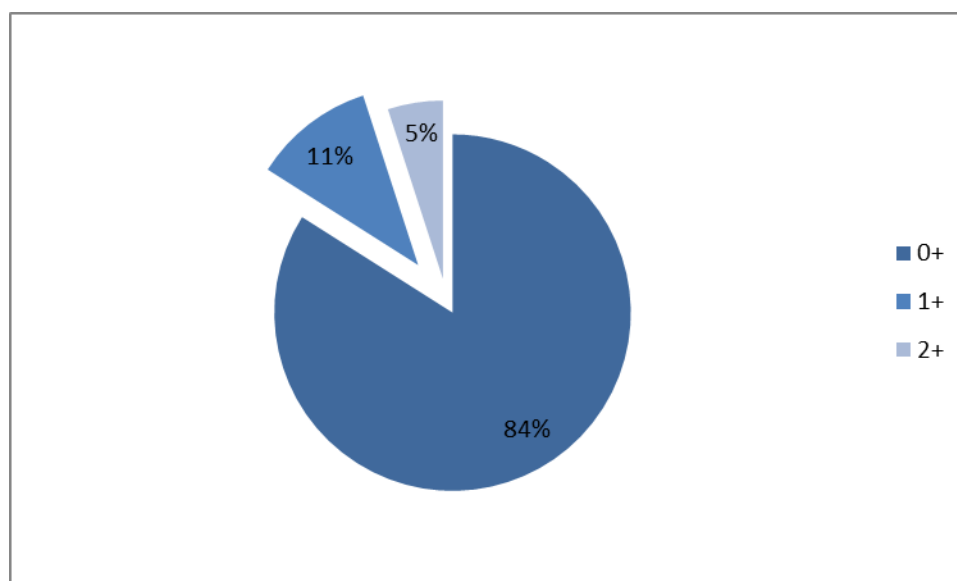


Figure 8 : Répartition selon le statut HER2

## 6. Bilan d'extension :

### 6.1 Examens biologiques : Marqueur tumorale CA15-3

Le dosage du marqueur tumoral CA15-3 au moment du diagnostic a été effectué chez 114 patientes soit 29% des cas étudiés, avec une valeur moyenne de 36,51 UI/ml.

La valeur de CA15-3 était normale (inférieur à 30 UI / ml) chez 91 patientes soit 80% des cas, avec une valeur minimale de <2 UI/ml et une valeur maximale de 29,9 UI/ml.

La valeur de CA15-3 était positive (supérieur à 30 UI / ml) chez 23 patientes soit 20% des cas, avec une valeur minimale de 33,8 UI /ml et une valeur maximale de 928 UI /ml.

(Tableau IX)

Tableau IX : répartition selon CA15-3 :

| Valeur de CA15-3 | Nombre | Pourcentage |
|------------------|--------|-------------|
| <30 UI /ml       | 91     | 80%         |
| >30 UI /ml       | 23     | 20%         |
| Total            | 114    | 100%        |

**6.2 Examens radiologiques :**

❖ **Radio thorax :**

La radiographie thoracique standard a été effectuée chez 206 patientes, et n'a pas révélé d'anomalies métastatiques.

❖ **Echographie abdominale :**

Elle a été effectuée chez 206 patientes avec la radio thorax, et elle n'a pas révélé d'anomalies métastatiques.

❖ **TDM TAP :** toutes les patientes (100%) ont bénéficié d'une TDM TAP :

Chez 32 patientes (8% des cas) la TDM TAP a objectivé des métastases pulmonaires.

Chez 14 patientes (3 %des cas) TDM TAP a montré des métastases hépatiques.

Chez 9 patientes (2% des cas) TDM TAP a objectivé la présence des métastases hépatiques et pulmonaires.

Chez 9 patientes (2% des cas) TDM TAP a signalé la présence des métastases ganglionnaires.

Chez 16 patientes (4% des cas) une atteinte osseuse secondaire a été montrée par TDM TAP.

Pour le reste des patientes (80% des cas) aucune anomalie secondaire n' a été rapportée par la TDM TAP.

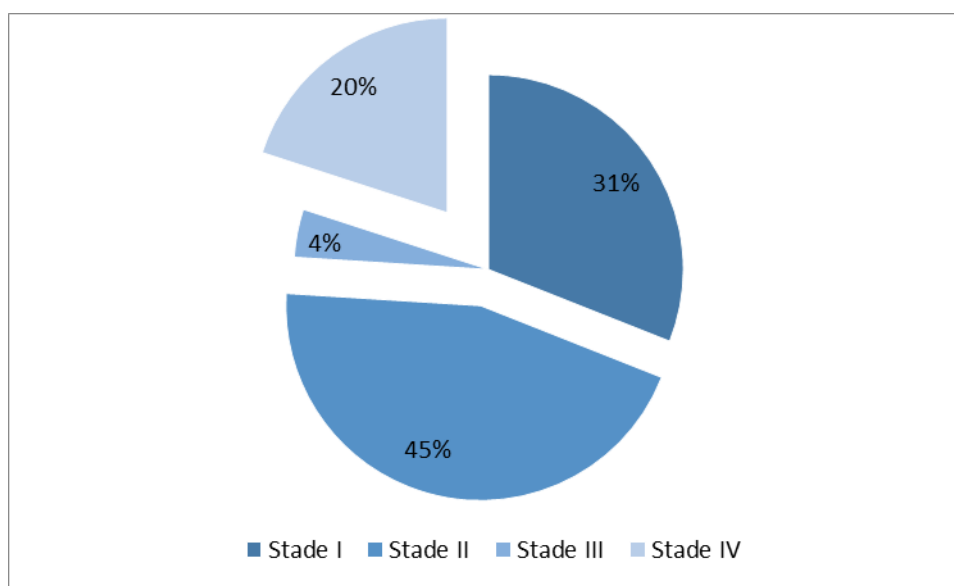
❖ **Scintigraphie osseuse :**

La scintigraphie osseuse a été réalisée chez 93 patientes et a objectivé une atteinte osseuse secondaire chez 33 patientes soit 8,3% des cas étudiés.



### **7. Stade anatomique :**

Au terme des résultats de l'examen clinique retrouvés et ceux du bilan d'extension, les patientes ont été classées en quatre stades. 122 patientes ont été classées au stade I (31%), 179 patientes ont été classées stade II (45%), 14 patientes ont été classées stade III (4%), et 80 patientes ont été d'emblée métastatique au moment du diagnostic et ont été classées ainsi stade IV (20%). (Figure 9)



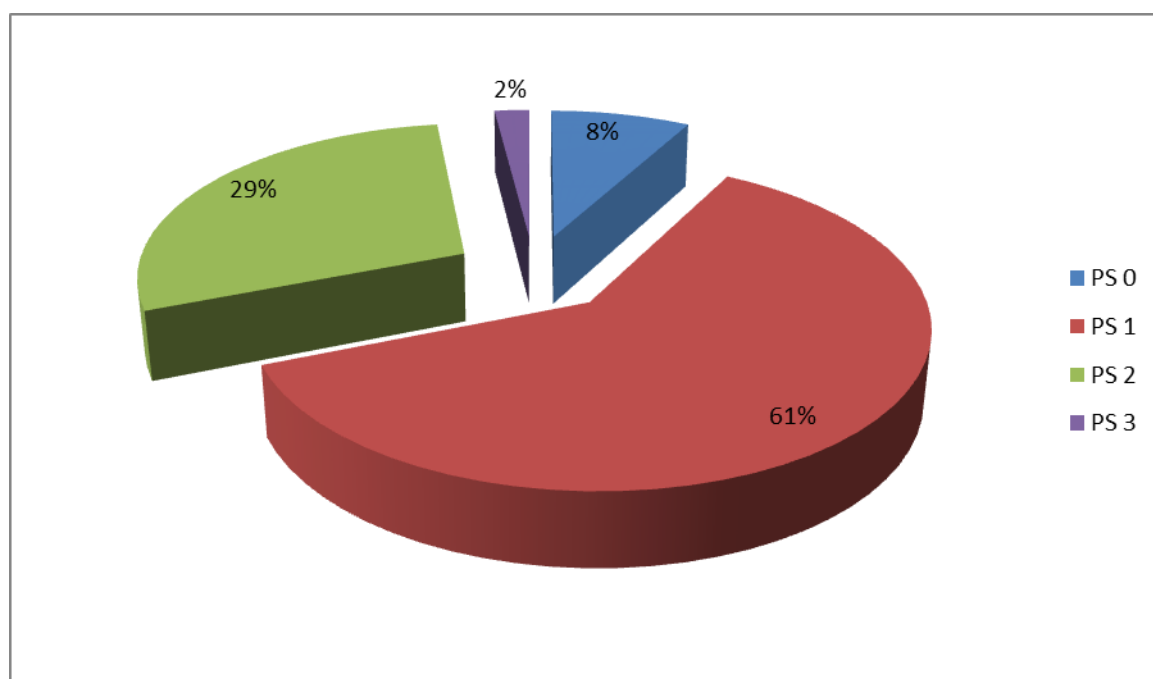
**Figure 9 : Répartition selon le stade clinique :**

## IV. Facteurs pronostiques :

### 1. Facteurs pronostiques cliniques :

#### 1.1 Etat général :

L'état général a été évalué selon l'index de performance (PS) de l'OMS. La valeur de PS était de 0 chez 30 patientes (8% des cas) ; et était de 1 chez 243 patientes (61% des cas). Alors que chez 115 patientes (29% des cas) la valeur de PS était de 2 et elle était de 3 chez seulement 7 patientes (2% des cas). (Figure 10)



**Figure 10 : Répartition selon l'index de performance PS de L'OMS :**

#### 1.2 Classification clinique :

##### ➤ Au stade métastatique :

La classification clinique TNM ( cTNM) a été précisée chez toutes les patientes au stade métastatique , une nette prédominance de cT4b a été notée avec un pourcentage de 52% (42patientes ) de l'échantillon étudié . (Tableau X)

**Tableau X : Classification clinique chez les patientes au stade métastatique .**

| cT ( taille tumorale) | Fréquence (pourcentage des cas ) | cN (envahissement ganglionnaire ) | Fréquence (pourcentage des cas ) | cM ( Métastases) | Fréquence (pourcentage des cas ) |
|-----------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|------------------|----------------------------------|
| 2                     | (9%)                             | 0                                 | 23(29%)                          | 1                | 39 (49%)                         |
| 4b                    | 42 (52%)                         | 1                                 | 27 (34%)                         | x                | 41(51%)                          |
| 4c                    | 4(5%)                            | 2                                 | 14(17%)                          |                  |                                  |
| 4d                    | 27 (34%)                         | 3                                 | 7(8,75%)                         |                  |                                  |
|                       |                                  | x                                 | 9(11,25%)                        |                  |                                  |

➤ **Au stade localisé :**

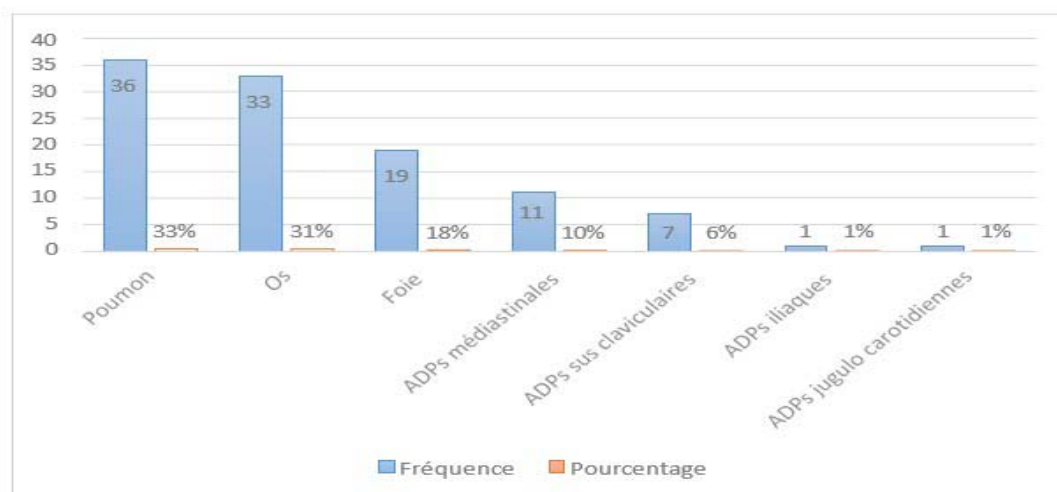
La classification clinique TNM (cTNM) a été précisée chez 70 patientes soit 22% des cas étudiés au stade localisé, celles qui ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante, cT2 était majoritaire avec un pourcentage de 40% (28 patientes), ainsi que cN0 avec un pourcentage de 47% (33 patientes) . (Tableau XI)

**Tableau XI : Classification clinique chez les patientes au stade localisé.**

| cT ( taille tumorale) | Fréquence (pourcentage des cas ) | cN (envahissement ganglionnaire ) | Fréquence (pourcentage des cas ) | cM (Métastase) | Fréquence (pourcentage des cas ) |
|-----------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------|----------------------------------|
| 1                     | 3 (4%)                           | 0                                 | 33(47%)                          | 0              | 39(56%)                          |
| 1c                    | 4 (6%)                           | 1                                 | 18(26%)                          | x              | 31 (44%)                         |
| 2                     | 28 (40%)                         | 2                                 | 15(21%)                          |                |                                  |
| 3                     | 9 ( 13%)                         | x                                 | 4 (6%)                           |                |                                  |
| 4a                    | 6 (9%)                           |                                   |                                  |                |                                  |
| 4b                    | 8(11%)                           |                                   |                                  |                |                                  |
| 4c                    | 5 (7%)                           |                                   |                                  |                |                                  |
| 4d                    | 7 (10%)                          |                                   |                                  |                |                                  |

### **1.3 Localisation métastatique :**

Les sites métastatiques les plus fréquents dans notre série de cas étaient le poumon, et l'os (Figure 11). La localisation métastatique cérébrale n'était pas présente d'emblée dans notre échantillon étudié au stade métastatique.

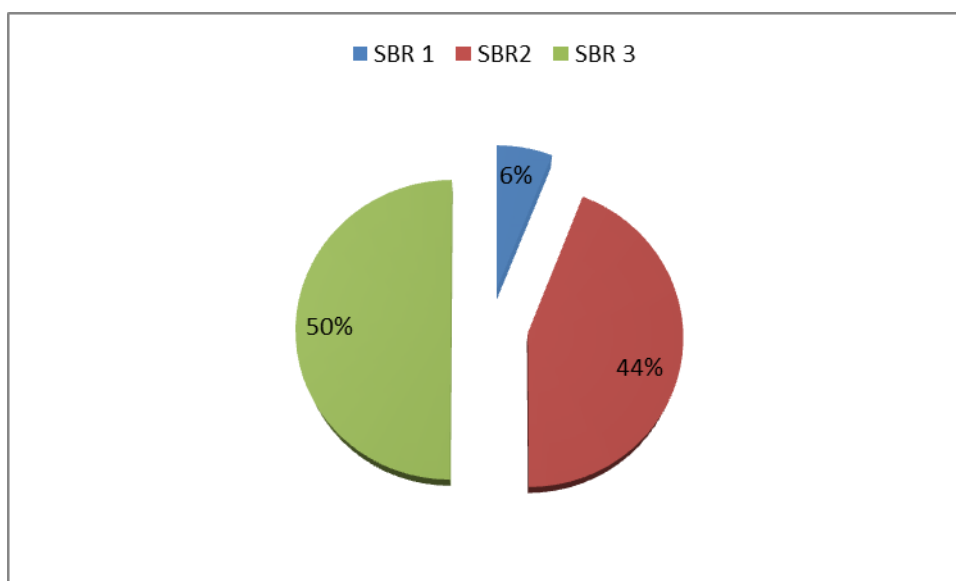


**Figure 11: Répartition des sites métastatiques :**

## **2. Facteurs pronostiques histologiques :**

### **2.1 Grade SBR :**

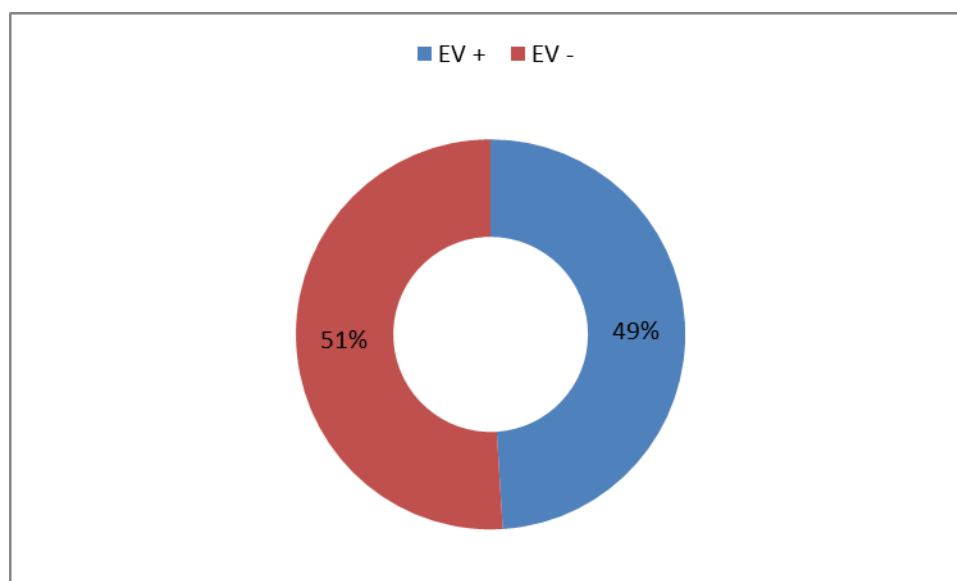
Le grade SBR a été étudié chez toutes les patientes. Le grade SBR 1 était minoritaire et a été retrouvé chez 25 patientes (6%), tandis que le grade SBR 3 était majoritaire et a été retrouvé chez la moitié (50%) des patientes (196 patientes). Le grade SBR 2 a été retrouvé chez 174 patientes (44%). (Figure 12)



**Figure 12 : Répartition selon grade SBR**

## 2.2 Emboles vasculaires :

Étudiées chez toutes les patientes, les emboles vasculaires étaient présentes chez 193 patientes (49%) et absentes chez 202 patientes (51%). (Figure : 13).



**Figure 13 : Répartition selon la présence ou l'absence des emboles vasculaires**

**2.3 Index de prolifération le KI67 :**

Le Ki67 a été étudié chez toutes les patientes, avec une nette prédominance des valeurs de > 50% retrouvées chez 178 patientes soit 45% de l'échantillon étudié. (Tableau XII)

La valeur minimale du Ki67 retrouvée dans notre série de cas était de <1%, alors que la valeur maximale était de 90%.

**Tableau XII : Répartition du KI67**

| <b>KI67</b> | <b>Nombre</b> | <b>Pourcentage</b> |
|-------------|---------------|--------------------|
| <20%        | 48            | 12%                |
| 20-50       | 169           | 43%                |
| >50%        | 178           | 45%                |
| Total       | 395           | 100%               |

**V. Traitement :**

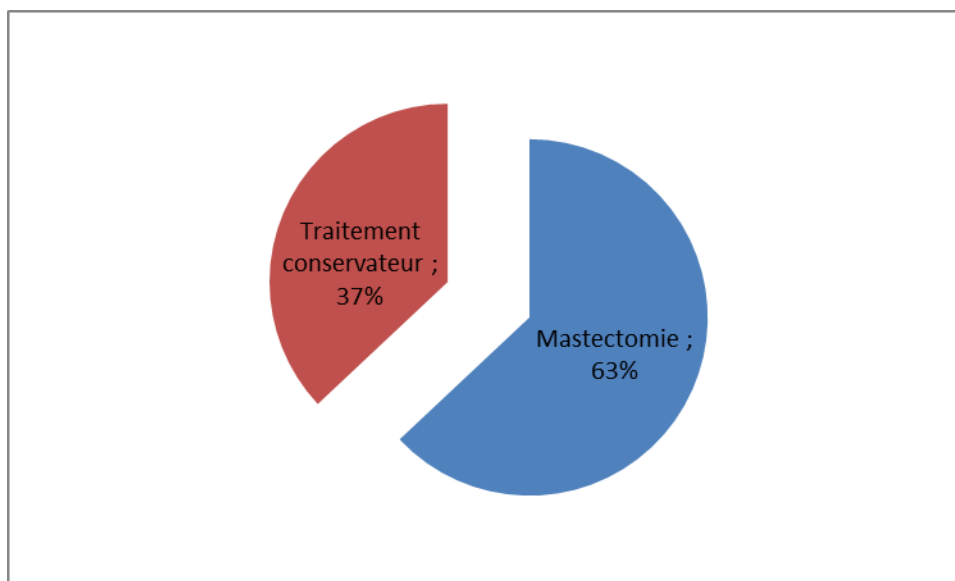
**1. Loco Régional :**

**1.1 Chirurgie**

**1.1-1 Curative :**

Le traitement chirurgical curatif a été effectué chez 370 patientes soit 94% de l'échantillon étudié. Une mastectomie unilatérale (Patey) a été réalisée chez 257 patientes (63% des cas), alors que le traitement conservateur a été effectué chez 113 patientes (37% des cas). (Figure 14).

Dans notre série de cas, 25 patientes n'ont pas bénéficié d'un acte chirurgical : 18 parmi elles étaient métastatiques, 6 patientes ont progressé après chimiothérapie néoadjuvante et pour une seule patiente la tumeur était inopérable.



**Figure 14 : Répartition selon le geste opératoire effectué**

➤ **Curage ganglionnaire :**

Le curage ganglionnaire était étudié chez 308 patientes soit 78% de l'échantillon étudié, avec une moyenne de 16 ganglions prélevés. Le nombre minimal des GGs prélevés était de 4 GGs et le nombre maximal était de 37 GGs.

La présence de l'atteinte ganglionnaire était notée chez 123 patientes (Tableau XIII), avec une moyenne de 6 ganglions atteints. Le nombre minimal des GGs atteints était de 1, et le nombre maximal était de 36.

**Tableau XIII : atteinte ganglionnaire**

| Atteinte ganglionnaire | Fréquence | Pourcentage |
|------------------------|-----------|-------------|
| Présente               | 123       | 40%         |
| Absente                | 185       | 60%         |
| Totale                 | 308       | 100%        |

➤ **Taille tumorale histologique :**

La taille tumorale était précisée chez 308 patientes soit 78% des cas étudiés avec une taille moyenne de 36 mm, la taille minimale retrouvée était de 7 mm et la maximale était de 220 mm.

**1.1-2 Palliative :**

Dans notre série, la chirurgie palliative n'a pas été effectuée vu l'absence de son indication chez nos patientes.

**1.2 Radiothérapie**

**1.2-1 Curative :**

La radiothérapie du primitif a été effectuée chez 292 patientes soit 93% des cas localisés.

Chez 23 patientes au stade localisé soit 7% des cas, aucune information sur la radiothérapie n'a été mentionnée dans les dossiers.

**1.2-2 Palliative :**

La radiothérapie palliative a été réalisée chez 16 patientes soit 4% de l'échantillon étudié.

- 14 patientes ont progressé au niveau cérébral pour ceci elles ont bénéficié d'une radiothérapie cérébrale encéphale in toto.
- 1 patiente a bénéficié d'une radiothérapie décompressive pour un syndrome de compression médullaire.
- 1 patiente a bénéficié d'une radiothérapie antalgique.

**2. Systemique :**

**2.1 Chimiothérapie au stade localisé :**

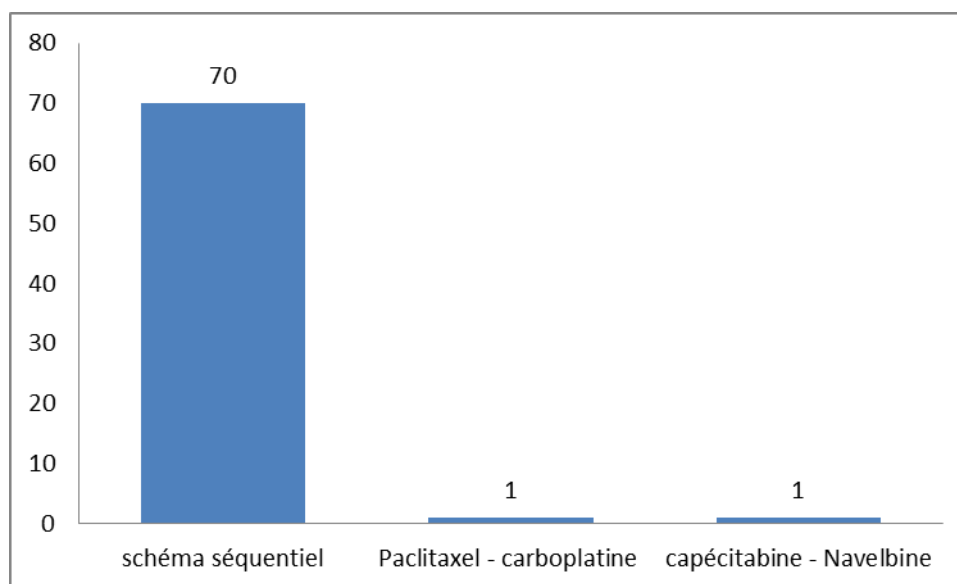
**2.1-1 Chimiothérapie néoadjuvante**

70 patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante soit 22% des cas étudiés au stade localisé.



a) **Protocoles :**

- Toutes les patientes ont bénéficié d'un schéma séquentiel avec une moyenne de 6 cures. 3 à 4 cures des Anthracyclines (selon le protocole AC 60 (Adriamycine 60 mg / m<sup>2</sup> + Cyclophosphamide 600mg/m<sup>2</sup>) ou EC10 (Epirubicine 100mg/m<sup>2</sup> + Cyclophosphamide 600mg/m<sup>2</sup>) suivies de 03 à 04 cures des Taxanes (Paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup>/semaine ou 175mg/m<sup>2</sup>/3semaines) ou Docetaxel (75mg /m<sup>2</sup>/ 3semaines). (Figure 15)
- Une seule patiente a progressé après 4 cures des Anthracyclines pour ceci un schéma séquentiel associant Paclitaxel et Carboplatine (3 cures) a été établi.
- Une patiente a progressé sous schéma séquentiel type : Anthracyclines + Taxanes (6 cures), ce qui a justifié la mise en place du protocole Capécitabine - Navelbine (3 cures) : capécitabine par voie orale : 1000mg / m<sup>2</sup> x 2/ jour + vinorelbine per os 60mg/m<sup>2</sup> les 3 premières semaines puis 80mg/m<sup>2</sup> si bonne tolérance.



**Figure 15 : Protocoles reçus en néoadjuvant.**

### b) Toxicité :

Le schéma séquentiel était bien toléré chez 49 patientes, soit 70 % des cas ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante, n'ont pas présenté de toxicité.

Plusieurs types de toxicité ont été notés chez 21 patientes soit 30% des cas. (Figure 16)

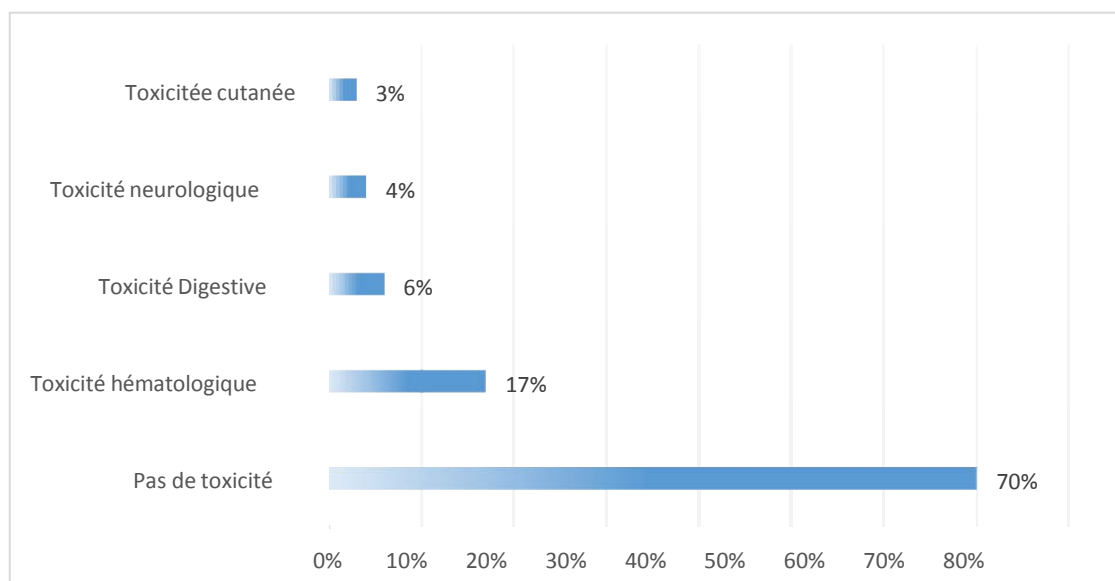
Une nette prédominance de toxicité hématologique a été trouvée avec un pourcentage de 17% (12 patientes). Une neutropénie a été trouvée chez 5 patientes ; 2 parmi elles ont présenté un épisode de Neutropénie fébrile.

Une thrombopénie a été notée chez 4 patientes et une anémie a été retrouvée chez 3 patientes.

Une toxicité digestive type nausées vomissements (N/V) a été trouvée dans 6% des cas (4 patientes).

Une toxicité neurologique type neuropathie périphérique a été notée dans 4% des cas (3 patientes).

Une toxicité cutanée type syndrome main-pied a été trouvée chez 2 patientes (3 %).



**Figure 16 : Répartition selon Toxicité des protocoles de CTH néoadjuvante.**

**2.1-2 Chimiothérapie adjuvante :**

**a) Protocoles :**

247 patientes soit 78% des cas étudiés au stade localisé ont reçu une chimiothérapie adjuvante (après traitement chirurgical).

244 patientes (77%) ont bénéficié d'un schéma séquentiel en adjuvant : avec une moyenne de 6 cures. 3 à 4 cures des Anthracyclines (selon le protocole AC 60 (Adriamycine 60 mg / m<sup>2</sup> + Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup>) ou EC100 (Epirubicine 100 mg/m<sup>2</sup> + Cyclophosphamide 600mg/m<sup>2</sup>) suivies de 03 à 04 cures des Taxanes (Paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup>/semaine ou 175mg/m<sup>2</sup>/3 semaines) ou Docetaxel (75mg /m<sup>2</sup>/ 3semaines).

Une patiente a reçu le protocole FAC (6 cures) en adjuvant : 5-flurouracile : 500mg/m<sup>2</sup> + Adriamycine : 50mg/m<sup>2</sup> + Cyclophosphamide 500mg/m<sup>2</sup>.

Une patiente ayant déjà bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante, a reçu 7 cures de Capécitabine (Capécitabine par voie orale : 1000mg / m<sup>2</sup> x 2/ jour) seule en adjuvant. (Tableau XIV).

**Tableau XIV : les protocoles de chimiothérapie adjuvante**

| Protocole          | Nombre des patientes | Pourcentage |
|--------------------|----------------------|-------------|
| Schéma séquentiel  | 245                  | 99,8%       |
| FAC                | 1                    | 0,4%        |
| Capécitabine seule | 1                    | 0,4%        |
| Total              | 247                  | 100%        |

**b) Toxicité :**

173 patientes soit 70 % des cas ayant reçu une chimiothérapie adjuvante n'ont pas présenté de toxicité.

74 patientes soit 30 % des cas ayant reçu une chimiothérapie adjuvante ont présenté des toxicités. (Figure 17)

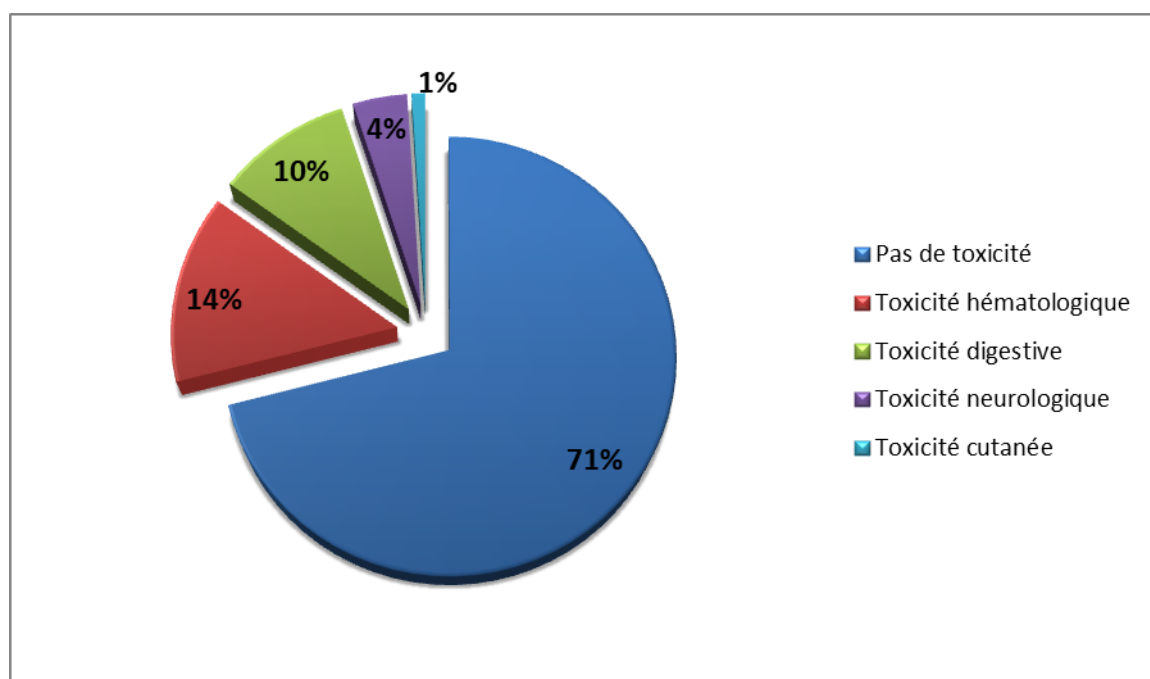
Une nette prédominance de toxicité hématologique a été notée avec un pourcentage de 14% des cas (35 patientes).

25 patientes ont présenté une neutropénie, 3 parmi elles ont présenté un épisode de neutropénie fébrile, 7 patientes ont présenté une thrombopénie, et chez 3 patientes une anémie a été trouvée.

Une toxicité digestive a été notée chez 24 patientes (10%) : Des nausées et vomissements ont été rapportés par 18 patientes, 4 patientes ont présenté une diarrhée, et une mucite a été trouvée chez 2 patientes.

Une neuropathie périphérique a été notée chez 10 patientes (4%).

Une toxicité cutanée a été retrouvée chez 5 patientes (2%). Une patiente a présenté un Rash cutané, et chez 4 patientes un syndrome main pied a été trouvé.



**Figure 17: Répartition selon Toxicité des protocoles de CTH adjuvante.**

### **2.2 Chimiothérapie au stade métastatique :**

#### **2.2-1 Protocoles de première ligne :**

38 patientes soit 48% des cas étudiés au stade métastatique ont reçu en moyenne 7 cures des Anthracyclines selon le protocole suivant : AC 60 (Adriamycine 60 mg / m<sup>2</sup> + Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup>); ou FEC 100 (Epirubicine 100mg/m<sup>2</sup> + Cyclophosphamide

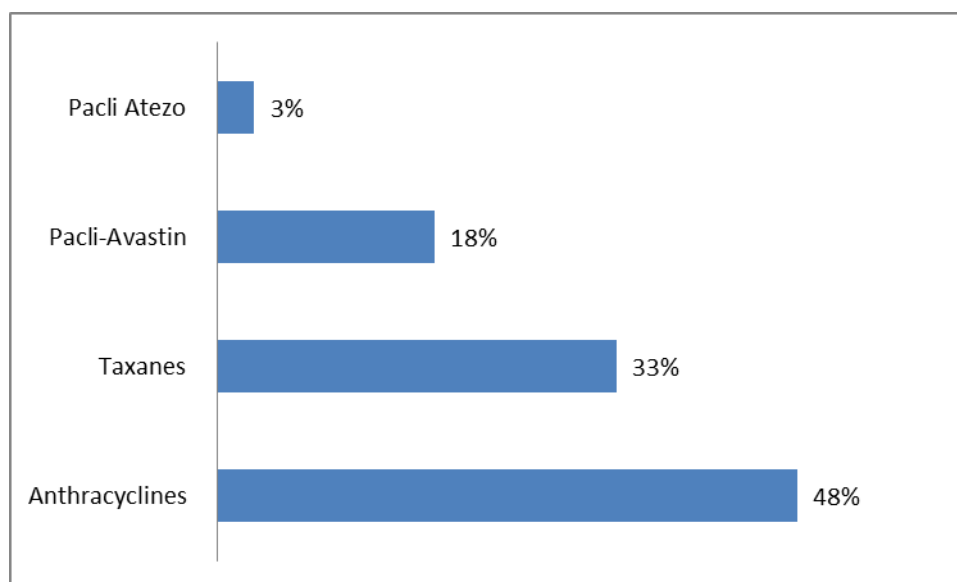
## Le cancer du sein triple négatif : particularités cliniques, thérapeutiques et pronostiques

500mg/m<sup>2</sup> + 5-Fluorouracile 500mg/m<sup>2</sup>) . La valeur minimale des cures reçues était de 4 et la maximale était de 10 cures.

26 patientes soit 33% de l'échantillon étudié au stade métastatique ont reçu en moyenne 7 cures des Taxanes selon le protocole suivant : Docétaxel 75mg/m<sup>2</sup> / 3 semaines. La valeur minimale des cures reçues était de 4 et la maximale était de 10 cures.

14 patientes soit 18% de de l'échantillon étudié au stade métastatique ont reçu en moyenne 6 cures du Protocole : Bévacicumab 21 jours + Paclitaxel (Bévacicumab 15mg/kg + Paclitaxel 175mg/kg) . La valeur minimale des cures reçues était de 4 et la maximale était de 9 cures.

Deux patientes soit 3% des cas étudiés au stade métastatique ont reçu 10 cures du protocole Paclitaxel-Atezo. (Figure 18).



**Figure 18 : Répartition selon les protocoles de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique.**

### **2.2-2 Protocoles 2<sup>ème</sup> ligne métastatique :**

27 patientes soit 34 % des cas au stade métastatique ont progressé après chimiothérapie 1<sup>ère</sup> ligne pour ceci une chimiothérapie 2<sup>ème</sup> ligne a été instaurée :

10 patientes (13%) ont reçu 4 à 9 cures des Taxanes : selon le protocole Docétaxel (75mg/m<sup>2</sup> / 3 semaines) ; ou (Paclitaxel hebdomadaire 80mg/m<sup>2</sup>/ semaine)

## Le cancer du sein triple négatif : particularités cliniques, thérapeutiques et pronostiques

---

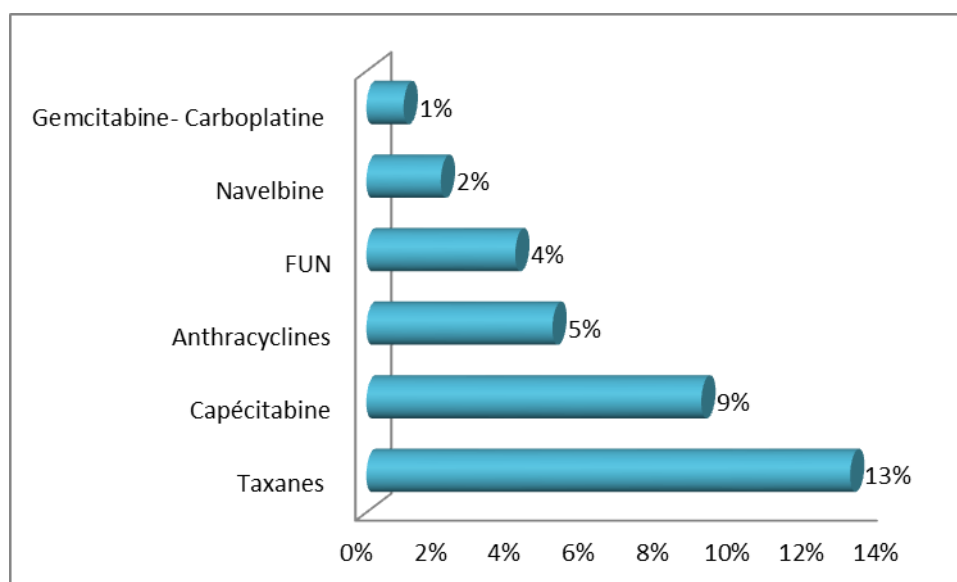
7 patientes (9%) ont reçu en moyenne 8 cures de Capécitabine : (1250mg/m<sup>2</sup> x2/jour)

4 patientes (5%) ont reçu 4 à 6 cures des Anthracyclines selon le protocole AC 60 (Adriamycine 60 mg / m<sup>2</sup> + Cyclophosphamide 600mg/m<sup>2</sup>).

3 patientes (4%) ont reçu en moyenne 9 cures de la Vinorelbine per Os : Navelbine (60mg/m<sup>2</sup> les trois premières semaines puis si bonne tolérance 80mg/m<sup>2</sup>).

2 patientes (2%) ont reçu 3 cures du protocole FUN (Vinorelbine 30mg/m<sup>2</sup> + 5-Fluorouracile 750mg/m<sup>2</sup>).

1 patiente (1%) a reçu 4 cures du protocole Gemcitabine - Carboplatine (Gemcitabine 1000mg / m<sup>2</sup> ; Carboplatine AUC 2). (Figure 19)



**Figure 19 : Répartition selon les protocoles 2ème ligne**

### 2.2-3 Toxicité :

Plusieurs types de toxicité ont été retrouvés chez 39 patientes avec une nette prédominance de la toxicité hématologique avec un pourcentage de 72% des cas étudiés au stade métastatique ayant présenté des toxicités liées au traitement systémique. (Tableau XV)

Tableau XV : répartition des toxicités selon les protocoles de chimiothérapie Palliative .

| Protocole                  | Toxicité                  | Type de toxicité                    | Nombre des patientes | Pourcentage |
|----------------------------|---------------------------|-------------------------------------|----------------------|-------------|
| FUN                        | Pas de toxicité rapportée |                                     |                      |             |
| Gemcitabine – Carboplatine | Toxicité hématologique    | Thrombopénie                        | 1                    | 3%          |
| Capécitabine               | Toxicité hématologique    | Thrombopénie / Neutropénie          | 2                    | 5%          |
| Navelbine                  | Toxicité hématologique    | Thrombopénie / Neutropénie          | 3                    | 8%          |
| Pacli- Avastin             | Toxicité neurologique     | Neuropathie périphérique            | 3                    | 8%          |
| Pacli- Atezo               | Toxicité neurologique     | Neuropathie périphérique            | 1                    | 3%          |
| Anthracyclines             | Toxicité hématologique    | Neutropénie / Thrombopénie / Anémie | 16                   | 41%         |
| Anthracyclines             | Toxicité digestive        | Nausées / vomissements              | 2                    | 5%          |
| Taxanes                    | Toxicité hématologique    | Neutropénie / Thrombopénie          | 6                    | 15%         |
| Taxanes                    | Toxicité neurologique     | Neuropathie périphérique            | 5                    | 13%         |
| Total                      |                           |                                     | 39                   | 100%        |

## **VI. Evolution**

### **1. Au stade métastatique :**

Moyenne de survie sans progression après traitement 1<sup>ère</sup> ligne métastatique est estimée de 277 jours presque 9 mois [Date de 1<sup>ère</sup> rechute (progression) – Date de diagnostic des métastases (date de TDM TAP)].

### **2. Au stade localisé :**

Une première rechute après chimiothérapie adjuvante a été retrouvée chez 69 patientes soit 22% des cas étudiés au stade localisé.

Chez 29 patientes la rechute était survenue 12 mois après la date de la dernière cure de chimiothérapie, alors que chez 27 patientes une rechute après 8mois de la date de dernière cure a été confirmée. Tandis que 13 patientes ont présenté une progression au cours de la chimiothérapie.

Le site de progression était à distance (viscérale, os, cérébrale) chez 42 patientes (61%), alors que chez 16 patientes (23%) la récurrence était locale (cicatrice de ptey, cutanée).

4 patientes (6%) ont présenté une rechute locorégionale (ADPs Axillaires), et 2 patientes (3%) ont présenté une rechute controlatérale (sein controlatérale).

- ✓ 22 patientes ont bénéficié d'une nouvelle biopsie, qui a été effectuée au niveau des sites de progression, et une nouvelle immunohistochimie a été demandée qui a objectivé :

Un changement du profil moléculaire a été noté chez 11 patientes soit 16% des patientes qui ont progressé après chimiothérapie adjuvante :

- Le nouveau profil moléculaire était RH positif chez 9 patientes, RH positif et HER2 positif chez une seule patiente, et HER2 positif chez une seule patiente.
- ✓ Le profil moléculaire n'a pas été modifié chez 11 patientes soit 16% des patientes qui ont progressé après chimiothérapie adjuvante.





## DISCUSSION



## **I. Généralités :**

### **A. Epidémiologie :**

#### **1. Incidence de cancer du sein.**

A l'échelle mondiale, le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent. Environ 1,7 million nouveaux cas de cancer du sein sont diagnostiqués chaque année dans le monde , toutefois, les taux d'incidence varient selon les différentes régions du monde avec une incidence plus élevée documentée dans les pays développés (92 pour 100 000 habitants en Amérique du Nord) et faible incidence enregistrée dans les pays en voie de développement (27 pour 100 000 habitants en Afrique et Asie orientale) [5] [6].

L'incidence de cancer du sein est toujours en hausse et cela devrait se poursuivre. L'incidence mondiale de ce cancer a augmenté de 3,1 % par an, passant de 641 000 cas en 1980 à plus de 1,6 million en 2010 [7] . Ainsi qu' environ 1,8 million de cas ont été enregistrés en 2018 et 2,1 million ont été déclarés dans le monde en 2020 [2] [8]. D'ici 2030, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein dans le monde devrait atteindre 3,2 millions cas par an [9]. Les taux de mortalité varient encore plus que l'incidence. La survie au cancer est nettement plus faible dans les pays en voie de développement et intermédiaire dans les pays développés cela peut être expliqué par l'accès facile aux structures de soins , et le dépistage précoce [5].

Aux États-Unis, le cancer du sein représente 14 % de tous les nouveaux cas de cancer féminin et une femme américaine sur huit développera ce cancer au cours de sa vie avec une prédilection de la tranche d'âge 55ans -64 ans [10] [11] .

Au Maroc , le cancer du sein représente 20% de tous les cancers enregistrés chez les deux sexes et 35,8% des cas de cancer enregistrés chez les femmes [3] . Selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRGC), un total de 4 839 cas de cancer du sein a été enregistré durant la période 2008 - 2012. L'incidence brute chez les femmes était de 47 pour 100 000 femmes et le taux standardisé sur la population mondiale était de 49,5 pour

100 000 femmes. Selon le registre des cancers de rabat (2009–2012) , le cancer du sein représentait le cancer féminin le plus fréquent avec un pourcentage de 40,5% du total des cas et un taux d'incidence de 57,5 pour 100000 habitants par an [12].

## **2. Fréquence de cancer du sein triple négatif**

Le cancer du sein triple négatif représente 10–20% de tous les cancers du sein[4] [13]. L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et College of American Pathologists affirment qu' une expression de 1% des RH par IHC permettra de classer la tumeur RH positif [9] . Une nette disparité de prévalence de TNBC a été observée dans les différents pays du monde. Bauer KR et al , ont signalé qu'en Californie (États-Unis), en 1999–2003, 51 007 de nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués et que 6370 (12,4 %) d'entre elles étaient atteintes de TNBC [14] . Alors que Vona -Davis et al ont conclu que parmi 620 nouveaux cas de cancer du sein enregistrés entre 1999–2004 , 117 étaient triples négatifs (18,9%) [13]. En Algérie, 3014 patients atteints de cancer du sein ont été inclus dans l'étude de Cherbal et al et 627 cas parmi eux étaient triples négatifs ce qui est équivalent à un pourcentage de 20,80%. En Tunisie, l'étude de Ben Hammouda et al (2018–2020) a trouvé que la prévalence de TNBC était de 5,62% ( 56/996) [15].

Au Maroc , l'étude étalée sur une période de 2 ans (entre janvier 2007 et Décembre 2008) et qui a été effectuée par Rais et al , a objectivé une prévalence de 16,5% (152/908) pour ce sous type de cancer [16] . Mouh et al ont signalé que 17% (85/500) des cancers du sein enregistrés dans l'institut national d'Oncologie à Rabat (2009–2014) étaient TNBC [17]. Dans notre série, la prévalence de TNBC était de 10 % (395/3978) .

## **B. Rappel sur la classification moléculaire de cancer du sein :**

### **1. Rappel général sur la classification moléculaire de cancer du sein :**

Les cancers du sein présentent une hétérogénéité étendue malgré leur origine tissulaire commune. De multiples recherches en pathologie moléculaire et en génétique ont montré un certain nombre de sous-types distincts [18]. Actuellement, seul un nombre limité de facteurs cliniques, pathologiques et moléculaires aident les cliniciens à prendre des décisions thérapeutiques adéquates et à évaluer le pronostic au moment du diagnostic [18]. Les tumeurs du sein sont classées en trois groupes principaux basés sur des marqueurs cellulaires qui représentent les options thérapeutiques ciblées disponibles : tumeurs RH positif, erbB2 amplifié (HER2 positif) avec ou sans expression des RH et cancer du sein triple négatif (TNBC) définie par l'absence d'expression des récepteurs RE/RP et d'expression ou d'amplification HER2 [18].

Cette classification a vu le jour dans les années 2000, suite aux travaux de Perou et al sur une technique d'analyse par clustering hiérarchique non supervisé sur 65 échantillons issus de 42 patientes (dont 38 cas de cancer du sein infiltrant) et à l'aide d'une liste de gènes intrinsèques. Ils ont ainsi décrit pour la première fois 4 sous-types moléculaires de cancer du sein [4] :

**Le sous-type luminal** : caractérisé par l'expression des récepteurs hormonaux (RH) et des gènes associés à la voie des (RH).

**Le sous-type HER2-like** : caractérisé par la surexpression et l'amplification du gène HER2 sur le chromosome 17q12.

**Un sous-type basal -like** : qui n'expriment ni les récepteurs hormonaux (RE-/RP-), ni l'HER2, mais expriment les gènes des cellules basales de l'épithélium.

**Un sous-type normal breast-like** : caractérisé par un profil triple négatif et par l'expression de gènes observés dans le tissu mammaire normal et le tissu adipeux.

Par la suite, la même équipe a affiné cette classification sur plusieurs cohortes des

patientes porteuses d'un cancer du sein en utilisant un panel des gènes intrinsèques, et a montré que le groupe luminal (RH positif) pouvait être subdivisé en au moins deux sous-groupes de pronostics différents, luminal A (bon pronostic) et luminal B (mauvais pronostic, incluant aussi des tumeurs RH+ HER2+), sur la base notamment de la présence ou non d'un cluster de gènes liés à la prolifération [19] [20].

En 2013, La conférence internationale de cancer du sein de St Gallen a publié une nouvelle définition des sous types de cancer du sein, afin de préciser la différence entre les cancers luminaux A et B [21]. En effet, Les cancers luminaux A sont définis comme des cancers RH positifs et sont histologiquement de faible grade. Les cancers luminaux B sont également des cancers RH positifs, mais peuvent exprimer des faibles niveaux des RP et sont souvent de haut grade. Les cancers HER2 positifs montrent une amplification et une expression élevée du gène HER2. Les cancers du sein basal like, qui sont définis par une absence d'expression des RH et de surexpression et d'amplification de l'HER 2 [21].

### **2. Le cancer du sein triple négatif :**

Il est primordial de noter que le cancer triple négatif n'est pas synonyme du sous type basal like. En fait, plusieurs études génétiques ont montré qu'environ le un quart des TNBC ne sont pas de type basal [22]. De même, presque 25% des cancers du sein de type basal ne sont pas triples négatifs. Les cancers du sein basaux ont été nommés ainsi, car les cellules néoplasiques de ce type de tumeur expriment systématiquement des gènes habituellement trouvés dans les cellules basales/myoépithéliales normales du sein [23]. Ils représentent 15 % de tous les cancers du sein et présentent plusieurs caractéristiques moléculaires, y compris des signaux faibles pour le groupe de gènes liés aux RH et les groupes de gènes liés à l'HER2 [23].

Pour cette raison, ces tumeurs sont généralement (mais pas toujours) négatives pour RE, PR et HER 2. En revanche, elles sont caractérisées par l'expression d'un groupe de gènes spécifiques qui comprend les cytokératines basales et le récepteur de facteur de croissance

épidermique (EGFR) [19] [24]. D'un point de vue scientifique, l'analyse d'expression du profil moléculaire basée sur les puces à ADN demeure la référence pour l'identification des cancers du sein basaux [25].

Toutefois, en raison des facteurs de coût, cette technologie est peu susceptible d'être introduite dans l'arsenal diagnostique pour les patientes atteintes de cancer du sein. Par conséquent, plusieurs tentatives visant à définir un substitut immunohistochimique pour les cancers basaux ont été décrites. Le meilleur exemple à ce jour est le panel proposé par Nielsen et al [24], où les tumeurs basales sont définies comme celles qui n'expriment pas les RH, l'HER2 et qui expriment à la fois CK 5/6 et EGFR; ce panel a une spécificité de 100 % et une sensibilité de 76 % [24].

### **3. La nouvelle classification moléculaire de cancer du sein triple négatif :**

Le cancer du sein triple négatif est un groupe hétérogène de cancer du sein, plusieurs études moléculaires ont vu le jour afin de mettre le point sur les différents sous types de ce groupe ainsi que de clarifier les disparités moléculaires et génétiques entre eux. En se basant sur l'étude génétique des échantillons de tumeur TNBC de 587 patientes, Lehmann et al [26] [27], ont divisé le TNBC en six sous types différents : basal-like 1 (BL1), de type basal 2 (BL2), mésoenchymateux (M), mésoenchymateux stem like (MSL) immunomodulateur (IM) et Luminal androgen receptor (LAR).

**Le sous type Basal like 1** : les échantillons ont révélé une expression anormale des gènes liés à la régulation du cycle cellulaire et à la réparation de l'ADN dans le sous-type BL1 (forte amplification de MYC, PIK3CA, CDK6, AKT2, KRAS, FGFR1, IGF1R, CCNE1 et CDKN2A/B, avec une forte fréquence de délétion hétérozygote ou homozygote de gènes liés à la réparation de l'ADN tels que BRCA2, PTEN, MDM2, RB1 et TP53) [27].

**Le sous type basal like 2** : caractérisé par une activation anormale des voies de signalisation telles que les voies EGFR, MET, NGF, Wnt/ $\beta$ -catenin et IGF-1R [27].

**Le sous type mésoenchymateux (M)** : caractérisé par une activation anormale des voies de

signalisation liées à la migration cellulaire ( régulées par l'actine) , des voies d'interaction matrice-récepteur et des voies de différenciation (voie Wnt, voie de la lymphome kinase anaplasique, signalisation du facteur de croissance transformant (TGF)- $\beta$ ) [27].

**Le sous type mésenchymateux stem-like (MSL)** : Par rapport au sous-type M, le sous-type MSL exprime de faibles niveaux de gènes liés à la prolifération cellulaire et des niveaux élevés de gènes liés aux cellules souches (ABCA8, PROCR, ENG, ALDHA1, PER1, ABCB1, TERT2IP, BCL2,BMP2, et THY), des gènes HOX (HOXA5, HOXA10,MEIS1, MEIS2, MEOX1, MEOX2, et MSX1), et marqueurs spécifiques aux cellules souches mésenchymateuses (BMP2, ENG,ITGAV, KDR, NGFR, NT5E, PDGFR, THY1, et VCAM1) [27].

**Le sous type immunomodulateur (IM)** : Le sous-type IM est significativement enrichi en gènes associés aux cellules immunitaires et aux voies de transduction du signal, telles que la voie Th1/Th2, la voie des cellules NK, la voie de signalisation des récepteurs des lymphocytes B, la voie des cellules dendritiques (DC),la signalisation des récepteurs des lymphocytes T, la voie de l'interleukine (IL)-12,et la voie de l'IL-7 [27].

**Le sous type Luminal androgen receptor (LAR)** : présente un profil d'expression génétique différent que les autres sous-types de TNBC. Bien que le sous-type LAR n'exprime pas les récepteurs hormonaux, mais il présente une activation anormale des voies de signalisation liées aux hormones (y compris la synthèse des stéroïdes, le métabolisme des porphyrines, et le métabolisme des androgènes / œstrogènes) [27]. Il est important de noter que le récepteur des androgènes (AR) est fortement exprimé dans le sous-type LAR de cancer du sein et que son niveau d'ARNm est neuf fois plus élevé que dans les autres sous-types de TNBC. L'immunohistochimie détecte également une forte expression de l'AR et un grand nombre de marqueurs métaboliques en aval de l'AR et de leurs activateurs auxiliaires (DHCR24, ALCAM, FASN,FKBP5, APOD, PIP, SPDEF et CLDN8) dans le sous-type LAR [28] .

Lehmann et al, ont réalisé un sous-typage PAM50 des six sous-types de cancer du sein TNBC et une comparaison de ces sous types intrinsèques a été effectuée. Ils ont constaté qu'à l'exception des sous-types LAR et MSL tous les sous-types de TNBC étaient principalement composés de sous-types de type basal (BL1 [99 %], BL2 [95%], IM [84%], et M [97%]). Les sous-types de LAR comprenaient HER2 positif (74%) et luminal B (14%) ; et les sous-types MSL comprenaient basal-like (50 %), normal-like (28 %) et luminal B (14 %) [27].

En complément du sous-typage moléculaire initial , Burstein et al ont analysé 198 échantillons de cancer du sein triple négatif et ont divisé ce dernier en quatre sous- types [29] :

- **LAR** : caractérisé par l'expression des récepteurs des androgènes « AR » et la mucine de surface « MUC1 ».
- **Mésenchymateux** : exprime les récepteurs du facteur de croissance : (récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes  $\alpha$  [PDGFR $\alpha$ ] et récepteur c-Kit).
- **BLIS (basal-like immunosuppressed)**, exprime la molécule immunosuppressive VTCN1.
- **BLIA (basal-like immune-activated)** qui exprime des molécules de transduction du signal STAT et libère des cytokines.

L'analyse du pronostic a montré que la survie sans maladie (DFS) était dans l'ordre suivant : BLIA > M > LAR > BLIS (p = 0,019) et la survie spécifique à la maladie (DSS) était BLIA > M > LAR > BLIS (p = 0,07). Concluant ainsi que les deux sous types BLIA et mesenchymateux était de bon pronostic que LAR et BLIS [29].

Liu et al ont proposé une nouvelle définition des sous-types de cancer du sein triple négatif intégrant les profils transcriptomiques de l'ARN messager (ARNm) et des longs ARN non codants (lncRNA) [30] .

- **Le sous-type immunomodulateur (IM)** exprime un profil unique d'ontologie génétique et participe à la régulation des cellules immunitaires. Les gènes fortement exprimés dans IM sont tous associés à des fonctions immunitaires



telles que la réponse immunitaire, la Co stimulation des lymphocytes T et la réponse innée. Certains gènes impliqués dans processus de réponse immunitaire (CCR2, CXCL13, CXCL11, CD1C, CXCL10 et CCL5) sont aussi fortement exprimés, ce qui suggère que le sous-type IM est étroitement lié à la régulation immunitaire [30].

- **Le sous type LAR** : Bien que l'analyse immunohistochimique indique que le sous-type LAR est RH-négatif, le profil d'expression de la voie de signalisation montre une activation surajoutée de la voie de signalisation des œstrogènes. La voie de signalisation du récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR) est également augmentée de manière significative dans ce sous type [26] [29].
- **le sous-type BLIS** : présente des propriétés hautement prolifératives avec une expression anormale des gènes de prolifération. De plus, les gènes impliqués dans la réponse immunitaire, la signalisation des cellules immunitaires, le processus d'activation du complément sont significativement régulés dans ce sous type [29].
- **Le sous-type méenchymateux (ME)** : caractérisé par une activation des voies de signalisation : tels que les interactions matrice extracellulaire-récepteur, les voies de transduction du signal TGF- $\beta$ , et les voies associées aux facteurs de croissance [29].

### **C- Le statut PDL1 :**

La protéine de mort cellulaire programmée 1 (PD-1), qui appartient à la superfamille B7- CD28, est un récepteur exprimé à la surface des cellules T, B et NK qui régule leur activation et apoptose [31]. Son ligand, (PD-L1) s'exprime dans certaines cellules tumorales et par des cellules B et T activées, des cellules dendritiques, des macrophages et par les fibroblastes. PD-L1 lie PD-1 pour atténuer la réponse immunitaire cellulaire en induisant

l'apoptose ou l'épuisement des lymphocytes T [32]. Le blocage de la voie PD-1/PD-L1 par des anticorps monoclonaux (contre PD-1 ou PD-L1) est une approche thérapeutique prometteuse qui est actuellement à l'étude dans de nombreux types de cancer humain [33]. Les résultats de nombreuses études suggèrent que PD-L1 joue un rôle crucial dans les échappements immunitaires des tumeurs en facilitant l'activation de la voie PD-1/PD-L1. L'expression PD-L1 a été observée dans différentes tumeurs solides, y compris le cancer du sein, le cancer du poumon, le cancer de l'estomac, le cancer colorectal, le carcinome hépatocellulaire, le carcinome rénal, le cancer des testicules et le cancer papillaire de la thyroïde [34]. En outre, plusieurs méta-analyses ont démontré que la surexpression de la PD-L1 est un signe de mauvais pronostic dans de nombreux types de cancer [35] [36]. Cependant, le nombre d'études concernant l'expression de la PD-L1 dans le cancer du sein est très limité et l'importance pronostique de la protéine dans le cancer du sein demeure un sujet controversé.

### **D- Le cancer du sein triple négatif et le statut PDL 1 :**

Dans des circonstances normales, le système immunitaire réagit contre les antigènes étrangers qui s'accumulent dans les ganglions lymphatiques ou la rate et favorise la prolifération des lymphocytes T spécifiques à l'antigène. La protéine de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) se lie à son ligand PD-L1 et peut transmettre des signaux pour inhiber la prolifération des cellules T et par conséquent favoriser leur épuisement. Par liaison de PDL1 à PD-1 à la surface des cellules T, les cellules tumorales transmettent des signaux d'inhibition aux cellules T [37].

Dans une étude, 59 % des patientes atteintes de cancer du sein triple négatif exprimaient fortement PD-L1, tandis que 70 % des patientes avaient une forte expression de PD-1 et 45 % des patientes avaient une forte expression à la fois de PD-L1 et de PD-1. En effet, l'expression de PD-L1 et PD-1 est associée au degré d'infiltration des lymphocytes tumoraux et au grade histologique de la tumeur [38] [39]. De même, Sun et al ont réalisé une immunohistochimie du PD-L1 sur 218 échantillons de cancer du sein triple négatif et ont

constaté que les cellules de TNBC exprimaient fortement PD-L1, ce qui indique qu'il pourrait être une cible immunothérapeutique potentielle du TNBC [40].

## **II. Particularités cliniques :**

### **A. Caractéristiques des patients :**

#### **1. Origine ethnique :**

Plusieurs études ont affirmé que la fréquence des TNBC était significativement plus élevée dans les pays d'Afrique subsaharienne, par rapport aux pays de Caucase occidental [41]. Presque la moitié des cas de cancer du sein en Afrique subsaharienne avaient un phénotype triple négatif [42]. Le TNBC représentait 53,2% du cancer du sein chez les femmes ghanéennes, et 29,8% chez les Afro-américaines. Tandis qu'il représentait 15,5% chez les américaines de race blanche [43]. Dans une étude menée au Nigéria, incluant 82 cas de cancer du sein entre 2013 et 2014, l'incidence de TNBC était estimée de 31,7% (26/82), une élévation de 10% par rapport à l'incidence mondiale [43] [44]. Une étude avait objectivé une prévalence élevée de TNBC (82%) chez les femmes Ghanéennes, suivie par les afro-américaines, et les américaines de race blanche [45]. Cette disparité d'incidence de TNBC, selon la race peut être expliquée par la présence des mutations génétiques et des gènes prédisposant au TNBC chez les femmes. Dans notre série une patiente était originaire du Mali, et une prédominance de la région du Sud marocain a été notée avec un pourcentage de 76,22% des cas.

#### **2. Le sexe :**

Le cancer du sein survient de manière quasi-exclusive chez la femme, mais peut toucher l'homme dans environ 1% des cas [46]. Au Maroc, l'incidence de cancer du sein chez l'homme selon nos deux registres nationaux (Registre des cancers de Rabat et Registre des cancers de la région du grand Casablanca) est estimée à 0,8- 1%. [3] [12]. L'étude de Bourhafour et al au centre d'oncologie de Rabat a objectivé que 39% des hommes atteints de cancer du sein exprimaient les récepteurs hormonaux (RE et RP) [47]. Du même l'étude, d'Elbachiri et al a

objectivé que le cancer du sein chez les patients de sexe masculin était classé majoritairement luminal B avec 42.5% des cas, le profil HER 2 enrichie a concerné sept patients (soit 17,5%) et sept patients ont été triples négatifs (soit 17,5%) [48] .Toutefois dans l'étude de Benhammouda et al analysant les caractères clinicopathologiques de TNBC en Tunisie aucun patient de sexe masculin n' a été retrouvé [15] , de même dans notre série l'échantillon retrouvé était exclusivement féminin.

### **3. Âge et statut hormonal**

L'âge est un des facteurs de risque les plus importants de cancer du sein. L'incidence du cancer du sein a une courbe âge-dépendant : plus l'âge augmente, plus le risque augmente.

Toutefois, les cancers du sein triples négatifs sont fréquents chez les femmes jeunes avec un statut hormonal pré ménopausique. Bauer et al , [14] ont confirmé que les femmes âgées de moins de 40 ans sont plus susceptibles de développer un cancer du sein triple négatif . L'étude de Vona – Davis et al [13] a objectivé que l'âge médian du diagnostic des patientes TNBC était de 51,7 ans versus 58,2 ans chez les patientes non – TNBC ( $p < 0,001$ ) . Ainsi que 44,5% des cas de TNBC était diagnostiqués avant 50 ans. L'âge médian du diagnostic des TNBC dans l'étude de Rais et al était 46 ans [16] . De plus, l'âge moyen de diagnostic de TNBC dans l'étude de Mouh et al était de 47 ans , ainsi que 54,7% des cas était âgés de moins de 50 ans . Les femmes pré ménopausées représentaient 48,6% des cas alors que 51,4% des cas étaient ménopausées [17]. L'étude de Ben Hammouda et al en Tunisie a signalé que l'âge médian de 56 patientes atteintes de cancer du sein triple négatif était de 50,36 ans avec des âges extrêmes de 23 à 81 ans , et la tranche d'âge la plus touchée était celle de 35–40 ans [15] .

Dans notre étude l'âge moyen de diagnostic était de 49,1 ans, la tranche d'âge la plus touchée était 36–45 ans, ainsi que 54% des patientes étaient pré ménaupausées, alors que celles ménopausées représentaient 46% de notre échantillon étudié.

**Tableau XVI : L'âge moyen de diagnostic de TNBC dans les différentes séries de la littérature :**

| Séries                        | Âge moyen de diagnostic : |
|-------------------------------|---------------------------|
| Série de Ndounga et al.       | 52,6 ans                  |
| Série de Vona - Davis et al . | 51,7 ans                  |
| Série de Benhammouda et al.   | 50,36                     |
| Série de Mouh et al .         | 47 ans                    |
| Série de Rais et al .         | 46 ans                    |
| Notre série                   | 49,1 ans                  |

**Tableau XVII : La tranche d'âge la plus touchée dans les différentes séries de la littérature :**

| Séries                        | Tranche d'âge la plus touchée : |
|-------------------------------|---------------------------------|
| Série de Vona - Davis et al . | <50ans (44%)                    |
| Série de Mouh et al .         | <50 ans (54,7%)                 |
| Série de Ndounga et al.       | 40-59 ans                       |
| Série de Benhammouda et al.   | 35-40 ans                       |
| Notre série                   | 36-45 ans                       |

**Tableau XVIII : Le statut hormonal des Patientes TNBC dans les différentes études**

| Séries                  | Pré ménopausée | Post Ménopausée |
|-------------------------|----------------|-----------------|
| Série de Mouh et al .   | 48,6%          | 51,4%           |
| Série de Ndounga et al. | 70,6%          | 29,4%           |
| Série de Challa et al . | 56%            | 44%             |
| Notre série             | 54%            | 46%             |

#### **4. Parité :**

Plusieurs études suggèrent que la parité est liée à une élévation du risque de cancer du sein triple négatif paradoxalement aux tumeurs Luminal A , pour lesquelles la multiparité diminue le risque de survenue [49].

Dans notre série, 60 % des cas étaient multipares et 17% étaient pauci pares, alors que les nullipares représentaient 22 % des cas étudiés. Nos résultats concordent avec ceux de la littérature.

En effet, une étude cas – témoin incluant 2616 femmes (1140 patientes avec un cancer du sein dont 78 avec une tumeur triple négatif et 1476 témoins) a été effectuée par Phipps et al en 2008 et a objectivé que la nulliparité comparée à la multiparité, entraînait une diminution significative du risque des TNBC, alors que la nulliparité augmentait le risque des tumeurs RH positives. Chez les multipares, l'augmentation du nombre de grossesses entraînait une augmentation de risque des TNBC. En effet , les auteurs ont démontré que les femmes ayant 3 enfants ou plus sont plus susceptibles d'avoir une tumeur triple négative par rapport à celles ayant un seul enfant [50] .En revanche , cela diminuera le risque des tumeurs RH positives. De même , Millikan et al dans leur étude cas – témoin réalisée au Etats Unis en 2008 et incluant 1424 patientes avec un cancer du sein et 2022 témoins , ont retrouvé que le risque de TNBC augmentait de façon significative avec l'augmentation de nombre d'enfants , toutefois cette association n'est pas observée pour les tumeurs hormonodépendantes [51]. L'étude rétrospective de MOUH et al incluant 905 patientes atteintes de cancer du sein dont 85 avaient TNBC a objectivé qu'au moment du diagnostic 80% des patientes TNBC étaient des femmes multipares et seules 20% d'entre elles étaient nullipares [17]. Cependant , d'autres études n'ont pas trouvé de lien significative entre la parité et les tumeurs triple négatives comme celle de Dolle et al [52].

### **5. Âge de la première grossesse :**

Certes plusieurs études ont montré qu'une première grossesse tardive augmente le risque des cancers du sein hormonodépendants, mais elle n'est pas associée au risque de survenue des TNBC. Lamberti et al ont étudié l'association entre l'âge de la première grossesse et le risque de développer un cancer du sein en fonction du sous type moléculaire (un âge jeune étant défini par une première grossesse avant 24 ans et âge avancé après 24 ans). L'analyse de

15 études incluant 21941 femmes avec un cancer du sein dont 3561 avec une tumeur triple négative n' a pas retrouvé de lien significatif entre l'âge de la première grossesse et le TNBC [53] . On n'a pas pu étudier ce facteur de risque, vu son absence sur la majorité des dossiers médicaux des patientes.

### **6. L'allaitement :**

Le « Collaborative group on hormonal risk factors in breast cancer » a précisé que l'allaitement maternel possède un effet protecteur sur tous les types de cancers du sein (diminution du risque de cancer de 4,3 % pour toute année d'allaitement) [54]. Dans leur méta-analyse reprenant 38 études et incluant 27629 patientes dont 4981 patientes TNBC, Barnard et al ont réalisé une revue de littérature en 2014 afin d'étudier le lien entre les facteurs de risque connus de cancer du sein (et notamment hormonaux) et les différents sous types moléculaires de cancer du sein. Les auteurs ont conclu qu'une augmentation de la durée d'allaitement a été associée à une diminution du risque des tumeurs triples négatives. ( Ainsi que de cancers luminal A et B alors que cette association n'était pas retrouvée pour les tumeurs HER2 positives ) [49].

Nombreuses études ont approuvé que le risque de tumeurs triple négatives est inversement lié au nombre de mois d'allaitement. Ces études ont rapporté une diminution significative du risque de TNBC chez les femmes ayant allaité au moins un enfant [55] ou ayant allaité pour une durée d'au moins quatre [51] , six [50]ou douze mois [56]  $p < 0,05$ .

Cependant, les deux équipes Phipps et al et Turkoz et al n'ont pas retrouvé un lien significatif entre l'effet protecteur de l'allaitement et la survenue des tumeurs triples négatives. L'étude cas-témoin de Phipps et al, incluant 307 patientes avec une tumeur triple négative, n'a pas retrouvé 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,  $p = 0,74$ ) [50]. De même l'étude de Turkoz et al [57] 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,  $p = 0,27$ ).] [57] . On n'a pas pu étudier ce facteur de risque, vu son absence sur la majorité des dossiers médicaux des patientes.

### **7. Contraception orale (oestroprogestative)**

Dolle et al ont retrouvé une élévation du risque de TNBC de 4,7 chez les femmes de moins de 40 ans ayant utilisé une contraception orale pendant plus de 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 [52] . De même, Ma et al ont rapporté 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 [58] . On n'a pas pu étudier ce facteur de risque, vu son absence sur la majorité des dossiers médicaux des patientes.

### **8. Obésité et IMC :**

Un IMC élevé chez les femmes non ménopausées est associé à une augmentation significative du risque de TNBC (OR = 1,18, IC95 % [0,86–1,64],  $p = 0,003$ ), alors qu'une augmentation de l'IMC apparaît être un facteur protecteur pour les tumeurs luminal A et B et HER2 chez les femmes non ménopausées [59] . L'obésité chez les femmes non ménopausées diminue l'exposition aux œstrogènes suite à une fréquente anovulation associée. Cela expliquait l'effet protecteur de l'obésité sur les tumeurs hormonodépendantes par rapport aux TNBC.

Maiti et al ont étudié au sein d'une cohorte de 176 patientes, l'association entre cancer du sein triple négatif et syndrome métabolique (association d'une obésité, une insulino-résistance, une dyslipidémie et une hypertension artérielle). Un syndrome métabolique a été retrouvé chez 58,1 % des patientes avec une tumeur triple négative et 36,7 % des patientes avec une tumeur hormonodépendantes,  $p = 0,004$ . Étudié de façon indépendante, l'hypertriglycéridémie et l'hyperglycémie augmentaient le risque TNBC mais pas l'IMC ou l'HTA



[60] .L'étude de Mouh et al ont trouvé que 49% des patientes TNBC étaient en surpoids et 30,2% étaient obèses [17]. Dans notre étude, nous n'avons pas pu évaluer ce facteur de risque vu l'absence des renseignements de poids et de taille sur les dossiers des patientes. En revanche, chez 75 patientes soit 19,03% de l'échantillon étudié présentaient des antécédents médicaux. Le diabète et l'hypertension artérielle étaient majoritaires chez nos patientes avec 51% et 20% des cas respectivement.

Plus que l'IMC, c'est surtout le waist-hip ratio (WHR) qui est identifié comme un facteur de risque des TNBC : une augmentation du WHR est associée à une augmentation importante du risque de tumeur triple négative chez les femmes non ménopausées et ménopausées (OR : 2,3 ; IC95 % : 1,4-3,6, p = 0,002) (et une augmentation plus modérée pour les tumeurs luminal A chez les femmes ménopausées ) [51] .

Quand les deux composantes du WHR sont analysées séparément, c'était surtout l'augmentation du périmètre abdominal qui augmentait de façon significative le risque de tumeur TNBC [51] . L'étude suggère aussi qu'une prise de poids ou une augmentation du périmètre abdominale au cours de la vie augmente le risque TNBC. D'autres études se sont intéressées à l'association entre obésité et survie chez les patientes avec une tumeur triple négative. D'après l'étude de Ronny Mowad et al, et malgré une augmentation de fréquence de tumeurs de plus grande taille et de stade TNM plus avancé , l'obésité n'était pas associée à une diminution de la survie sans récurrence [61]

### **9. Tabac et alcool :**

L'étude de kabat et al avait inclus 300 cas de TNBC et 2479 cas des tumeurs récepteurs hormonaux positifs. Les auteurs ont conclu que la consommation d'alcool était liée à une diminution du risque de survenue de TNBC. Ainsi qu'aucune association significative n'a été retrouvée entre le tabagisme et le cancer du sein triple négatif. En revanche, les deux expositions pouvaient être liées aux tumeurs hormonodépendantes [62]. Les habitudes toxiques n'étaient pas évaluées par notre étude.

### **10. Histoire familiale : (ATCDS DE CANCER) :**

Les gènes BRCA1 et BRCA2 sont des gènes suppresseurs de tumeurs, ils interviennent dans la stabilisation et la réparation du matériel génétique en prévenant une multiplication cellulaire incontrôlée. Par conséquent une mutation délétère empêchera le bon fonctionnement du gène et favorisera ainsi une croissance cellulaire anarchique [4] . Presque 20% des TNBC sont associés à une mutation BRCA1, et en 2010 les Guidelines du National Comprehensive Cancer Network ont pris en compte le cancer de type TN comme un critère supplémentaire d'éligibilité pour un test génétique. Minimales sont les études centrées sur les facteurs génétiques étiologiques qui favorisent l'initiation et le développement des TNBC. Les patientes ayant une histoire familiale de cancer du sein et de l'ovaire ont un risque de 50 à 85 % de développer un cancer du sein au cours de leur vie [63]. Des mutations germinales dans le gène de susceptibilité au cancer du sein et de l'ovaire BRCA1 ont été associées aux TNBC , ainsi 60 à 80% des tumeurs mammaires des porteurs de la mutation BRCA1 présentaient un phénotype TNBC [64] [65].

Couch et al. ont évalué la fréquence des mutations dans 17 gènes de prédisposition, y compris BRCA1 et BRCA2, dans une grande cohorte de patientes atteintes de TNBC (n = 1 824) non sélectionnées pour leurs antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire recrutées dans le cadre de 12 études, afin de déterminer l'utilité des tests génétiques de la lignée germinale pour les personnes atteintes de TNBC [66]. Des mutations délétères ont été identifiées chez 14,6 % de tous les patients. Parmi ceux-ci, 11,2 % présentaient des mutations dans les gènes BRCA1 (8,5 %) et BRCA2 (2,7 %). De plus, des mutations délétères dans 15 autres gènes de prédisposition ont été détectées chez 3,7 % des patients. Dans cette étude, 38% de toutes les mutations génétiques étudiées étaient retrouvée chez les patientes ayant un âge jeune de moins de 40 ans. L'âge moyen de diagnostic des tumeurs triple négatives était significativement plus bas chez les patientes porteuses de mutation BRCA1 ( 45 ans ,  $p < 0.0001$  ) , que chez celles avec une mutation BRCA 2 ( 47 ans ,  $p < 0.001$ ) et celles

non porteuses des mutations de ces deux gènes (48 ans ,  $p=0.02$ ) .

Les cas de TNBC présentant des mutations BRCA1 présentaient des antécédents familiaux de cancer du sein (50 % ;  $p<0,001$ ) et de l'ovaire (18 % ;  $p<0,001$ ), alors que les cas de TNBC avec les mutations BRCA2 présentaient uniquement des antécédents familiaux de cancer de l'ovaire. Cependant, les cas de TNBC chez les patientes qui ne présentaient pas des mutations dans les gènes BRCA1/2 n'avaient pas rapporté une histoire familiale de cancer du sein ou de l'ovaire [66].

Dans notre série, 13% (50/395) des cas étudiés présentaient des ATCDS familiaux de cancer. L'antécédent familial du cancer du sein se classe en premier avec un pourcentage de 68% des cas (34/50), alors que celui du cancer de sein et ovaire était présent chez 4% (2/50) des cas. Toutefois, aucune patiente n'a bénéficié d'une étude génétique.

### **B. Examen clinique :**

Dans le cadre, des tumeurs malignes du sein, l'examen clinique doit débiter par un interrogatoire. Ce dernier aura comme but de préciser les facteurs de risque de ce cancer : à savoir l'âge , poids , taille , indice de masse corporelle , les antécédents (ATCDS) personnels : gynéco-obstétricaux : (facteurs d'exposition aux œstrogènes) , médicaux et chirurgicaux ainsi que des ATCDS personnels de mastopathies à risque , ATCDS personnels et familiaux de cancer du sein de l'ovaire , de côlon , de l'endomètre .L'anamnèse précisera le motif de consultation, la date d'apparition des symptômes , les signes associés et la présence ou l'absence d'une altération de l'état général.

#### **1. Circonstances de découverte :**

Dans la population générale ; la moitié des tumeurs triples négatives est détectée par la patiente elle-même , ou par le médecin [67] . En effet, la majorité des patientes TNBC se présentent avec des tumeurs palpables et l'autopalpation d'un nodule du sein demeure le motif de consultation le plus fréquent. Toutefois , chez les femmes mutées , plus jeunes , il s'agit essentiellement d'un cancer découvert en dépistage qu'il faudra ne pas rater et savoir

caractérisé [67] . L'étude effectuée par Ndounga et al dans le service d'oncologie au centre hospitalier universitaire de Brazzaville , et qui a inclu 34 patientes atteintes de cancer du sein triple négatif a objectivé que le principal motif de consultation était la constatation d'un nodule du sein dans 79,4% de l'échantillon étudié , alors qu'un écoulement mammelonnaire sanglant a été retrouvé dans 11,8% des cas , tandis que 8,8% des patientes rapportaient la présence des mastodynies [68] .De même , l'équipe de Benhmouda et al en Tunisie a affirmé que l'autopalpation d'un nodule du sein était le premier signe fonctionnel rapportait par la quasi-totalité des patientes ( 55 /56 ) , il a été retrouvé chez 98,21% des patientes TNBC, alors qu'une seule patiente se présentait pour une adénopathie axillaire (1,97%) [15] .

L' étude de Challa et al a objectivé que 66% des patientes atteintes de TNBC se présentaient pour un nodule mammaire alors qu'un ulcère mammaire était retrouvé chez 10% des patientes [69] .

Les résultats de notre étude concordent avec ceux de la littérature, en effet l'autopalpation d'un nodule du sein, était le premier motif de consultation trouvé dans notre série. Il était présent chez toutes les patientes (100%). Il était associé à un aspect de peau d'orange dans 9% des cas, ainsi que dans 4 % des cas il était associé à un aspect de sein inflammatoire. Ceci peut être expliqué par le retard diagnostique et l'agressivité de ce type de cancer du sein.

### **2. Examen des seins :**

Il comporte l'inspection et la palpation des seins en position debout puis couchée. Il peut être strictement normal lorsque la tumeur est de petite taille et /ou le volume mammaire important, sinon, il précise les caractéristiques de la tumeur mammaire.

L'inspection : doit rechercher une asymétrie des seins, une augmentation du volume mammaire, l'existence ou non des signes cutanés, une rétraction de la peau ou de la plaque aréolo mammelonnaire (examen réalisé les bras pendants puis relevés ), la présence ou l'absence de maladie de Paget .

La palpation : est effectuée mains à plat par une pression douce par mouvements rotatifs faisant rouler la glande sur le grill costal, quadrant par quadrant (environ 60% des cancers se localisent dans le quadrant supéro- externe). Elle doit évaluer : la localisation, la taille, la consistance et la sensibilité, la netteté des contours, la mobilité par rapport à la peau par le pincement de la peau en regard de la tumeur à la recherche d'une adhérence voire d'un envahissement) et au plan profond par la manœuvre de Tillaux (adduction contrarié du bras permettant la contraction du muscle grand pectoral) . La pression mamelonnaire à la recherche d'un écoulement est nécessaire et qui peut être considéré comme :

- Non suspect s'il est ancien et intermittent, provoqué, bilatérale, pluri canalaire, de couleur blanche (aspect lactescent, crémeux, marron, ou verdâtre).
- Suspect s'il est d'apparition récente spontanée, unilatérale, unicanalaire, de couleur claire translucide, jaune (séreux), rouge (sanguinolent), ou noir.

a) **Latéralité :**

Le cancer du sein est en général unilatéral et un peu plus souvent du côté gauche. L'atteinte bilatérale est rare et elle est retrouvée que dans 1%-2% des cas [70] [71] [72]. La localisation de cancer du sein triple négatif ne diffère pas des autres sous types de cancer du sein. En effet , dans la série de Mouh et al, l'atteinte gauche était prédominante avec un pourcentage de 56% des cas étudiés , tandis que le côté droit était atteint dans 44% des cas [17] . L'étude de Sanges et al en Italie , incluant 1009 patientes TNBC (1994-2015) a objectivé une prédominance de l'atteinte du côté gauche dans 50,7% des cas contre 48,6% des cas à droite , et la localisation bilatérale a été retrouvée dans 0.7% des cas [73]. De même, le côté gauche était le plus atteint dans notre série. En effet, la localisation gauche était présentée dans 50% des cas, tandis que dans 48% des cas les lésions se localisaient à droite, et dans 2% des cas la lésion était bilatérale.

b) **Le siège :**

Tous les quadrants ont été intéressés avec une prédominance au niveau du quadrant supérieur avec un taux de 81% contre 19% du quadrant inférieur. Le quadrant

supéro – externe était touché dans 58% des cas étudiés dans notre série.

Le siège habituel des cancers du sein est le quadrant supéro – externe dans 38,5% des cas , suivi de la région centrale , les autres quadrants sont moins souvent atteints . Cette topographie s’explique par la quantité du tissu glandulaire toujours plus présente dans la partie centrale et supéro – externe [72] [74].

c) **La taille tumorale :**

Le cancer du sein triple négatif se manifeste par des tumeurs palpables de grande taille de 30–40mm [67] . Dans notre série, la taille tumorale était précisée chez 150 patientes, avec une taille moyenne de 320 mm (taille minimale retrouvée était 10mm et maximale retrouvée était 80mm). Notre résultat , est concordant avec celui publié par Rais et al , la majorité de leurs patientes se présentaient avec des tumeurs de plus de 30mm [16]. Toutefois , d’autres études ont trouvé une différence de taille de tumeur entre les femmes mutées et celle non mutées . Lee et al, par exemple ont conclu à un âge de survenue plus jeune des TNBC chez les femmes mutées BRCA1 (p < 0,001) et à une taille tumorale plus petite (1,8 cm) par comparaison avec les patientes non mutées (2 cm) (p < 0,003) [75]. Larsen et al et Maksimenko et al, à l’inverse n’ont pas trouvé de différence significative de taille chez les femmes mutées et non mutées [76] [77]. L’étude de Vona Davis et al ont objectivé que les tumeurs triples négatives étaient plus grandes que celles des autres catégories de récepteurs. La taille moyenne de la tumeur du groupe triple négatif était de  $3,01 \pm 0,17$  cm contre  $2,27 \pm 0,08$  cm pour le groupe non triple négatif (P < 0,001) [13] . Paradoxalement l’étude de Mouh et al n’a pas trouvé une association significative entre la taille tumorale et les sous types moléculaires de cancer du sein notamment les TNBC et les non TNBC [17] . Dent et al ont conclu qu’il n’existait pas de corrélation clinique entre le TNBC et la taille tumorale.

**3. L’examen des aires ganglionnaires :**

L’examen des aires ganglionnaires est systématique devant toute symptomatologie mammaire ainsi que dans le cadre d’examen clinique de dépistage. Il doit être bilatéral et comparatif il évalue les aires axillaires et sus–claviculaires ; les aires mammaires internes ne

sont pas accessibles à l'examen clinique. Les signes d'envahissement sont appréciés sur le volume, la consistance, et la mobilité des adénopathies.

L'examen clinique doit être finalisé par un examen général qui aura comme cible les principaux sites métastatiques : poumons, abdomen (hépatomégalie, ascite), pelvis (ovaires) et squelette. Ainsi qu'un schéma daté comprenant les résultats de cet examen demeure toujours souhaitable.

### **III. L'étude para clinique :**

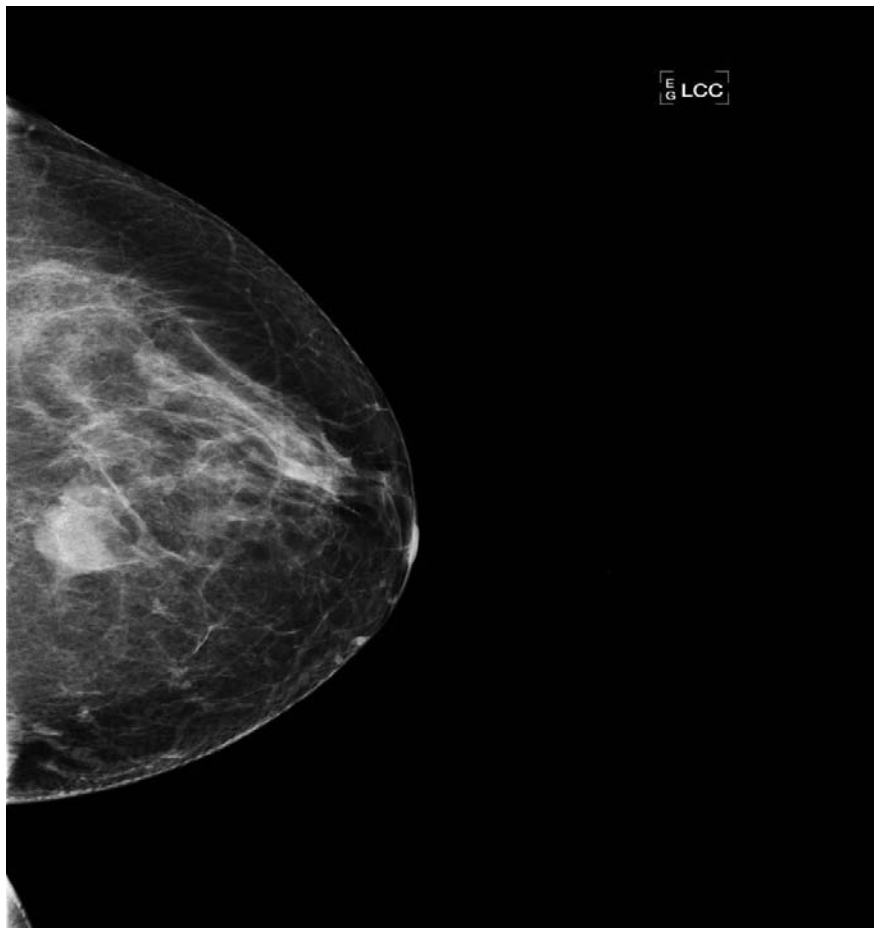
#### **A. Mammographie :**

Examen de dépistage par excellence, la mammographie est également le premier examen diagnostique en imagerie mammaire, il doit être réalisé de préférence en première partie du cycle. Une mammographie classique comporte des clichés bilatéraux de face et oblique externe. Parfois, des incidences complémentaires seront réalisées : médio latérale, clichés localisés et localisés agrandis.

Les critères de qualité sont importants, surtout pour l'incidence oblique : visualisation du sillon sous mammaire et du muscle grand pectoral. L'interprétation nécessite une comparaison des deux seins en opposant les clichés selon les mêmes incidences [78].

Le cancer du sein triple négatif se présente habituellement sous forme de cancer à intervalle (entre deux mammographies) [79]. La masse est la présentation la plus fréquente des cancers TN : ronde, ovale ou lobulée dans 60 à 75 % des cas, à bord souvent circonscrit (24 à 43 %) ou indistinct (31,1 %)[79] [80] [81]. Cette différence de description des bords peut être due à une variabilité inter-observateur. La traduction sous forme de masse plutôt ronde s'explique par la croissance rapide de ces tumeurs souvent de grade 3 qui ne développent pas de stroma réaction, et par l'aspect de pushing margins souvent observé dans les tumeurs basal-like [81] [82]. Tous les auteurs s'accordent sur la faible fréquence des masses spéculées dans les cancers TN : 7,5 % de la série de Kojima et Tsunoda [81], 8,2 % dans la série de Boisserie Lacroix et al. [67]. Les microcalcifications sont également moins fréquentes

dans les TN [83] , en corrélation pour Yang et al à l'incidence faible des carcinomes intracanalaires : 82 % des 38 cancers TN étaient des CCI sans CIC. La croissance tumorale serait rapide, sans stade précancéreux [84] .



**Figure 20 : Vingt-six ans. Mammographie de face : masse irrégulière de 2 cm avec microcalcifications polymorphes, située au 1/3 postérieur de la glande. Cancer TN, mutation BRCA2.( Série de Boisserie - Lacroix )**

### **B. Echographie mammaire / Echographie axillaire :**

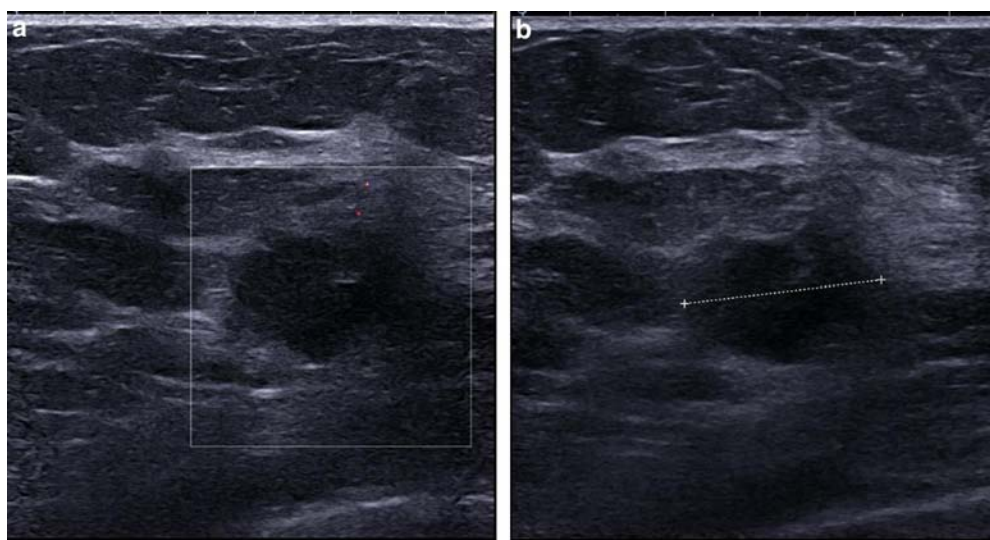
Les indications de l'échographie mammaire sont: la présence d'une anomalie clinique, la détection d'une anomalie mammographique, une densité mammaire de type 3 et 4 et certains seins de densité de type 2 avec regroupement glandulaire rétro-aréolaire [78] .

L'échographie axillaire est réalisée en cas d'adénopathie cliniquement suspecte



(recommandations INCa 2012). Cette exploration fait aujourd'hui partie du bilan systématique préopératoire d'un cancer du sein. Elle permet d'effectuer des prélèvements écho guidés cytologiques et anatomopathologiques. Cet examen a donc un intérêt thérapeutique en cas de positivité de la ponction ganglionnaire. Il permet d'éviter la pratique du ganglion sentinelle pour proposer un curage axillaire d'emblée.

De la même façon qu'en mammographie, on retrouve la prédominance de la forme ronde-ovale-lobulée : 65—70 % des cas [67] [82] . Le contour indistinct ou micro lobulé apparaît évocateur, l'aspect micro lobulé étant une description relativement récente et encore sous-employée. En effet, l'analyse du bord de la tumeur doit être rigoureuse. L'interface tumeur—parenchyme est plus souvent abrupte dans les tumeurs TN [79] (84 % de la série de Shin et al. [85]). La croissance rapide explique la moindre fréquence du halo échogène périphérique. L'hypoéchogénicité très marquée est plus fréquente dans les cancers TN : 48 % de la série de Ko et al [83] , 46,2 % (versus 10,8 % des cancers RE+) de la série de Boisserie-Lacroix et al [67]. Ce qui peut faire croire à un contenu liquidien d'autant que le renforcement postérieur est souvent observé dans les cancers TN (36—49 % des cas). L'image est unique et de situation profonde. L'échostructure peut être hétérogène avec des zones liquidiennes. Sur le plan morphologique, les cancers de sous-type basal-like sont souvent associés à des plages de nécrose [79].



**Figure 21: Échographie de second-look après IRM : masse postérieure correspondant au cancer TN, difficile à distinguer des lobules graisseux, non vascularisée. ( Série de Boisserie – Lacroix )**

Au terme de ces deux examens d'imagerie à savoir la mammographie et l'échographie mammaire les lésions sont classées selon la classification ACR : American college of radiology

**Classification dérivée de l'Américain College of Radiology :**

|       |   |
|-------|---|
| ACR 0 | Classification d'attente, quand les investigations complémentaires sont nécessaires                                       |
| ACR 1 | Mammographie normale  |
| ACR 2 | Il existe des anomalies bénignes (c'est-à-dire sans gravité) qui ne nécessitent ni surveillance, ni examen complémentaire |
| ACR 3 | Il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme (3ou6mois) est conseillée        |
| ACR 4 | Il existe une anomalie indéterminée ou suspecte   |
| ACR 5 | Il existe une anomalie évocatrice d'un cancer   |

Dans notre série, toutes les patientes ont bénéficié d'une mammographie et une échographie mammaire, ainsi 63% des lésions de nos patientes étaient classées ACR 5, alors qu'elles étaient classées ACR 4 dans 31% des cas et ACR 3 dans 6% des cas étudiés. Nos résultats sont concordants avec ceux publiés par l'étude de Benhmouda et al qui a objectivé que le pourcentage des lésions classées ACR 4 et 5 chez les patientes TNBC était le même : 45,83% des cas, alors que chez seulement 8,34% des cas la lésion était classée ACR 3 [15].

### **C. IRM mammaire :**

Il s'agit d'un examen de deuxième intention très sensible mais peu spécifique en particulier chez la femme jeune, l'IRM est réalisée de préférence en première partie du cycle uniquement dans certaines indications :

- Bilan complémentaire lorsque l'imagerie standard (mammographie et ou échographie) ne permet pas de conclure avec certitude à l'absence de malignité.
- Surveillance des patients sous chimiothérapie néoadjuvante.
- Bilan d'extension dans le cadre d'un carcinome lobulaire invasive (volontiers multifocal et bilatéral).
- Adénopathie métastatique d'un cancer du sein et bilan sénologique normal.
- Recherche d'une récurrence locale après traitement conservateur (aide au diagnostic avec un foyer de cystostéatonecrose).
- Suspicion (clinique et ou échographique) de rupture prothétique en cas de reconstruction mammaire par prothèses.
- Patientes mutées BRCA 1, BRCA 2 ou à haut risque génétique familiale (couplée à la mammographie et à l'échographie dans le cadre de la surveillance annuelle).

L'aspect IRM de cancer du sein triple négatif, est caractérisé par la prédominance de la présentation à type de masse, plus encore qu'en imagerie conventionnelle : de 77,3 à 97 % dans la littérature [67] [82] [86]. Un hypersignal T2 est noté dans environ la moitié des masses dans la littérature [67] [82] [86]. Cet hypersignal a été attribué par Dogan et al à des

foyers de nécrose, mais il n'y a pas eu de corrélation histologique [87]. L'existence d'une nécrose centrale est considérée comme un facteur de mauvais pronostic corrélé à une diminution de l'intervalle libre sans récurrence, à une dissémination métastatique précoce, et une augmentation de la mortalité (quel que soit le statut ganglionnaire) [88].

Les critères morphologiques en IRM sont plus suspects qu'en radiologie conventionnelle : masse irrégulière dans 58,3 %, à bord irrégulier dans 75 % des cas [67]; contour spéculé dans 41,2 % [87]. Un rehaussement annulaire est couramment observé, dans près de 80 % des cas [89]. La valeur prédictive positive de malignité de ce type de rehaussement est élevée. Il est de plus associé à des facteurs de mauvais pronostic [88].

Li et al ont décrit les caractéristiques dynamiques à l'IRM de 16 tumeurs TN et 21 tumeurs RH+ et HER2-, postulant que certains paramètres cinétiques reflétant le microenvironnement vasculaire pourraient déterminer l'indication de thérapies ciblées notamment les antiangiogéniques. Il est observé une augmentation de la cellularité et de la néovascularisation dans les cancers TN, avec taux intracellulaire plus élevé de VEGF (vascular endothelial growth factor) dans les tumeurs TN que dans les RH+ ( $\times 3$ ). D'où des vaisseaux morphologiquement et fonctionnellement anormaux, avec des shunts artério-veineux multiples. Li et al ont pensé que les traitements anti-angiogéniques pourraient être intéressants [90]. L'étude récente de Noh et al. a porté sur les corrélations statut BRCA/ sous-type moléculaire/aspect IRM des cancers. Les auteurs ont conclu que le rehaussement en anneau n'est pas lié à la mutation, mais au sous-type TN et au haut grade nucléaire [91]. Dans notre série aucune patiente n'a bénéficié d'une IRM mammaire.

### **D. Biopsie :**

La biopsie chirurgicale est le « gold standard » pour le diagnostic des masses du sein, mais en raison de la morbidité associée et le coût élevé, les techniques de biopsies percutanées occupent actuellement une place primordiale dans la démarche diagnostique en sénologie. Elles constituent souvent une excellente alternative à la biopsie chirurgicale. La

biopsie percutanée est une technique qui a fait ses preuves dans le diagnostic des masses solides du sein, qu'elles soient palpables ou non et représente ainsi la première alternative à la biopsie chirurgicale diagnostique [92] .

Dans notre série, le diagnostic histologique de confirmation de TNBC était documenté dans 41% des cas sur des biopsies percutanées, dans 11% sur des biopsies chirurgicales et dans 11% sur des pièces opératoires.

#### **IV. Etude anatomopathologique :**

##### **1. Type histologique :**

Le cancer du sein triple négatif est souvent lié à des caractéristiques histologiques défavorables. Les tumeurs triples négatives sont souvent associées à un grade histologique élevé , une taille tumorale plus grande ,une activité mitotique élevée et un pléomorphisme cellulaire très marqué [93] . La majorité de ces tumeurs sont unifocales, et sont généralement classées histologiquement comme carcinome canalaire infiltrant dans la majorité des cas.

D'autres types « spéciaux » histologiques, comme les carcinomes : kystiques métaplasiques, apocrines, lobulaires, médullaires et adénoïdes, sont toujours inclus dans le TNBC. Ces phénotypes spéciaux diffèrent considérablement en termes de comportement biologique et d'évolution clinique [94] . Dans notre étude, le carcinome canalaire infiltrant était majoritaire et a été trouvé chez 85% de nos patientes, alors que le carcinome invasif non différencié était trouvé chez 8% des cas étudiés. 4% des patientes avaient un carcinome médullaire, et 1% avaient un carcinome lobulaire infiltrant. Les autres types représentaient 2% de notre échantillon, nos résultats sont similaires à ceux publiés dans la littérature. L'étude de Rais et al a objectivé que 86% des tumeurs triples négatives étaient classées histologiquement comme un carcinome canalaire infiltrant. Ainsi que le carcinome médullaire était présent chez 9% des patientes TNBC , les autres types histologiques représentaient 6% de l'échantillon étudié [16] . De même , Challa et al ont trouvé que le carcinome canalaire infiltrant était le type histologique le plus prédominant avec un pourcentage de 94% des cas de TNBC , suivi du

## **Le cancer du sein triple négatif : particularités cliniques, thérapeutiques et pronostiques**

---

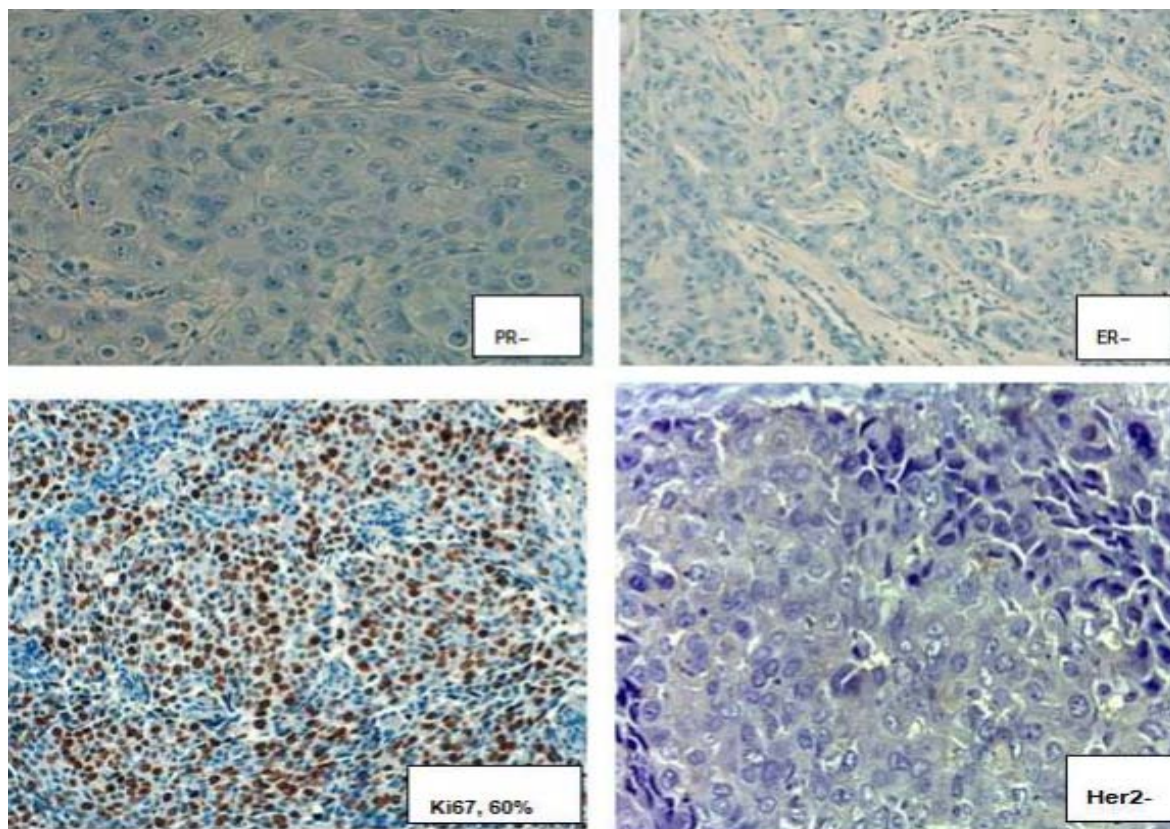
carcinome médullaire dans 4% des cas et le carcinome lobulaire en dernier lieu dans 1% des cas étudiés [69] .

**Tableau XIX : Comparaison du type histologique entre les différentes études :**

| Séries                     | CCI   | CL    | CM    | Autres types histologiques : |
|----------------------------|-------|-------|-------|------------------------------|
| Série de Sanges et al      | 78,1% | 6,5%  | 4,1%  | 11,3%                        |
| Série de Ndounga et al     | 70,6% | 23,6% | 2,9%  | 2,9%                         |
| Série de Challa et al      | 94%   | 1%    | 4%    | 0%                           |
| Série de Benhammouda et al | 82,5% | 0%    | 5,27% | 12,23%                       |
| Série de Rais et al        | 86%   | 6 %   | 9%    | 0%                           |
| Notre série                | 85%   | 1%    | 4%    | 2%                           |

### **2. Immunohistochimie :**

Le cancer du sein se définit par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux : l'absence d'expression RE et RP, ainsi que l'absence de surexpression et d'amplification de l'HER 2. (Figure 22)



**Figure 22 : Profil immunohistochimique des carcinomes mammaires infiltrants classés triples négatifs service anatomopathologie CHU MED VI Marrakech**

## V. Le bilan d'extension :

### A. Radiologique :

#### 1. Généralités :

Selon les recommandations de la NCCN GUIDELINE VERSION 2022, le bilan d'extension est réalisé en cas des signes ou des symptômes suspects de maladie métastatique, en raison du manque de preuves démontrant les avantages d'un bilan métastatique au stade précoce de la maladie. Le bilan d'extension, sera réalisé après chirurgie, sauf en cas de cancers inflammatoires (T4d) de cancers localisés, ou d'atteinte ganglionnaire avec cytologie positive [95]. Toutefois le TNBC est toujours lié à des taux de rechute précoce élevée, ainsi qu' à des récurrences loco régionales et métastatiques dans les deux premières années qui suivent le traitement . Le bilan d'extension est souvent recommandé après la confirmation anatomopathologique de TNBC dans le but de détecter les cas métastatiques pour une adaptation thérapeutique adéquate.

#### Examens radiologiques :

- Exploration du squelette :

La méthode la plus sensible pour détecter les métastases osseuses est la scintigraphie osseuse [96]. A défaut, une radiographie, une TDM ou une IRM localisées peuvent être réalisées. Pour notre étude la SO était réalisée chez 93 patientes soit 23,5% des cas et a montré des lésions secondaires dans 8,3% des cas.

- Exploration du foie :

Les méthodes diagnostiques sont la clinique, l'échographie hépatique, TDM/IRM et la biopsie hépatique. L'échographie est l'examen de première intention [96].

L'examen scannographique n'est pas proposé comme examen de première intention. L'échographie abdominale était normale pour toutes nos patientes.



- **Exploration du thorax**

La radiographie pulmonaire standard est l'examen de première intention [96]. Le scanner thoracique, la fibroscopie bronchique et la ponction pleurale ne seront réalisés qu'en cas d'anomalie sur les radiographies simples du thorax. La radiographie thoracique était normale pour toutes nos patientes.

## **2. TDM TAP :**

La tomodensitométrie thoraco abdomino pelvienne garde tout son intérêt dans le diagnostique et la détection précoce des métastases viscérales et pulmonaires avec une sensibilité et spécificité élevée [97] . Dans notre série, elle a été effectuée chez toutes les patientes et a montré une présence des métastases viscérales et pulmonaires dans 18 % et 33 % des cas respectivement.

### **B. Biologique : marqueur tumoral CA 15-3**

C'est un antigène associé aux tumeurs mammaires humaines reconnu et dosé à l'aide de 2 anticorps monoclonaux 1155 D8 et DF3. L'antigène reconnu à la fois par les anticorps monoclonaux est une glycoprotéine de haut poids moléculaire présente à des niveaux élevés dans le sérum des patientes atteintes d'une tumeur mammaire. Le seuil de positivité le plus utilisé, en dosage immuno-radiométrique est de 25 à 30  $\mu$ /ml. Il y'a une corrélation entre le taux de CA 15-3 et le stade, ainsi, un taux élevé de CA15-3 pour le stade IV, et faible pour les stades I et II [98] [99].

Dans notre série, le dosage du marqueur tumorale CA15-3 a été effectué chez 114 patientes soit 29% des cas étudiés, avec une valeur moyenne de 36,51 UI/ml.

La valeur du CA15-3 était normale (inférieur à 30 UI / ml) chez 91 patientes soit 80% des cas.

La valeur du CA15-3 était positive (supérieur à 30 UI / ml) chez 23 patientes soit 20% des cas.

## **VI. Particularités pronostiques :**

### **A. Facteurs pronostiques cliniques :**

Au terme de l'examen clinique, le cancer du sein est classé selon la classification TNM clinique cTNM (Annexe 3).

La classification TNM et le stade pronostique purement anatomique demeurent un socle commun obligatoire (valeur pronostique avérée, utilisation universelle, données colligées de façon historique dans les essais et les registres permettant la comparaison des groupes de patients) [100] .

Le cancer du sein triple négatif est souvent diagnostiqué dans des stades évolués [101] . Dans notre série le stade 4 était retrouvé chez 20% des cas, ainsi que 45% de nos patientes était classé stade II. L'étude de Rais et al a objectivé la présence de stade I dans 8% des cas , stade II dans 59% des cas , stade III dans 28% des cas et stade IV dans 7% des cas [16].

### **B. Facteurs pronostiques Histologiques :**

#### **1. Type histologique :**

Des études récentes , ont montré que les différents types histologiques de TNBC sont caractérisés par une distinction pronostique évidente , soulignant que l'identification des types spéciaux a une utilité clinique importante et devrait être considérée dans les algorithmes thérapeutiques [93] .

En effet , le carcinome adénoïde kystique et le carcinome sécrétoire, sont associés à une évolution clinique indolente et à un meilleur pronostic, même sans chimiothérapie adjuvante [102] .

L'étude de Sanges et al a montré qu' après 1 an de suivi, la SG ( survie globale) était de 100 % pour les patients atteints de carcinome adénoïde kystique , elle était aussi de 100% après cinq ans pour le même type histologique [73] .

La même équipe a objectivé que la survie globale à cinq ans et à dix ans pour les

## **Le cancer du sein triple négatif : particularités cliniques, thérapeutiques et pronostiques**

---

patients atteints de carcinome médullaire était 94,5%. Tandis que la survie globale des patients atteints de carcinome lobulaire et métaplasique à cinq ans était 79,7% et 84,3% des cas. De plus la survie globale à dix ans pour le carcinome lobulaire était 73.8% [73] .

**Tableau XX : Comparaison de la survie globale selon le type histologique ( série de Sanges et al ) :**

|   | <b>SG à 5 ans</b> | <b>SG à 10 ans</b> |
|---|-------------------|--------------------|
| Carcinome adénoïde kystique               | 100%              | 100%               |
| Carcinome Médullaire                      | 94,5%             | 94,5%              |
| Carcinome apocrine                        | 92,1%             | 80,5%              |
| Métaplasique                              | 84,3%             | 80%                |
| Carcinome Lobulaire                       | 79,7%             | 73,8%              |
| Carcinome mammaire invasif non spécifique | 83,9%             | 81,1%              |
| Autres types histologiques                | 91,1%             | 86,5%              |

Bien que les patients atteints de carcinome adénoïde kystique dans l'étude de Sanges et al, avaient la meilleure DFS (survie sans maladie) à un an (100 %) ; et qu'à l'inverse, les patients atteints de carcinome métaplasique présentaient la pire DFS (89,1 %). A cinq ans, la DFS était similaire chez les patients atteints de carcinome lobulaire (87,0%), apocrine (86,0%), kystique adénoïde (83,3%) et métaplasique (84,7%), tandis que les patients atteints d'un carcinome médullaire ont montré la meilleure DFS (97,4%). À dix ans, les patients atteints de carcinome médullaire présentaient encore le comportement le plus favorable (97,4 % des cas), tandis que les patients atteints de carcinome kystique adénoïde présentaient le taux de rechute le plus élevé (33,4 %) parmi tous les types. L'analyse multivariée a révélé que le type médullaire du TNBC pronostic était un facteur pronostic indépendant pour la DFS par rapport au carcinome invasif non spécifique (HR, 0,12 ; 95% CI 0,01–0.87 ; p = 0.030) [73].

## **2. Le grade SBR :**

Le grade de Scarff–Bloom–Richardson (SBR) est un grade histopronostique permettant d'apprécier indirectement l'indice d'activité proliférative qui se base sur la différenciation tumorale, l'atypie nucléaire et l'activité mitotique. Chaque paramètre est coté de 1 à 3 et le grade associant les trois paramètres, sera de 3 à 9 : le grade I (3, 4, 5) de bon pronostic, le grade II (6,7) de pronostic intermédiaire et le grade III (8, 9) de pronostic défavorable [103] .

Le cancer du sein triple négatif est souvent associé à des grades histologiques élevés, ce qui témoigne de leur agressivité et leur mauvais pronostic [104] . Dans notre série, le grade SBR était précisé chez toutes les patientes le grade 3 était majoritaire et a été trouvé chez 50% de nos patientes. De même, l'étude de Benhmouda et al a objectivé que Le grade SBR III était le plus prédominant avec un pourcentage de (78,6%). Le grade SBR II était trouvé dans 19% des cas et le grade I dans 2,4% des cas [15]. L'équipe de Challa et al a trouvé que 96% des tumeurs triples négatives étaient SBR 3 et que 4% d'elles étaient SBR 2 , le grade SBR 1 n'était pas retrouvé dans cette étude [69]. L'étude de Sanges et al , a noté que la présence de SBR 3 dans 77,6% des cas de TNBC alors que le grade 2 était trouvé chez 21,3% des cas et le SBR 1 était minoritaire avec un pourcentage de 1,1% des cas [73] .

## **3. Ki67 :**

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 [105] Une forte corrélation entre l'expression de Ki67 et la survie est également rapportée [106] .

La valeur du Ki67 a été précisée chez toutes nos patientes, les valeurs de >50% étaient majoritaires et ont été trouvées chez 45% de nos patientes.

L'étude de Benhmouda et al , a trouvé que chez 87% des cas de TNBC la valeur du Ki67

était plus que 14% (>14%) et elle était <14% chez 13% des patientes [15] .

L'équipe de Sanges et al a objectivé que le taux du Ki67 était  $\geq 30\%$  dans 73,7% des patientes TNBC , et 15–30% dans 16,4% des cas alors que la valeur était <14% des cas [73].

Le TNBC est associé à une plus forte expression du Ki67 et de p53 par rapport aux tumeurs non TNBC, ce qui pourrait contribuer à un mauvais pronostic des tumeurs TN. La négativité des récepteurs hormonaux plutôt que la négativité de HER2 est associée à une augmentation de l'expression de Ki67 et de p53. L'expression accrue de Ki67 (>10 %), mais pas l'expression de p53, est associée de manière significative aux métastases ganglionnaires, ce qui indique que Ki67 a une meilleure valeur pronostique [107].

Une étude de Fasching et al ont analysé la valeur prédictive et pronostique du Ki67 chez les patientes atteintes d'un cancer du sein invasif recevant un traitement néoadjuvant. Le Ki67 a été coloré de manière routinière à partir de biopsies de 552 patientes directement après le processus de fixation et d'inclusion. En utilisant une valeur seuil de 13 % de cellules cancéreuses colorées positivement. Le Ki67 s'est avéré être un prédicteur indépendant de la RCP (réponse pathologique complète) (OR 3,5) et de la survie globale (SG) [hazard ratio (HR) 8,1] et la DFS à distance (HR 3,2). Les auteurs ont également constaté que les patientes présentant des cancers du sein triple négatif, RH positif, et HER 2 négatif avaient un pronostic plus favorable lorsqu'une RCP était obtenue, bien que ces groupes de patientes aient un taux de prolifération Ki67 plus élevé. Ils ont conclu que le Ki67 améliorait la prédiction de la réponse au traitement et du pronostic dans un groupe de patientes atteintes d'un cancer du sein et recevant un traitement néoadjuvant [108].

#### **4. Emboles vasculaires :**

La présence d'amas tumoraux dans les vaisseaux lymphatiques ou sanguins est un facteur prédictif d'envahissement ganglionnaire. La présence d'emboles vasculaires constitue un facteur de mauvais pronostic dans le cancer du sein, leurs positivité s'est révélée être un facteur de risque indépendant chez des patientes sans envahissement ganglionnaire, ainsi que

leurs présence favorise les métastases à distance et diminue le taux de survie. Elles constituent un facteur de risque de récurrence locale [109] [110]. Dans notre série, la présence des embolies vasculaires était notée chez 49% de nos patientes, alors que son absence a été trouvée chez 51% de nos patientes. L'étude de Mouh et al, a noté l'absence des embolies vasculaires dans 72,6% des cas de TNBC et leur présence dans 27,4%. De même, l'étude de Rais et al a objectivé la présence des embolies vasculaires dans 43% des cas [17]. Dans la série de Benhamouda et al, dans 25,45% des cas les embolies vasculaires étaient positives [15].

### **C. La localisation métastatique :**

Le risque de développer ultérieurement des métastases à distance et de décès suite à une récurrence locorégionale est plus élevé dans le TNBC que dans les autres sous-types [111]. La survie après une rechute métastatique est aussi plus courte dans le cas du TNBC par rapport à d'autres sous-types ce qui peut s'expliquer par la prédilection des métastases viscérales et pulmonaires par rapport aux cancers du sein RH-positifs qui sont plus susceptibles de récidiver dans les os et la peau [112] [113]. De plus, les femmes atteintes du cancer de TNBC ont un risque plus élevé de développer des métastases cérébrales, et la survie médiane après une métastase cérébrale est plus courte que celle des patientes développant des métastases cérébrales d'autres phénotypes de cancer du sein [114]. Dans notre série, le site métastatique le plus prédominant était le poumon dans 33% des cas, suivi de l'os dans 31% des cas, le foie dans 18% des cas et il était ganglionnaire dans 8% des cas.

L'étude de Rais et al a objectivé que parmi 7 patientes métastatiques au moment du diagnostic : 3 patientes présentaient des métastases osseuses, ainsi que 3 patientes présentaient des métastases osseuses, hépatique, pulmonaire et cérébrale et chez une seule patiente une atteinte cutanée secondaire diffuse a été notée [16]. Dans la série de NDOUNGA et al, 2 patientes étaient métastatiques au moment du diagnostic, il s'agissait de métastases hépatiques et ganglionnaires axillaires controlatérales dans les deux cas [68].

## VII. Particularités thérapeutiques :

### A. Traitement locorégional :

#### 1. Chirurgie :

Le traitement locorégional du TNBC est similaire à celui des autres cancers du sein invasifs, et implique l'excision chirurgicale de la masse tumorale par mastectomie ou par chirurgie conservatrice du sein suivie d'une radiothérapie. La chirurgie conservatrice du sein reste la norme pour les petits cancers du sein cT1 et certains cT2, comparée à la mastectomie qui est indiquée pour les tumeurs de grandes tailles, les tumeurs multifocales /multicentriques et chez les patientes présentant une marge positive après une chirurgie conservatrice du sein. Toutefois, les femmes atteintes d'un cancer du sein de grande taille peuvent obtenir des taux plus élevés de RCP après une chimiothérapie néoadjuvante, et une chirurgie conservatrice du sein peut être envisagée [115] [116].

Plusieurs études ont comparé les résultats thérapeutiques après traitement chirurgical chez les patientes atteintes du TNBC par rapport aux autres types de cancer du sein. Dans une étude réalisée par Parker et al le type de thérapie chirurgicale avait un impact sur le résultat des patientes atteintes du cancer du sein TNBC. Les taux de survie sans récurrence à 5 ans pour la chirurgie conservatrice du sein et la mastectomie étaient de 68% et 57 %, respectivement ( $p = 0,14$ ). La SG à 5 ans était meilleure pour la chirurgie conservatrice que pour le groupe de mastectomie (89 % contre 69 % ;  $p = 0,018$ ). Ainsi qu' aucune différence significative n'a été trouvée dans les taux de contrôle local [117] . En revanche, d'autres études ont montré que le taux de récurrence locorégionale après une chirurgie conservatrice du sein était plus élevé chez les patients présentant le sous-type TNBC. Ces études soulignent le manque actuel d'essais cliniques prospectifs pour évaluer l'effet du choix du traitement sur la récurrence locorégionale chez les patientes atteintes d'un cancer du sein TNBC [118] [119] .

Le TNBC présente un chevauchement considérable avec les tumeurs mutées BRCA1, et 75 % des femmes atteintes d'un cancer du sein associé à une mutation de BRCA1 présentent

également le sous-type TNBC. Cela a des implications sur le choix des procédures chirurgicales pour ces tumeurs, car la mastectomie prophylactique est fortement envisagée pour les patientes présentant une mutation de BRCA1 [25] [120] .

Dans notre série, une mastectomie unilatérale a été réalisée chez 63% des cas alors que 37% de nos patientes ont bénéficié d'une tumorectomie. De même , l'étude de Mouh et al a objectivé que 70.6% des patientes TNBC ont bénéficié d'une mastectomie , et 29,4% des patientes ont bénéficié d'une tumorectomie[17] . Dans la série de Rais et al ,une tumorectomie a été effectuée chez 28% des cas de TNBC , et 72% des cas ont bénéficié d'une mastectomie [16] .

### **2. Radiothérapie :**

La RTH est une composante essentielle du traitement conservateur de cancer du sein et son importance pour un résultat optimal à long terme a été établie pour les patientes atteintes d'un cancer du sein. Les directives pour la radiothérapie adjuvante dans le TNBC ne diffèrent pas de celles des autres sous-types de cancer du sein. Dans une étude de Dragun et al, 69 % des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif ont reçu une RTH après une chirurgie conservatrice de cancer du sein , et il a été constaté que la survie sans rechute locorégionale à 3 ans pour les patientes qui ont reçu une RTH était de 79,6 % contre 57,9 % pour ceux qui n'ont pas reçu de RTH ( $p = 0,049$ ), bien que les patientes qui ont reçu une RTH avaient un stade plus élevé [121] .

Une étude de Chen X et al, a montré que la RTPM (radiothérapie post mastectomie) avait un impact bénéfique sur les résultats de la survie sans récurrence au niveau locorégional et de la survie sans maladie. Les auteurs ont soutenu l'utilisation de la RTPM chez les patients atteints de TNBC à haut risque (stade T3-T4 et/ou N2-N3) et à risque intermédiaire (stade T1-T4 et/ou N2-N3). Pour les patients atteints d'un faible risque et non traités par RTPM, l'invasion lymphovasculaire était associée à un risque accru de récurrence locorégionale [122].

Les directives actuelles recommandent l'utilisation d'une chirurgie conservatrice et d'une



RTH si la tumeur est de 4 cm et si les marges chirurgicales sont négatives. Le protocole de RTH recommandé pour le cancer du sein TNBC dépend de l'étendue de la chirurgie et du statut des ganglions lymphatiques comme pour les autres sous- types de cancer du sein [123]. Dans notre série 93% de nos patientes ont reçu une radiothérapie post traitement chirurgical.

## **B. Traitement systémique :**

### **1. Chimiothérapie :**

Puisqu'il n'y a pas de cible, la chimiothérapie est actuellement le seul traitement systémique approuvé qui améliore les résultats dans le TNBC. Diverses autres options de traitement systémique font l'objet de plusieurs études actuellement , telles que les thérapies qui ciblent le cytosquelette, la migration cellulaire, le système vasculaire et les voies génétiques à forte prolifération , l'immunothérapie et les vaccins [124].

Le TNBC est sensible à la chimiothérapie. Les chimiothérapies courantes comprennent les Anthracyclines (par exemple, la doxorubicine, agent intercalaire de l'ADN et bloqueur de la topo isomérase II), les agents alkylants (par exemple, le cyclophosphamide), un agent anti microtubules (le taxane) et un antimétabolite (le fluorouracile 5-FU). Le traitement d'un TNBC diagnostiqué précocement consiste en une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'une chirurgie. Pour les patientes atteintes d'un TNBC récidivant/réfractaire, il n'existe pas de schéma de chimiothérapie standard. Les réponses au traitement sont généralement de courte durée et suivies d'une rechute rapide, et les métastases viscérales et cérébrales sont fréquentes. Les traitements disponibles pour les patientes atteintes d'un TNBC avancé comprennent les antimétabolites (Capécitabine et Gemcitabine) , l'Eribuline, un inhibiteur de microtubules non-Taxane, et les platines de réticulation de l'ADN. La médiane de la survie sans progression (SSP) avec la chimiothérapie varie de 1,7 à 3,7 mois ; la médiane de la SG depuis l'apparition des métastases est de 10 à 13 mois [125] .

### **1.1 Chimiothérapie néoadjuvante :**

La chimiothérapie néoadjuvante est définie par une chimiothérapie administrée avant une intervention chirurgicale. Dans le cadre des tumeurs opérables, elle permettra de diminuer la taille tumorale ainsi que, d'effectuer une chirurgie conservatrice au lieu d'une mastectomie [115] [116] [126]. L'analyse rétrospective de grands essais cliniques a montré que l'absence d'expression des RH prédit une meilleure réponse à la chimiothérapie par rapport aux tumeurs RH positives. Le TNBC est caractérisé par des taux élevés de RCP (réponse pathologique complète) après une chimiothérapie néoadjuvante [127] [128]. Diverses études sur la chimiothérapie néoadjuvante dans le TNBC ont confirmé que la RCP peut être utilisée comme marqueur de substitution pour la réponse et la survie à long terme. Cortazar et al, ont obtenu des données de 12 essais internationaux incluant 11 955 patients dans l'analyse des répondeurs et ont comparé les trois définitions les plus couramment utilisées de la RCP – ypT0 ypN0, ypT0/is ypN0 et ypT0/is – pour leur association avec la survie sans événement (EFS) et la SG dans divers sous-groupes. Il a été constaté que l'éradication de la tumeur du sein et des ganglions lymphatiques (ypT0 ypN0 ou ypT0/is ypN0) était mieux associée à une amélioration de la survie sans événement (ypT0 ypN0 : HR 0,44 ; ypT0/is ypN0 : HR 0,48) et de la survie globale (ypT0 ypN0 : HR 0,36 ; ypT0/is ypN0 : HR 0,36) que l'éradication de la tumeur du sein seul (ypT0/is ; EFS : HR 0,60 ; OS : HR 0,51) ; et cette association entre la RCP et les résultats à long terme était la plus forte chez les patients atteints de TNBC (EFS : HR 0,24 ; OS : HR 0,16) et dans les tumeurs HER2 positives qui ont reçu du trastuzumab. Les auteurs ont également effectué une analyse au niveau de l'essai pour évaluer si la RCP pouvait être utilisée comme point final de substitution pour la EFS ou la SG, mais ils ont enregistré une faible association entre l'augmentation de la fréquence de la réponse complète pathologique et la EFS ( $R^2 = 0,03$ ) et la SG ( $R^2 = 0,24$ ) [129].

Dans une étude de Liedtke et al incluant 1118 patientes atteintes d'un cancer du sein les taux de RCP étaient plus élevés avec un traitement néoadjuvant chez les patientes atteintes d'un TNBC que chez celles non TNBC (22 contre 11 % ;  $p = 0,034$ ) [115]. Il a également été

noté que dans le cas de TNBC , la réponse au traitement peut être très rapide, même après seulement deux cycles de thérapie [130] . Cela signifie le rôle de la surveillance de routine des patients avec un marquage précoce de la tumeur (par des tatouages ou des clips) qui facilite la localisation de la tumeur lors de la chirurgie.

Il n'existe aucune preuve de la supériorité d'un agent chimiothérapeutique particulier dans un phénotype particulier de cancer du sein dans le cadre d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant [116] . L'ajout des Taxanes à un régime à base des Anthracyclines a montré une amélioration de la DFS et de la SG, indépendamment de l'expression du RH [131] [132] . Les schémas thérapeutiques à base des Anthracyclines /Taxanes constituent le traitement standard actuel du cancer du sein [133] et il a été démontré qu'ils sont également très actifs dans le TNBC [134] . Huober et al ont rapporté un taux de RCP de 39 % chez 509 patientes atteintes d'un TNBC traitées par TAC (Docetaxel/ Doxorubicine/Cyclophosphamide) ou TAC-NX (TAC Vinorelbine/Capécitabine), ce qui représente l'un des plus taux de RCP le plus élevé rapporté dans un essai multicentrique [130] .

Le TNBC est fortement associé aux mutations germinales dans le gène BRCA-1 et à une instabilité génomique spécifique des porteurs de BRCA-1 (les cellules présentant des mutations dans le gène BRCA 1 ne possède pas des mécanismes de réparation d'ADN) les rendent sensibles aux agents à base de platine. Les sels de platine (Cisplatine, Carboplatine, etc.) se lient à l'ADN, ce qui provoque une réticulation de l'ADN , et ces cassures de l'ADN double brin déclenchent des mécanismes de réparation de l'ADN [133] [135] .

L'absence de ce mécanisme de réparation chez les patients mutants BRCA-1 (et 2) provoque l'apoptose des cellules plutôt que leur réparation. Avec l'utilisation du Cisplatine en traitement néoadjuvant chez les porteurs de mutations BRCA-1, des taux de RCP très élevés de l'ordre de 72-90 % ont été rapportés, mais le nombre de patientes incluses dans ces études était limité (n = 10 et 25) ou les données étaient de nature rétrospective [136] [137] . De meilleures réponses ont été rapportées lorsque des thérapies contenant du Platine étaient

associés à des Taxanes chez les patientes atteintes d'un TNBC par rapport aux patientes non atteintes d'un TNBC. Bien qu'il s'agisse de petites études à un seul site et à un seul bras [138] [139] . Cependant, un essai de phase II plus important incluant 94 patients atteints de TNBC n'a pas pu trouver un taux de RCP accru après l'ajout de carboplatine à un traitement à base des Anthracyclines/Taxanes [140] .Les schémas thérapeutiques à base d'Anthracycline et de Taxane constituent le régime standard actuel pour les patientes atteintes d'un cancer du sein (y compris le TNBC) [133] [134] .

Dans notre série, 70 patientes parmi 315 patientes au stade localisé soit 22% des cas localisés ont bénéficié d'un traitement néoadjuvant, Le protocole administré était le schéma séquentiel avec une moyenne de 6 cures. Le taux de RCP était inclus dans notre fiche d'exploitation, mais on n'a pas pu le calculer vu le manque énorme de cette information sur les dossiers des malades.

### **1.2 Chimiothérapie adjuvante :**

La grande majorité des cas de TNBC bénéficient d'une chimiothérapie adjuvante, à l'exception peut-être de certains sous-types histologiques à faible risque (carcinomes juvéniles sécrétoires, apocrines ou adénoïdes, kystique). Lorsque la chimiothérapie adjuvante est indiquée, les régimes à base des Anthracyclines et des Taxanes sont considérés comme la stratégie optimale [131] . La chimiothérapie à dose dense est d'un intérêt particulier pour ces tumeurs agressives [128] . En effet, l'efficacité peut être améliorée en augmentant l'intensité du traitement et en administrant les médicaments de manière séquentielle à pleine dose plutôt qu'à des doses plus faibles ou en raccourcissant les intervalles entre les cycles. Ce point a été évalué dans le cadre d'une méta-analyse d'essais comparant les schémas bihebdomadaires et standard de 3 semaines et des essais comparant l'administration séquentielle par rapport à l'administration simultanée d'anthracyclines et de taxanes. Des données ont été fournies pour 26 essais incluant 37 298 patients, la plupart âgés de moins de 70 ans. Elles ont montré que moins de récurrences du cancer du sein étaient moins nombreuses avec la chimiothérapie à dose intense (récidive à 10 ans : 28,0 % contre 31,4 % ; RR0,86 ; IC 95% 0,82–0,89) .De même, la

mortalité à 10 ans due au cancer du sein a été réduite (18,9 % vs 21,3 % ; RR 0,87, IC à 95 % : 0,83–0,92), tout comme la mortalité toutes causes confondues (22,1 % vs 24,8 % ; RR 0,87, 95% CI 0,83–0,91) [141].

### **1.3 Chimiothérapie palliative**

La chimiothérapie reste le premier traitement de rechute du TNBC, son objectif est la prolongation de la survie et la palliation des symptômes. Malheureusement, les réponses à la thérapie systémique manquent de durabilité, et le pronostic est péjoratif par rapport à d'autres sous-types. Par rapport au contexte adjuvant, une fois que le cancer du sein est métastatique, il n'y a aucune preuve que certains agents de chimiothérapie sont supérieurs à d'autres dans un sous-type particulier de cancer du sein [126] [142] . La chimiothérapie à agent unique est généralement raisonnable, mais la chimiothérapie combinée d'association peut parfois être préférée lorsqu'une réponse immédiate est nécessaire. Les options de chimiothérapie en monothérapie dans le TNBC comprennent les Anthracyclines (Doxorubicine, Epirubicine, etc.), les Taxanes (Paclitaxel, Docétaxel, etc.), les Antimétabolites (Capécitabine, Gemcitabine) et autres inhibiteurs et/ou stabilisateurs des microtubules (Vinorelbine, Ixabépilone, Eribuline) ou des agents à base de Platine (Cisplatine, Carbamide, etc.) qui peuvent être d'une valeur particulière dans un sous-ensemble de TNBC (ceux qui présentent des dysfonctionnements liés au BRCA). Les régimes de chimiothérapie combinée qui ont une activité chez les patientes traitées par anthracycline, indépendamment du phénotype du cancer du sein, comprennent le Paclitaxel plus Gemcitabine et le Docétaxel plus Capécitabine [124] .

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé traitées par les Anthracyclines avec ou sans Taxanes dans le cadre d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant. Le Carboplatine a démontré une efficacité comparable et un profil de toxicité plus favorable que le Docétaxel [143]. Dans le sous-groupe de patientes atteintes d'un cancer du sein muté BRCA1/2 le Carboplatine a montré un meilleur taux de réponse par rapport au Docétaxel (68 % contre 33 %, P=0,01).<sup>19</sup> Cela suggère l'importance de caractériser le statut mutationnel de BRCA1/2 des patientes au stade avancé de TNBC , afin de contribuer au choix de la meilleure approche

de chimiothérapie de première ligne [143] .

Globalement, les régimes de chimiothérapie standard peuvent s'avérer efficace pour un sous-groupe des patients présentant un TNBC précoce et chimiosensible.

Cependant, les patientes présentant une maladie avancée répondent généralement mal aux agents de chimiothérapie et, même après une bonne réponse, la maladie progresse rapidement [124] .

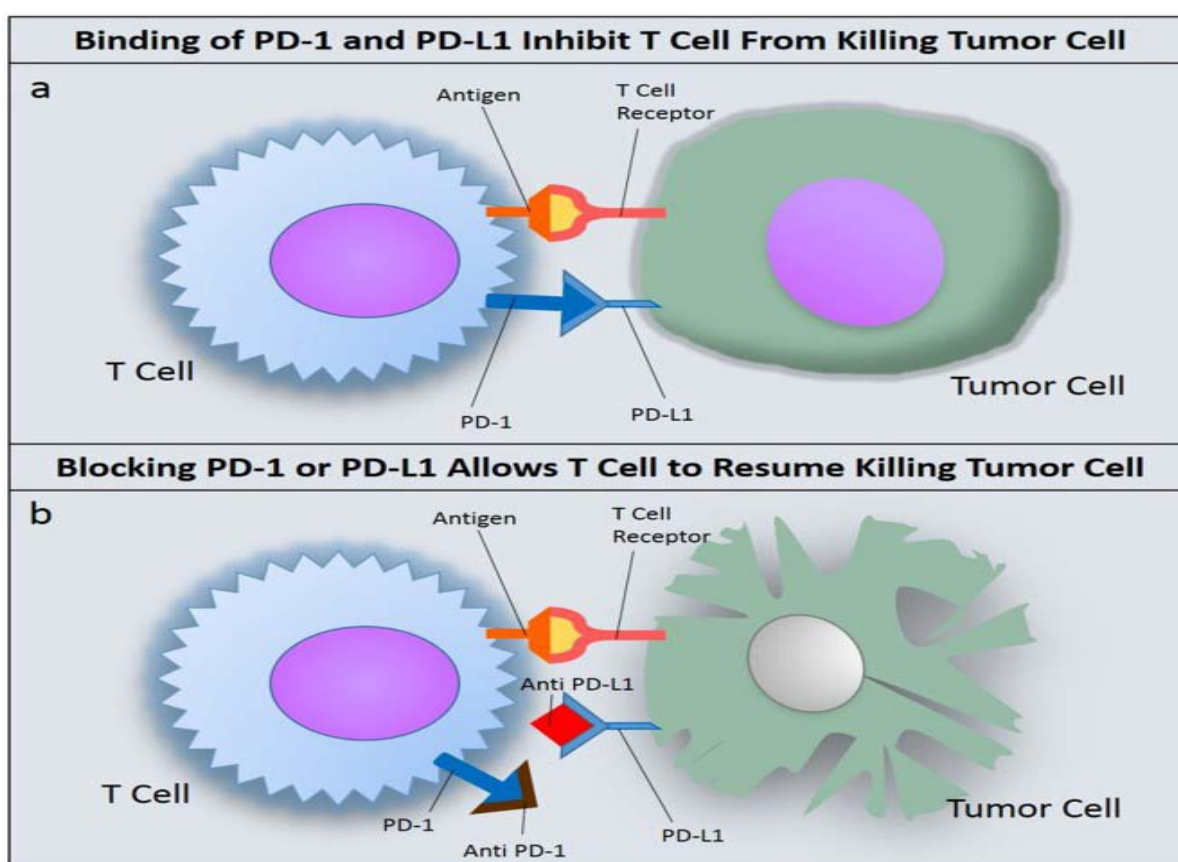
## **2. Immunothérapie :**

Historiquement, le traitement de première intention du cancer du sein métastatique consistait en une chimiothérapie, sans qu'aucune information moléculaire ne dicte le régime. L'avènement de l'immunothérapie et le développement des biomarqueurs a transformé le traitement de première intention des patients atteints de cancer du sein métastatique, en particulier pour les patients dont la maladie est positive à la protéine PD-L1. L'interaction entre le récepteur de la mort cellulaire programmée 1 (PD-1) sur les lymphocytes T et son ligand PD-L1 et PD-L2 sur les tissus de l'hôte a été physiologiquement conçue pour la protection des tissus de l'hôte contre le rejet immunitaire. Les cellules cancéreuses peuvent se servir de cette voie et échapper au rejet immunitaire de la tumeur en augmentant l'expression de PD-1 sur les lymphocytes infiltrant la tumeur et/ou en augmentant l'expression de PD-L1 dans les cellules cancéreuses. La présence plus importante d'infiltration immunitaire dans le TNBC par rapport à d'autres cancers du sein [144] . En bloquant cette interaction, les agents d'immunothérapie tels que le pembrolizumab (anticorps anti-PD-1) agissent en augmentant l'immunité antitumorale.

L'étude de phase III en double aveugle KEYNOTE-355 a évalué l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie standard dans le traitement du cancer du sein métastatique en première ligne [145] . Les partenaires de chimiothérapie comprenaient le paclitaxel, le nab-paclitaxel et la gemcitabine/carboplatine. Dans le sous-ensemble des patients présentant un score positif combiné (CPS)  $\geq 10$ , l'ajout de pembrolizumab a entraîné une réduction statistiquement significative de 27 % du risque de décès. La SG médian des patients présentant des tumeurs

## Le cancer du sein triple négatif : particularités cliniques, thérapeutiques et pronostiques

PDL1- positifs dans le groupe pembrolizumab était de 23,0 mois, alors que dans le groupe : chimiothérapie seule, elle était de 16,1 mois (hazard ratio [HR] 0,73, intervalle de confiance à 95 % [CI] 0,55-0,95 ; p=0.0093). La médiane de survie sans progression (SSP) pour les tumeurs PD- L1-positives était de 9,7 mois dans la cohorte pembrolizumab (HR 0,66, IC à 95 % 6-11,3) contre 5,6 mois dans la cohorte chimiothérapie seule (HR 0,75, IC 95 % 5,3-7,5). Les toxicités les plus fréquentes liées au pembrolizumab étaient l'anémie (49 %), la neutropénie (41 %) et les nausées (39 %). Les données de l'étude ont révélé que l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie n'a pas entraîné de diminution de la qualité de vie liée à la santé chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique PD-L1-positif non traité auparavant [146] .



**Figure 23 : schéma illustrant l'action de l'immunothérapie :**  
**a- la liaison entre PD1 et PDL1 inhibe l'action des lymphocytes T / b- le blocage de PD1 et PDL1 permettra au lymphocyte T de détruire la cellule tumorale .**  
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-10946-2>

Les résultats de l'étude pivot KEYNOTE-355 ont conduit à l'approbation par la Food and Drug Administration (FDA) américaine du pembrolizumab en tant que traitement de première ligne pour les patients atteints d'un TNBC métastatique PD-L1-positif. Selon l'essai clinique, une tumeur est déterminée comme étant PD-L1 positive si le CPS est  $\geq 10$ . CPS décrit le pourcentage d'expression de PD-L1 sur toutes les cellules de la tumeur, y compris les cellules tumorales elles-mêmes, ainsi que les lymphocytes ou macrophages infiltrés, ce qui est beaucoup plus complet que l'évaluation de PD-L1 dans la tumeur [147].

A noter que l'atezolizumab avait précédemment reçu une autorisation accélérée dans le TNBC métastatique PD-L1-positif en 2019 en raison des résultats précoces de l'étude de phase III Impassion130 montrant une amélioration de la SSP (survie sans progression) (HR 0,60, IC 95 % 0,48-0,77 ;  $p \geq 0,0001$ ) dans la cohorte atezolizumab + paclitaxel par rapport à celle du paclitaxel seul [148]. Toutefois, cette approbation était subordonnée aux résultats de l'essai de suivi Impassion131. Ce dernier n'a pas atteint le critère principal d'amélioration de la SSP (HR 0,82, IC à 95 % 0,60-1,12 ;  $p=0,20$ ), et aucun avantage en termes de survie n'a été constaté dans le groupe PD-L1-positif ou dans le groupe en intention de traiter. Pour cette raison, Genentech a volontairement retiré l'indication de l'atezolizumab pour le cancer du sein en 2021. Actuellement, pembrolizumab est le seul traitement approuvé par la FDA pour les patients atteints de TNBC métastatique [147].

En situation localisée, et dans le cadre de l'essai de phase III KEYNOTE-522, des patientes atteintes de TNBC ont reçu une chimiothérapie à base de Carboplatine-Paclitaxel (4 cycles), suivie de 4 cycles supplémentaires des Anthracyclines, plus l'inhibiteur PD-1 pembrolizumab, par rapport à la même chimiothérapie préopératoire et un placebo [149]. Le traitement néoadjuvant a été suivi d'une chirurgie et d'un traitement postopératoire par pembrolizumab ou placebo pendant un an. La réponse complète pathologique (RCP) et la survie sans événement (EFS) étaient les critères d'évaluation de cet essai de phase III dans la population en intention de traiter. Selon les caractéristiques de base des patients, plus de 80 %



## **Le cancer du sein triple négatif : particularités cliniques, thérapeutiques et pronostiques**

---

des sujets présentaient un cancer du sein de type PD-L1 positif, d'après le test 22C3, et environ 75 % étaient de type T1/T2. KEYNOTE-522 a satisfait à ses deux critères d'évaluation principaux et, après un suivi médian de 38,5 mois, un avantage statistiquement et cliniquement significatif en termes de survie sans maladie a été mis en évidence dans le groupe expérimental, avec un rapport de risque (HR) de 0,63 (IC à 95 %, 0,48-0,82 ;  $p = 0,00031$ ) pour une survie sans maladie à 3 ans de 84,5 % et 76,8 % dans les groupes expérimental et témoin, respectivement [150]. Lors de la première analyse intermédiaire, le pourcentage de patientes atteintes d'un TNBC présentant une RCP était de 64,8 % dans le groupe pembrolizumab-chimiothérapie et de 51,2 % dans le groupe placebo-chimiothérapie ( $p < 0,001$ ). En attendant les résultats matures de la survie globale (OS), une légère tendance en faveur du pembrolizumab a été observée ; de plus, la RCP était significativement plus élevée chez les patients atteints de TNBC recevant du pembrolizumab plus une chimiothérapie néoadjuvante que chez ceux recevant une chimiothérapie placebo [151]. Il convient de noter que les patientes atteintes d'un TNBC présentant une RCP ont obtenu des résultats optimaux, indépendamment de l'utilisation de l'immunothérapie (SSP à 3 ans de 94,4 % et 92,5 % dans le groupe expérimental et le groupe témoin, respectivement), tandis que l'ajout de l'immunothérapie a apporté un avantage en termes de SSP à 3 ans par rapport au placebo seul (67,4 % et 56,8 %, respectivement) chez les patientes présentant une maladie résiduelle. En ce qui concerne l'incidence des événements indésirables effets secondaires de grade 3 ou plus liés au traitement, elle était de 78 % dans le groupe pembrolizumab-chimiothérapie et de 73,0 % dans le groupe placebo-chimiothérapie, y compris le décès chez 0,4 % (3 patients) et 0,3 % (1 patient), respectivement. En résumé, l'étude KEYNOTE-522 a clairement atteint ses critères d'évaluation principaux (RCP et EFS) et, avec des données SG encore immatures, une tendance en faveur du pembrolizumab a été décrite. Sur la base de ces résultats, la Food and Drug Administration (FDA) a approuvé le pembrolizumab dans le cadre du traitement néoadjuvant du cancer du sein non métastatique à haut risque [152].

L'essai de phase III IMpassion031 a comparé l'atezolizumab en néoadjuvant à un placebo associé à un traitement séquentiel par nab-paclitaxel (12 semaines) et doxorubicine-cyclophosphamide (4 cycles) pour le traitement du TNBC au stade précoce [153]. Dans cette étude randomisée en double aveugle, les patientes atteintes d'un TNBC ont été stratifiées en fonction du stade de la maladie (II ou III) et du statut PD-L1 ; la RCP était de 57,6 % (95/165) dans le groupe recevant l'immunothérapie et de 41,1 % (69/168) dans le groupe recevant la chimiothérapie seule, avec une différence absolue de 16,5 % en faveur de l'adjonction de l'atezolizumab au traitement néoadjuvant [154].

De plus, les tendances EFS, survie sans maladie (DFS) et SG ont montré un bénéfice pour l'atezolizumab, sans atteindre la signification statistique et avec des données encore immatures. L'incidence des effets indésirables de tous grades et de grade 3-4 liés au traitement, ainsi que le taux d'abandon, étaient similaires entre les deux groupes ; néanmoins, les effets indésirables graves liés au traitement étaient plus fréquents dans le bras expérimental. Les effets indésirables de tous grades les plus fréquents dans la phase néoadjuvante étaient liés à la chimiothérapie, notamment l'alopécie, les nausées, la diarrhée et l'anémie, tandis que les effets de grade 3-4 les plus rapportés étaient hématologiques [152].

Dans l'étude de phase II GeparNUEVO, les chercheurs ont assigné 174 patients à un traitement séquentiel par durvalumab, nab-paclitaxel plus durvalumab, et anthracyclines plus durvalumab ou à un traitement par placebo, nab-paclitaxel plus placebo, et anthracyclines plus placebo, suivi d'une intervention chirurgicale [155]; la RCP était le critère principal de cet essai, la survie sans maladie invasive (iDFS), la survie sans maladie à distance (DDFS) et la SG étant étudiées comme critères secondaires. Selon les résultats récemment présentés de cette étude, GeparNUEVO n'a pas atteint son critère d'évaluation principal, mettant en évidence un avantage RCP non statistiquement significatif dans le groupe durvalumab (53,4 % et 44,2 % dans le groupe expérimental et le groupe témoin, respectivement) (Odds Ratio 1,45 ; IC 95 %, 0,80-2,63). Cependant, les critères d'évaluation secondaires tels que l'iDFS, la DDFS et la SG ont

montré une amélioration statistiquement significative chez les patients recevant du durvalumab en néoadjuvant [155]. En particulier, la SG à 3 ans était de 95,2 % et 83,5 % dans le bras chimio-immunothérapie et le bras chimiothérapie seule, respectivement, avec un HR de 0,24 (IC 95 %, 0,08–0,72). En ce qui concerne les effets indésirables liés au traitement, les toxicités liées à l'immunité les plus fréquentes étaient les dysfonctionnements thyroïdiens de tout grade, qui ont été signalés dans 47 % des cas [152].

### **3. Les inhibiteurs de PARP :**

Des mutations germinales de BRCA1 et BRCA2 (gBRCA1/2) sont présentes dans 5 à 10 % des cancers du sein, surtout TNBC et sont associées à une sensibilité accrue aux inhibiteurs de la PARP [147]. Il existe des mécanismes proposés concernant la létalité synthétique de l'inhibition de PARP et de l'inhibition de BRCA1/2. Les protéines BRCA1 et BRCA2 sont responsables de la réparation par recombinaison homologue des cassures double brin de l'ADN, tandis que PARP1 et PARP2 sont impliquées dans la réparation des cassures de l'ADN simple brin [156]. Lorsque PARP est inhibée, les cassures simple brin sont converties en cassures double brin, qui nécessitent une recombinaison homologue pour être réparées. Si BRCA1/2 est muté, les cellules ne peuvent pas subir de recombinaison homologue et le résultat est la mort cellulaire. Les inhibiteurs de PARP peuvent également être piégés au niveau de l'ADN, ce qui empêche la réplication de l'ADN [157]. Par conséquent, chez les patients présentant un BRCA1/2 déficient, l'inhibition de la PARP conduit à une létalité synthétique.

Dans l'essai de phase III OlympiAD, 302 patients présentant des mutations gBRCA1/2 ont été randomisés 2:1 pour recevoir soit l'olaparib, un inhibiteur de la PARP, soit une chimiothérapie standard à agent unique (capécitabine, éribuline ou vinorelbine) [158]. La SSP médiane était significativement plus longue dans le groupe olaparib que dans le groupe de traitement standard (7,0 mois contre 4,2 mois ; HR 0,58, 95% CI 0.43–0.80 ;  $p < 0.001$ ). Les effets indésirables notables chez les patients recevant de l'olaparib comprenaient l'anémie, les

vomissements, la fatigue, les maux de tête et la toux. La qualité de vie liée à la santé La qualité de vie liée à la santé était systématiquement améliorée chez les patients traités par l'olaparib par rapport aux patients traités par chimiothérapie [159].

L'étude de phase III EMBRACA a randomisé 431 patients présentant des mutations gBRCA1/2 dans un rapport 2:1 dans un rapport de 2:1 pour recevoir du talazoparib, un autre inhibiteur PARP, ou un traitement standard en monothérapie (capécitabine, éribuline, gemcitabine ou vinorelbine) [160].

Les patients recevant le talazoparib ont connu une SSP médiane de 8,6 mois, contre 5,6 mois dans le groupe de l'étude, contre 5,6 mois dans le groupe recevant le traitement standard (HR 0,54, 95 %, IC 2,9-8,8 ;  $p < 0,001$ ). Les toxicités courantes associées au talazoparib sont les suivantes l'anémie, la fatigue et les nausées. Les patients ayant reçu le talazoparib ont connu des améliorations globales significatives des signes cliniques ainsi que de leur qualité [161].

Lorsqu'un patient a un cancer du sein métastatique PD-L1-positif avec une mutation gBRCA1/2, la préférence est généralement d'envisager d'abord l'immunothérapie parce qu'il existe un avantage en termes de survie avec l'immunothérapie et l'immunothérapie tend à être plus efficace dans les premières lignées. Cependant, l'ordre dans lequel les inhibiteurs PARP et le pembrolizumab doivent être administrés dans des cas comme celui-ci n'a pas été explicitement évalué dans les essais cliniques et des recherches supplémentaires sont nécessaires [147].

#### **4. Les inhibiteurs de récepteurs d'androgène :**

Un sous-ensemble de TNBC exprime le récepteur d'androgène (AR). L'enzalutamide, un inhibiteur de l'AR, a été évalué dans le cadre d'une étude de phase II menée dans des cas avancés de TNBC positifs pour l'AR. La positivité du RA était définie par une coloration immunohistochimique (IHC)  $> 0\%$  [162]. La SSP médiane était de 3,3 mois (IC à 95 % : 1,9-4,1) chez les patients présentant un ou plusieurs symptômes post baseline. Les patients dont

la tumeur exprimait 10 % d'AR nucléaire et dont la tumeur exprimait 10% d'AR nucléaire, et de 2,9 mois (IC 95% 1,9–3,7) dans la population en intention de traiter. Il convient de noter qu'il n'y a pas de consensus sur la meilleure façon de définir la positivité de la AR, étant donné la variabilité significative entre l'IHC et les tests génomiques, ainsi que dans les études qui ont été menées en les utilisant. Les inhibiteurs d'AKT et les inhibiteurs d'AR ne sont pas actuellement approuvés par la FDA [142].

### **5. Les Anticorps conjugués :**

Le sacituzumab govitecan-hziy (SG) est un anticorps qui combine un métabolite de l'irinotecan à un anticorps monoclonal anti-Topo isomérase -2 avec un lien clivable [163] [164] . L' anti topo isomérase 2 est une glycoprotéine transmembranaire largement exprimée dans la plupart des tumeurs solides (telles que le cancer du poumon),y compris le cancer du sein TNBC et favorise la croissance et l'invasion tumorale [165] . Pour ces raisons, la topo isomérase 2 est une nouvelle cible moléculaire dans le traitement du cancer du sein métastatique.

En avril 2020, la FDA a accordé une autorisation accélérée pour la SG dans le TNBC métastatique sur la base des résultats impressionnants d'une étude multicentrique de phase II à un seul bras menée chez des patients lourdement prétraités. (médiane de 3 thérapies précédentes) [166] . Sur 108 patients, ont eu une réponse complète et 33 une réponse partielle. Le taux de réponse était de 33,3 % (IC à 95 % : 24,6–43,1). La survie médiane était de 5,5 mois (IC 95 % : 4,1–6,3) et la SG médiane de 13,0 mois (IC 95 % : 11,2–13,3). Les effets indésirables de grade 3 et 4 les plus de grade 3 et 4 les plus fréquents étaient l'anémie et la neutropénie, 10 patients ayant présenté une neutropénie fébrile.

L'approbation confirmée de la SG dépendait des résultats de l'étude randomisée de phase III ASCENT, dans laquelle il a été comparé au traitement (éribuline, vinorébine ,capécitabine ou gemcitabine) chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique déjà traité [167] .

En avril 2021, une autorisation complète a été accordée à SG, pour le traitement de deuxième ligne (et plus) des patients atteints de cancer du sein triple négatif métastatique [147].

### **6. Les inhibiteurs de VEGF :**

Le TNBC est un néoplasme très prolifératif qui nécessite une angiogénèse constante tout au long de toutes les phases de son développement [168]. Les inhibiteurs du VEGF bloquent la croissance néovasculaire tumorale et l'anticorps monoclonal anti-VEGF, le bevacizumab, a montré qu'il augmentait le taux de réponse (RR) et de la survie sans progression (PFS) des patients atteints d'un cancer du sein métastatique lorsqu'il est ajouté à une chimiothérapie de première ligne. Dans divers essais randomisés de phase III : Dans l'essai RIBBON-1, le bevacizumab s'est avéré bénéfique lorsqu'il était ajouté à la chimiothérapie standard de capécitabine ou d'anthracycline/taxane dans le sous-groupe de patientes TNBC [169]. Dans une analyse de sous-groupe de l'essai RIBBON-2, différents régimes de chimiothérapie ont été étudiés, avec et sans bevacizumab, comme traitement de deuxième intention du cancer du sein métastatique. Chez les patientes atteintes d'un TNBC, il y a eu une amélioration marquée de la SSP avec le bevacizumab (médiane de 6,0 mois contre 2,7 mois pour la chimiothérapie seule ;  $p = 0,0006$ ) avec une tendance à l'amélioration de la SG [170].

En revanche, l'étude de phase III récemment publiée BEATRICE (Bevacizumab Adjuvant Therapy in Triple-Negative Breast Cancer ;  $n = 2591$ ) (NCT00528567) n'a pas pu trouver de bénéfice pour la DFS invasive à 3 ans pour traitement adjuvant par bevacizumab dans les cas de cancer du sein triple négatif réséqué [171]. Cependant, il convient de noter que l'approbation par la FDA du bevacizumab dans le cancer du sein, y compris le TNBC, a été retirée. Cette décision était basée sur l'essentiel des preuves qui montraient un manque d'efficacité et une toxicité accrue [172]. Dans notre série, 18%(14/80) de nos patientes au stade métastatique ont reçu en moyenne 6 cures de protocole combiné: Paclitaxel - bevacizumab, une toxicité neurologique de grade 3 a été trouvée chez 3 patientes.

Le bevacizumab fait également l'objet d'une vaste étude clinique de phase III en tant que thérapie adjuvante en plus de la chimiothérapie pour les patientes atteintes du TNBC [171] . Le bevacizumab se lie spécifiquement au ligand, de facteur de croissance endothélial vasculaire A (VEGF-A) et à toutes ses isoformes, mais a une affinité de liaison limitée pour les autres ligands du récepteur du VEGF (VEGFR), le VEGFB et le VEGF-C. En revanche, les agents antiangiogéniques plus récents se lient au VEGFR-2 et empêchent ainsi toute liaison du ligand à cette cible. Le fait de cibler le VEGFR de cette manière pourrait potentiellement conduire à une inhibition plus complète de la cible et bloquer plus efficacement l'angiogenèse de manière plus efficace. L'anticorps monoclonal ramucirumab (IMC-1121B, ImClone) ciblant le VEGFR-2 est actuellement à l'étude en combinaison avec docetaxel dans un essai clinique de phase III chez des patients atteints de cancer du sein métastatique HER2-négatif [173] .

### **7. Les inhibiteurs de l'EGFR**

Une grande proportion de tumeurs TNBC surexpriment l'EGFR et, bien que son inhibition ne soit pas prédictive d'une réponse dans d'autres types de tumeurs, il s'agit d'un facteur de réponse dans d'autres types de tumeurs. Il est un facteur de pronostic péjoratif dans le TNBC [174] . Par conséquent, l'EGFR pourrait être une cible thérapeutique attrayante dans le TNBC. L'anticorps monoclonal cetuximab a montré une activité intéressante chez les patientes atteintes d'un TNBC. L'utilisation d'agents à base de platine est de plus en plus courante dans le traitement TNBC [175] . Dans un essai randomisé de phase II 173 patientes atteintes d'un TNBC métastatique qui n'avaient pas reçu plus d'une ligne de chimiothérapie précédente ont reçu du cisplatine, avec ou sans cetuximab. L'ajout du cétuximab a entraîné une amélioration modeste de l'activité [taux de réponse global (ORR) 20 contre 10 % ; SSP 3,7 contre 1,5 mois]. Bien que le taux de réponse ait été doublé dans le groupe de traitement combiné, il n'a pas atteint le critère d'évaluation principal pré-spécifié de l'étude (jusqu'à un taux de réponse de 32 %) et n'a pas été jugé statistiquement significatif [176].

## **VIII. Evolution :**

Le TNBC est généralement plus agressive, avec un pronostic plus sombre que les autres types de cancer du sein, et qui est responsable de 5 % de tous les décès liés au cancer chaque année. La survie globale médiane (OS) de la maladie est de 10,2 mois avec les thérapies actuelles avec un taux de survie à 5 ans de ~65% pour les tumeurs locales et de 11% pour les formes métastatiques[177] .

Dans une étude portant sur 1601 patientes atteintes d'un cancer du sein, Dent et al. ont comparé les caractéristiques cliniques, l'histoire naturelle et l'origine des femmes atteintes d'un TNBC par rapport à d'autres sous-types de cancer du sein. Les patientes atteintes d'un TNBC étaient moins susceptibles de développer une récurrence locorégionale avant une récurrence distale (25 % des patientes atteintes d'un TNBC contre 44 % des femmes atteintes d'autres sous-types de cancer du sein ;  $p = 0,02$ ). En outre, le schéma de récurrence locorégionale chez les patientes atteintes du TNBC se caractérisait par une augmentation rapide du taux au cours des 2 premières années suivant le diagnostic, un pic à 2-3 ans suivi d'une diminution du risque de récurrence au cours des 5 années suivantes et d'un très faible risque de récurrence par la suite. Contrairement aux femmes atteintes d'autres types de cancer du sein, la grande majorité des femmes atteintes du TNBC qui ne présentaient aucun signe de progression après 8 ans n'ont pas eu de récurrence par la suite. Les auteurs ont résumé les observations comme suit : (a) le TNBC se présentait souvent comme un cancer d'intervalle, (b) il existait une faible relation entre la taille de la tumeur et le statut ganglionnaire, (c) le risque de récurrence augmentait rapidement après le diagnostic, (d) le pic de risque de récurrence se situait entre 1 et 3 ans, (e) la récurrence distale était rarement précédée d'une récurrence locale, (f) la récurrence locale n'était pas prédictive de la récurrence distale, (g) le taux de mortalité était plus élevé au cours des 5 premières années, (h) la majorité des décès survenait au cours des 5 premières années, et (i) il y avait une progression rapide de la récurrence distale vers le décès [178] .





## CONCLUSION



Le cancer du sein triple négatif est un sous type de cancer du sein, caractérisé par un polymorphisme clinique, pronostique et thérapeutique. L'étude génétique et moléculaire a bien clarifié les différents sous - groupes de ce type de cancer du sein. Le TNBC, survient généralement chez les femmes jeunes, souvent associé à la mutation BRCA 1/ 2. IL se manifeste dans la majorité des cas par une tumeur palpable, tumeur à intervalle (entre deux mammographie). Devant l'absence d'une cible thérapeutique, la chimiothérapie cytotoxique garde toujours son indication formelle pour ce type de cancer du sein. La chimiothérapie néoadjuvante avec évaluation précoce de la réponse est désormais l'approche privilégiée pour les patientes atteintes de TNBC [124] .

Le TNBC est très agressif, avec un nombre élevé de rechutes précoces et un pronostic global très péjoratif. Les patients qui connaissent des rechutes de la maladie métastatique le font généralement dans les 5 ans suivant la chirurgie. La survie métastatique est plus courte que celle des autres sous-types. Les options de traitement sont peu nombreuses et les réponses manquent de durabilité. Étant donné que les modalités thérapeutiques actuelles pour le TNBC sont nécessaires pour améliorer le pronostic de ces patients [125].

Une meilleure compréhension de la cancérogénèse et de la progression tumorale du TNBC, ainsi que de la cause de l'hétérogénéité phénotypique, peut permettre d'améliorer la planification et de concevoir de nouveaux traitements individualisés pour ce type de cancer du sein [147].



## RESUMES



## **Résumé**

Notre travail est sous forme d'une étude rétrospective et descriptive portant sur 395 cas de cancer du sein triple négatif sur une période de 9 ans (1er Janvier 2012 au 31 Décembre 2020) au sein du service d'Oncologie Médicale du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech.

La fréquence du cancer du sein triple négatif dans notre série était de 10%,

La population étudiée était exclusivement féminine, l'âge moyen était de l'ordre de 49,1 ans, 59% des patientes étaient multipares, et 54% des patientes étaient pré ménopausées. Le Diabète était l'antécédent médicale le plus fréquent (10%).

3 % des cas avaient un antécédent personnel de cancer du sein, et 10% des patientes avaient un antécédent familial de cancer du sein et / ou ovaire.

Sur le plan clinique, l'autopalpation d'un nodule du sein était le mode de découverte le plus fréquent (100%), la taille moyenne de la tumeur à l'examen clinique était 320mm. Le côté gauche était le plus atteint (50% des cas).

Sur la plan radiologique, le couple échographie–mammographie était effectué chez toutes les patientes, et a objectivé une prédominance des tumeurs classées ACR 5 chez 63% des cas.

Sur le plan histologique, le carcinome canalaire infiltrant était le type le plus fréquent avec un taux de 85 %.

80 patientes (soit 20% de l'échantillon étudié) était classées Stade anatomique ( pronostique ) IV au moment du diagnostic .

Sur le plan thérapeutique ,94% des patientes ont subis un traitement chirurgical,44% des cas ont bénéficié d'une radiothérapie.

Au stade localisé 22% ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante, et 78% ont reçu une chimiothérapie adjuvante.

Au stade métastatique, toutes les patientes (80 patientes) ont reçu une chimiothérapie première ligne métastatique. 67 % des cas au stade métastatique ont bénéficié d'une chimiothérapie métastatique deuxième ligne.

La survie sans progression au stade métastatique a été estimée de 9 mois.

Actuellement le traitement du cancer du sein triple négatif connaît une révolution depuis l'avènement de l'immunothérapie par inhibiteurs de PDL1 avec une amélioration de survie globale . Toutefois le pronostic reste péjoratif surtout dans les stades évolués.

## **Abstract**

We report a retrospective and descriptive study of 395 cases of triple-negative breast cancer over a period of 8 years (January 1, 2012 to December 31, 2020) in the Department of Medical Oncology at the Mohammed VI University Hospital of Marrakech.

The frequency of triple negative breast cancer in our series was 10%,

The study population was exclusively female, the average age was 49.1 years, 59% of the patients were multiparous, and 54% of the patients were premenopausal. Diabetes was the most frequent medical history (10%).

3% of the cases had a personal history of breast cancer, and 10% of patients had a family history of breast and/or ovarian cancer.

Clinically, self examination of a breast nodule was the most frequent mode of discovery (100%), the average size of the tumor on clinical examination was 320 mm. The left side was the most affected (50% of cases).

Radiologically, ultrasound and mammography were performed in all patients and showed a predominance of tumors classified as ACR 5 in 63% of cases.

Histologically, infiltrating ductal carcinoma was the most frequent type with a rate of 85%.

80 patients (i.e. 20% of the sample studied) were classified as anatomical (prognostic) stage IV at the time of diagnosis.

94% of the patients underwent surgical treatment, 44% of the cases received radiotherapy.

At the localized stage, 22% received neoadjuvant chemotherapy, and 78% received adjuvant chemotherapy.

In the metastatic stage, all patients (80 patients) received first-line metastatic chemotherapy. 67% of metastatic cases received second-line metastatic chemotherapy.

Progression-free survival at the metastatic stage was estimated to be 9 months.

Recently , immunotherapy by PDL 1 inhibitors is giving great results in localized and metastatic TNBC .

The prognosis still worse comparing to the other breast cancer subtypes.

## ملخص

عملنا هو عبارة عن دراسة رجعية و وصفية لـ 395 حالة من سرطان الثدي الثلاثي السلبي على مدى 9 سنوات (1 يناير 2012 إلى 31 ديسمبر 2020) في قسم الأورام الطبية بالمركز الاستشفائي محمد السادس بمراكش.

كان معدل الإصابة بسرطان الثدي الثلاثي السلبي في سلسلتنا 10٪، وانحصر عدد أفراد الدراسة في الإناث فقط. كان متوسط العمر حوالي 49.1 عامًا، و59٪ من المريضات متعددي الولادة. وقد تبين أن مرض السكري هو السابق الطبي الشخصي الأكثر شيوعًا بنسبة 10٪.

بينما 3٪ من الحالات كان لديها سابق شخصي للإصابة بسرطان الثدي، و10٪ من المريضات لديهن سابق عائلي للإصابة بسرطان الثدي أو سرطان المبيض.

سريريًا، كان اللمس الذاتي لورم الثدي هو أكثر طرق الاكتشاف شيوعًا بنسبة 100٪، وقد بلغ متوسط حجم الورم في الفحص السريري 320 ملم. والجانب الأيسر هو الأكثر تضررا بنسبة 50٪ من الحالات.

أما على المستوى الإشعاعي، تم إجراء التصوير الإشعاعي مرفقا بالموجات فوق الصوتية عند جميع المريضات، وكانت الأورام مصنفة من الرتبة 5 في 63٪ من الحالات.

تشريحيا، كان سرطان الأفتية المتسرب هو النوع الأكثر شيوعا بمعدل 85٪.

من الناحية العلاجية، خضعت 94٪ من المريضات للعلاج الجراحي، و44٪ تلقين العلاج الإشعاعي.

في المرحلة المحلية، تلقت 22٪ من المريضات علاجًا كيميائيًا قبل الجراحة و78٪ تلقين علاجًا كيميائيًا مساعدا بعد الجراحة.

في المرحلة المتقدمة، تلقت جميع المريضات (80 مريضة) علاجًا كيميائيًا أوليا. و67٪ من الحالات المتقدمة تلقت علاجًا كيميائيًا ثانيا.



قُدر البقاء في المراحل المتقدمة الخالي من المرض بـ 9 أشهر.

يشهد علاج سرطان الثدي الثلاثي السلبي حاليًا قفزة نوعية منذ ظهور العلاج المناعي مع تحسن في معدل البقاء على قيد الحياة بشكل عام. لكن النتائج المحصل عليها إلى حد الآن تظل سيئة في ما يخص هذا الصنف من سرطان الثدي مقارنة بالأصناف الأخرى.



## Fiche d'exploitation pour le cancer du sein TNBC localisé : annexe 1

Année : .....

IP :

Numéro de dossier :

Sexe : Homme  Femme

Âge :

Statut familial : marié  divorcé  veuve  célibataire

Résidence :

Gestité – Parité :

Statut hormonal : pré Ménopausée  post Ménopausée  Grossesse

ATCDS : \*Personnels : cancer du sein  cancer de l'ovaire  Autres cancers

\*Familiaux : cancer du sein  cancer de l'ovaire  Autres cancers

Comorbidités : HTA  Diabète  Cardiopathie  Néphropathie   
Dysthyroïdie  Maladie de système  Autres ...

Date d'admission :

Signe clinique : Nodule du sein  Nodule du prolongement axillaire  Mastodynies

Écoulement mamelonnaire  Peau d'orange  Sein inflammatoire  Autres :....

Classification cTNM : cT  cN  cM

Examens paracliniques :

1- Mammographie – échographie mammaire :

- Date :
- Latéralité : Droit  Gauche
- Quadrant :

## Le cancer du sein triple négatif : particularités cliniques, thérapeutiques et pronostiques

---

- Classification ACR / Briards :

### 2- Confirmation histologique : Biopsie

- Date :
- Type : Extemporane  Chirurgicale  Exérèse  Cutanée  GG
- Histologie : CCI  CLI  carcinome médullaire  Carcinome non différencié
- Grade Scarff, Bloom et Richardson SBR :  
Autres ...  
1  2  3
- Composante in situ : Oui  Non

### Son étendu

- Embols vasculaires EV : Oui  Non
- Engainement perinerveux EPN : Oui  Non
- Immunohistochimie :
  - HER2 : 0+  1+  2+
  - KI67 : <20%  20-50%  >50%
- Bilan biologique :CA15-3 : \* Oui  Valeur :  
\*Non

### - Bilan d'extension :

- Date :

- Examens faits : Rx Thorax  Echo AP  TDM TAP  SO

- constatations :.....

### ➤ Prise en charge thérapeutique :

Chimiothérapie : Néoadjuvante  Adjuvante

\*Date de début :

\*Protocole :

\*Nombre de cure :

\*Toxicité : Hématologique  Digestive  Cutanée  Neurologique  Autres

\* Grade de toxicité :

## Le cancer du sein triple négatif : particularités cliniques, thérapeutiques et pronostiques

---

\* Date de fin :

**Chirurgie** : opérée  non opérée

- Date :

- Type : Patey  Tumorectomie  Autre

- Taille de la tumeur (en mm) :

- Marges d'excisions : saines  envahies

- Focalité :

- Curage GG : - Oui  Nombre de GG prélevés : ...GG atteints : .. EC : ...

- Non :

- Histologie après chirurgie :

- Classification PTN : PT  PN

\* PCR si CTH Néo adjuvante : Oui  Non

\*Reprise : - Oui  Date ... PT ....

- Non

**Radiothérapie** : Oui  Non

- Date de début :

- Date de fin :

- Complications :

### ➤ **Rechute** :

- Date de rechute :

- Type : locale  à distance

- Site métastatique : OS  viscérale  GG  Autres

- Date de nouvelle biopsie :

Changement histologique : Oui  Nouveau type histologique : .... Non

Changement du profil moléculaire : Oui  Nouveau profil moléculaire ....  
Non

- Protocole de CTH :

- Date de C1 :

- Nombre des cures :

## Le cancer du sein triple négatif : particularités cliniques, thérapeutiques et pronostiques

---

- Tolérance :
- Maintenance :
- ❖ **2<sup>ème</sup> rechute** :
- Date de rechute :
- Site de progression : OS  viscérale  GG  Autres
- Protocole de CTH :
- Date de C1 :
- Nombre des cures :
  - Tolérance :
  - ❖ **3<sup>ème</sup> rechute** :
  - Date de rechute :
  - Site de progression : OS  viscérale  GG  Autres
  - Protocole de CTH :
  - Date de C1 :
  - Nombre des cures :
    - Tolérance :
    - Dernière consultation :
- Date de consultation :
- OMS :
- Comorbidités surajoutées :

**Fiche d'exploitation pour le cancer du sein TNBC métastatique : annexe 2**

Année : .....

IP :

Numéro de dossier :

Sexe : Homme  Femme

Âge :

Statut familial : marié  divorcé  veuve  célibataire

Résidence :

Gestité – Parité :

Statut hormonal : pré Ménopausée  post Ménopausée  Grossesse

ATCDS : \*Personnels : cancer du sein  cancer de l'ovaire  Autres cancers

\*Familiaux : cancer du sein  cancer de l'ovaire  Autres cancé

Comorbidités : HTA  Diabète  Cardiopathie  Néphropathie   
Dysthyroïdie  Maladie de système  Autres ...

Date d'admission :

Signe clinique : Nodule du sein  Nodule du prolongement axillaire  Mastodynies

Ecoulement mamelonnaire  Peau d'orange  Sein inflammatoire  Autres :....

Classification cTNM : cT  cN  cM

Examens paracliniques :

3- Mammographie – échographie mammaire :

- Date :
- Latéralité : Droit  Gauche
- Quadrant :
- Classification ACR / Briards :

## Le cancer du sein triple négatif : particularités cliniques, thérapeutiques et pronostiques

---

### 4- Confirmation histologique : Biopsie

- Date :

- Type : Extemporane  Chirurgicale  Exérèse  Cutanée  GG

Histologie : CCI  CLI  carcinome médullaire  Carcinome non différencié   
Autres ...

- Grade Scarff, Bloom et Richardson SBR : 1  2  3

- Composante in situ : Oui  Non

Son étendu

- Embols vasculaires EV : Oui  Non

- Engainement perinerveux EPN : Oui  Non

- Immunohistochimie :

• HER2 : 0+  1+  2+   
• KI67 : <20%  20-50%  >50%

- Bilan biologique :CA15-3 : \* Oui  Valeur :

Non

- Bilan d'extension :

- Date :

- Examens faits : Rx Thorax  Echo AP  TDM TAP  SO

- Sites métastatiques : OS  viscérale  GG  Autres

### ➤ Prise en charge thérapeutique :

Chimiothérapie :

\*Date de début :

\*Protocole :

\*Nombre de cure :

\*Toxicité : Hématologique  Digestive  Cutanée  Neurologique  Autres

\* Grade de toxicité :

\* Date de fin :

\*Maintenance :



## Le cancer du sein triple négatif : particularités cliniques, thérapeutiques et pronostiques

---

- Chirurgie :** opérée  non opérée
- Date :
  - Type : Patey  Tumorectomie  Autre
  - Indication :
  - Histologie modifiée après pièce :  Oui  Non
- Radiothérapie :** Oui  Non
- Date de début :
  - Indication :
  - Date de fin :
  - Complications :
- **Rechute :**
- Date de rechute :
  - Site métastatique : OS  viscérale  GG  Autres
  - Protocole de CTH :
  - Date de C1 :
  - Nombre des cures :
  - Tolérance :
  - Maintenance :
  -
- ❖ **2 ème rechute :**
- Date de rechute :
  - Site de progression : OS  viscérale  GG  Autres
  - Protocole de CTH :
  - Date de C1 :
  - Nombre des cures :
  - Tolérance :
- ❖ **3 ème rechute**
- Date de rechute :
  - Site de progression : OS  viscérale  GG  Autres
  - Protocole de CTH :
  - Date de C1 :
  - Nombre des cures :
  - Tolérance :
    - Dernière consultation :
  - Date de consultation :

- OMS :
- Comorbidités surajoutées :

**Annexe 3 : Classification clinique TNM et stade pronostique anatomique**

**Tableau I : Classification T (clinique [cT] et pathologique [pT]).**

| Catégorie   | Critères   |
|-------------|--|
| Tx          | La tumeur primaire ne peut être évaluée  |
| T0          | Pas de tumeur primaire   |
| Tis (DCIS)  | Carcinome canalaire in situ  |
| Tis (Paget) | Maladie de Paget sans lésion carcinomateuse in situ ou infiltrante sous jacente ( en cas de lésion sous jacente , le T correspond à la dite lésion ) |
| T1          | Tumeur <ou = 20mm  |
| T1mi        | Tumeur <ou = 1mm   |
| T1a         | Tumeur > 1mm et <ou=5mm (de 1,1 à 1,9mm , arrondir à   |
| T1b         | 2mm)   |
| T1c         | Tumeur >5mm et <ou = 10mm<br>Tumeur >10mm et <ou = 20mm  |
| T2          | Tumeur > 20mm et <ou = 50mm  |
| T3          | Tumeur >50mm   |
| T4          | Extension à la paroi thoracique ou à la peau , quelque soit la taille  |
| T4a         | Extension à la paroi thoracique ( atteinte seule du muscle pectoral exclue)  |
| T4b         | Ulcération ou œdème / peau d'orange ou nodule macroscopique ipsilatérale séparé de la tumeur principale sans signe de sein inflammatoire             |
| T4c         | T4a+T4b  |
| T4d         | Carcinome (sein ) inflammatoire ( œdème /érythème > ou égale 1 /3 du sein .  |

Le carcinome lobulaire in situ exclusif n'apparaît plus dans la classification TNM. Le préfixe (c) correspond au stade clinique et le préfixe (p) au stade pathologique. En cas de traitement néo-adjuvant, utilisez le préfixe (y). Le suffixe (m) est à utiliser en cas de multifocalité .

**Tableau II : classification clinique de l'envahissement ganglionnaire [cN] :**

| Catégorie | Critères   |
|-----------|--|
| cNx       | Evaluation ganglionnaire régionale non réalisable ( chirurgie antérieure)  |
| cN0       | Absence de métastases ganglionnaires   |
| cN1       | Métastases mobiles dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II  |
| cN1mi     | Micrométastase ( < 0,2mm et <ou =2mm) [rare, mais possible en cas de ganglion sentinelle avant la chirurgie du sein ]. |
| cN2       |  |
| cN2a      | Métastases fixées dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II   |
| cN2b      | Métastases dans les ganglions mammaires internes sans envahissement axillaire  |
| cN3       |  |
| cN3a      | Métastases dans les ganglions sous - claviculaires homolatéraux  |
| cN3b      | Métastases dans les ganglions mammaires internes avec envahissement axillaire  |
| cN3c      | Métastases dans les ganglions sus - claviculaires homolatéraux   |

Utiliser le suffixe (sn) en cas de confirmation de la métastases par technique du ganglion sentinelle , et le suffixe (f) en cas de confirmation par cytoponction ou biopsie ganglionnaire.

**Tableau III : classification clinique des métastases**

| Catégories | Critères              |
|------------|-----------------------|
| M0         | Absence de métastase  |
| M1         | Présence de métastase |

**Tableau IV : Stade pronostique dit « anatomique ».**

| T      | N      | M  | Stade pronostique<br>« anatomique » |
|--------|--------|----|-------------------------------------|
| Tis    | N0     | M0 | 0                                   |
| T1     | N0     | M0 | IA                                  |
| T0-1   | N1mi   | M0 | IB                                  |
| T0-1   | N1     | M0 | IIA                                 |
| T2     | N0     | M0 |                                     |
| T2     | N1     | M0 | IIB                                 |
| T3     | N0     | M0 |                                     |
| T0-3   | N2     | M0 | IIIA                                |
| T3     | N1     | M0 |                                     |
| T4     | N0-2   | M0 | IIIB                                |
| Tout T | N3     | M0 | IIIC                                |
| Tout T | Tout N | M1 | IV                                  |



# BIBLIOGRAPHIE



1. **Lei S, Zheng R, Zhang S, Wang S, Chen R, Sun K, et al.**  
Global patterns of breast cancer incidence and mortality: A population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020. *Cancer Communications* 2021;41:1183–94.  
<https://doi.org/10.1002/cac2.12207>.
2. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al.**  
Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2021;71:209–49.  
<https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
3. **RCRGC.pdf n.d.**
4. **Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al.**  
Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747–52.  
<https://doi.org/10.1038/35021093>.
5. **Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al.**  
Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer* 2015;136:E359–86.  
<https://doi.org/10.1002/ijc.29210>.
6. **Ginsburg O, Bray F, Coleman MP, Vanderpuye V, Eniu A, Kotha SR, et al.**  
The global burden of women’s cancers: a grand challenge in global health. *The Lancet* 2017;389:847–60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31392-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31392-7).
7. **Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration – Bray – 2015 – International Journal of Cancer – Wiley Online Library n.d.** <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.29670> (accessed January 3, 2023).
8. **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A.**  
Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018;68:394–424.  
<https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
9. **American Cancer Society | Information and Resources about for Cancer: Breast, Colon, Lung, Prostate, Skin n.d.** <https://www.cancer.org/> (accessed January 3, 2023).
10. **DeSantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A, Kramer JL, Smith RA, Jemal A.**  
Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2016;66:31–42.  
<https://doi.org/10.3322/caac.21320>.
11. **Cancer Statistics Review, 1975–2013 – Previous Version – SEER Cancer Statistics Review. SEER n.d.** [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2013/index.html](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2013/index.html) (accessed January 3, 2023).
12. **Registre\_Cancer\_Rabat\_2009–2012.pdf n.d.**

- 13. Vona–Davis L, Rose DP, Hazard H, Howard–McNatt M, Adkins F, Partin J, et al.**  
Triple–Negative Breast Cancer and Obesity in a Rural Appalachian Population. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2008;17:3319–24. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0544>.
- 14. 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;109:1721–8. <https://doi.org/10.1002/cncr.22618>.
- 15. Hammouda SB, Abdessayed N, Abdeljelil NB, Hanchi H, H´mida D, Mokni M.**  
Cancer du sein triple négatif: particularités anatomo–cliniques et moléculaires. *Pan Afr Med J* 2022;42:30. <https://doi.org/10.11604/pamj.2022.42.30.28464>.
- 16. Rais G, Raissouni S, Aitelhaj M, Rais F, Naciri S, Khoyaali S, et al.**  
Triple negative breast cancer in Moroccan women: clinicopathological and therapeutic study at the National Institute of Oncology. *BMC Women’s Health* 2012;12:35. <https://doi.org/10.1186/1472-6874-12-35>.
- 17. Mouh FZ, Slaoui M, Razine R, EL Mzibri M, Amrani M.**  
Clinicopathological, Treatment and Event–Free Survival Characteristics in a Moroccan Population of Triple–Negative Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl)* 2020;14:117822342090642. <https://doi.org/10.1177/1178223420906428>.
- 18. Engebraaten O, Vollan HKM, Børresen–Dale A–L.**  
Triple–Negative Breast Cancer and the Need for New Therapeutic Targets. *The American Journal of Pathology* 2013;183:1064–74. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.05.033>.
- 19. Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al.**  
Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869–74. <https://doi.org/10.1073/pnas.191367098>.
- 20. Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al.**  
Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869–74. <https://doi.org/10.1073/pnas.191367098>.
- 21. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart–Gebhart M, Thürlimann B, et al.**  
Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology* 2013;24:2206–23. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt303>.
- 22. Carey LA.**  
Directed Therapy of Subtypes of Triple–Negative Breast Cancer. *The Oncologist* 2011;16:71–8. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-S1-71>.



- 23. Bertucci F, Finetti P, Cervera N, Esterni B, Hermitte F, Viens P, et al.**  
How basal are triple-negative breast cancers? *Int J Cancer* 2008;123:236-40.  
<https://doi.org/10.1002/ijc.23518>.
- 24. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al.**  
Immunohistochemical and Clinical Characterization of the Basal-Like Subtype of Invasive Breast Carcinoma. *Clinical Cancer Research* 2004;10:5367-74.  
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0220>.
- 25. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO.**  
Basal-Like Breast Cancer: A Critical Review. *JCO* 2008;26:2568-81.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.1748>.
- 26. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al.**  
Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011;121:2750-67.  
<https://doi.org/10.1172/JCI45014>.
- 27. Lehmann BD, Pietenpol JA.**  
Identification and use of biomarkers in treatment strategies for triple-negative breast cancer subtypes. *The Journal of Pathology* 2014;232:142-50. <https://doi.org/10.1002/path.4280>.
- 28. Hayes MJ, Thomas D, Emmons A, Giordano TJ, Kleer CG.**  
Genetic Changes of Wnt Pathway Genes Are Common Events in Metaplastic Carcinomas of the Breast. *Clinical Cancer Research* 2008;14:4038-44. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-4379>.
- 29. Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, Covington KR, Contreras A, Fuqua SAW, et al.**  
Comprehensive Genomic Analysis Identifies Novel Subtypes and Targets of Triple-Negative Breast Cancer. *Clinical Cancer Research* 2015;21:1688-98. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0432>.
- 30. Liu Y-R, Jiang Y-Z, Xu X-E, Yu K-D, Jin X, Hu X, et al.**  
Comprehensive transcriptome analysis identifies novel molecular subtypes and subtype-specific RNAs of triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res* 2016;18:33.  
<https://doi.org/10.1186/s13058-016-0690-8>.
- 31. Zou W, Wolchok JD, Chen L.**  
PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: Mechanisms, response biomarkers, and combinations. *Sci Transl Med* 2016;8.  
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad7118>.
- 32. Hansen JD, Pasquier LD, Lefranc M-P, Lopez V, Benmansour A, Boudinot P.**  
The B7 family of immunoregulatory receptors: A comparative and evolutionary perspective. *Molecular Immunology* 2009;46:457-72. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2008.10.007>.

- 33. Sanmamed MF, Chen L.**  
Inducible Expression of B7-H1 (PD-L1) and Its Selective Role in Tumor Site Immune Modulation. *The Cancer Journal* 2014;20:256-61.  
<https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000061>.
- 34. Zhang M, Sun H, Zhao S, Wang Y, Pu H, Wang Y, et al.**  
Expression of PD-L1 and prognosis in breast cancer: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8:31347-54. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15532>.
- 35. Xu F, Xu L, Wang Q, An G, Feng G, Liu F.**  
Clinicopathological and prognostic value of programmed death ligand-1 (PD-L1) in renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:14595-603.
- 36. Iacovelli R, Nolè F, Verri E, Renne G, Paglino C, Santoni M, et al.**  
Prognostic Role of PD-L1 Expression in Renal Cell Carcinoma. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Targ Oncol* 2016;11:143-8. <https://doi.org/10.1007/s11523-015-0392-7>.
- 37. Pardoll DM.**  
The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252-64. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>.
- 38. Khosravi-Shahi P, Cabezón-Gutiérrez L, Custodio-Cabello S.**  
Metastatic triple negative breast cancer: Optimizing treatment options, new and emerging targeted therapies. *Asia-Pac J Clin Oncol* 2018;14:32-9.  
<https://doi.org/10.1111/ajco.12748>.
- 39. Gatalica Z, Snyder C, Maney T, Ghazalpour A, Holterman DA, Xiao N, et al.**  
Programmed Cell Death 1 (PD-1) and Its Ligand (PD-L1) in Common Cancers and Their Correlation with Molecular Cancer Type. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2014;23:2965-70. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0654>.
- 40. Sun WY, Lee YK, Koo JS.**  
Expression of PD-L1 in triple-negative breast cancer based on different immunohistochemical antibodies. *J Transl Med* 2016;14:173.  
<https://doi.org/10.1186/s12967-016-0925-6>.
- 41. Newman LA, Kaljee LM.**  
Health Disparities and Triple-Negative Breast Cancer in African American Women: A Review. *JAMA Surg* 2017;152:485. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.0005>.
- 42. Der EM, Gyasi RK, Tettey Y, Edusei L, Bayor MT, Jiagge E, et al.**  
Triple-Negative Breast Cancer in Ghanaian Women: The Korle Bu Teaching Hospital Experience. *Breast J* 2015;21:627-33. <https://doi.org/10.1111/tbj.12527>.
- 43. Obama YI, Susan BE, Elesha SO, Jonathan M.**  
Breast cancer biomarkers at Niger delta university hospital: Comparisons with national and international trends and clinical significance. *Pathophysiology* 2017;24:191-6.  
<https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2017.05.002>.

- 44. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al.**  
Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. *Clinical Cancer Research* 2007;13:4429-34. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-3045>.
- 45. Stark A, Kleer CG, Martin I, Awuah B, Nsiah-Asare A, Takyi V, et al.**  
African ancestry and higher prevalence of triple-negative breast cancer: Findings from an international study. *Cancer* 2010;116:4926-32. <https://doi.org/10.1002/cncr.25276>.
- 46. Speirs V, Shaaban AM.**  
The rising incidence of male breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2009;115:429-30.
- 47. Bourhafour M, Belbaraka R, Souadka A, M'rabti H, Tijami F, Errihani H.**  
Male breast cancer: a report of 127 cases at a Moroccan institution. *BMC Res Notes* 2011;4:219. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-4-219>.
- 48. Elbachiri M, Fatima S, Bouchbika Z, Benchekroun N, Jouhadi H, Tawfiq N, et al.**  
Cancer du sein chez l'homme: à propos de 40 cas et revue de la littérature. *Pan African Medical Journal* 2017;28. <https://doi.org/10.4314/pamj.v28i1>.
- 49. Barnard ME, Boeke CE, Tamimi RM.**  
Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Reviews on Cancer* 2015;1856:73-85. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2015.06.002>.
- 50. Phipps AI, Malone KE, Porter PL, Daling JR, Li CI.**  
Reproductive and hormonal risk factors for postmenopausal luminal, HER-2-overexpressing, and triple-negative breast cancer. *Cancer* 2008;113:1521-6. <https://doi.org/10.1002/cncr.23786>.
- 51. Millikan RC, Newman B, Tse C-K, Moorman PG, Conway K, Smith LV, et al.**  
Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:123-39. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9632-6>.
- 52. Dolle JM, Daling JR, White E, Brinton LA, Doody DR, Porter PL, et al.**  
Risk Factors for Triple-Negative Breast Cancer in Women Under the Age of 45 Years. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2009;18:1157-66. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-1005>.
- 53. Lambertini M, Santoro L, Del Mastro L, Nguyen B, Livraghi L, Ugolini D, et al.**  
Reproductive behaviors and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Treatment Reviews* 2016;49:65-76. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.07.006>.
- 54. 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 women without the disease. The Lancet** 2002;360:187-95. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09454-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09454-0).

- 55. Xing P, Li J, Jin F.**  
A case-control study of reproductive factors associated with subtypes of breast cancer in Northeast China. *Med Oncol* 2010;27:926-31. <https://doi.org/10.1007/s12032-009-9308-7>.
- 56. Trivers KF, Lund MJ, Porter PL, Liff JM, Flagg EW, Coates RJ, et al.**  
The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. *Cancer Causes Control* 2009;20:1071-82. <https://doi.org/10.1007/s10552-009-9331-1>.
- 57. Turkoz FP, Solak M, Petekkaya I, Keskin O, Kertmen N, Sarici F, et al.**  
Association between common risk factors and molecular subtypes in breast cancer patients. *The Breast* 2013;22:344-50. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2012.08.005>.
- 58. Ma H, Wang Y, Sullivan-Halley J, Weiss L, Marchbanks PA, Spirtas R, et al.**  
Use of Four Biomarkers to Evaluate the Risk of Breast Cancer Subtypes in the Women's Contraceptive and Reproductive Experiences Study. *Cancer Research* 2010;70:575-87. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-3460>.
- 59. Yang XR, Sherman ME, Rimm DL, Lissowska J, Brinton LA, Peplonska B, et al.**  
Differences in Risk Factors for Breast Cancer Molecular Subtypes in a Population-Based Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2007;16:439-43. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0806>.
- 60. Maiti B, Kundranda MN, Spiro TP, Daw HA.**  
The association of metabolic syndrome with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121:479-83. <https://doi.org/10.1007/s10549-009-0591-y>.
- 61. Mowad R, Chu QD, Li BDL, Burton GV, Ampil FL, Kim RH.**  
Does obesity have an effect on outcomes in triple-negative breast cancer? *Journal of Surgical Research* 2013;184:253-9. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.05.037>.
- 62. Kabat GC, Kim M, Phipps AI, Li CI, Messina CR, Wactawski-Wende J, et al.**  
Smoking and alcohol consumption in relation to risk of triple-negative breast cancer in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Causes Control* 2011;22:775-83. <https://doi.org/10.1007/s10552-011-9750-7>.
- 63. Evans DG, Howell A.**  
Are We Ready for Online Tools in Decision Making for *BRCA1/2* Mutation Carriers? *JCO* 2012;30:471-3. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.1562>.
- 64. Lakhani SR, van de Vijver MJ, Jacquemier J, Anderson TJ, Osin PP, McGuffog L, et al.**  
The Pathology of Familial Breast Cancer: Predictive Value of Immunohistochemical Markers Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, HER-2, and p53 in Patients With Mutations in *BRCA1* and *BRCA2*. *JCO* 2002;20:2310-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.09.023>.

- 65. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, Valero V, Amos CI, Gonzalez–Angulo AM, et al.**  
Clinical and Pathologic Characteristics of Patients With *BRCA* –Positive and *BRCA* –Negative Breast Cancer. *JCO* 2008;26:4282–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.6231>.
- 66. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, Toland AE, Wang X, Miron P, et al.**  
Inherited Mutations in 17 Breast Cancer Susceptibility Genes Among a Large Triple–Negative Breast Cancer Cohort Unselected for Family History of Breast Cancer. *JCO* 2015;33:304–11. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.1414>.
- 67. Boisserie–Lacroix M, MacGrogan G, Debled M, Ferron S, Asad–Syed M, McKelvie–Sebileau P, et al.**  
Triple–Negative Breast Cancers: Associations Between Imaging and Pathological Findings for Triple–Negative Tumors Compared With Hormone Receptor–Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor–2–Negative Breast Cancers. *The Oncologist* 2013;18:802–11. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013–0380>.
- 68. Ndounga E.**  
ETUDE DES CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES CLINIQUES ET EVOLUTIFS DES CANCERS DU SEIN TRIPLE NEGATIFS AU CENTRE HOSPITALIER ET UNIVERSITAIRE DE BRAZZAVILLE. *Revue Africaine et Malgache de Recherche Scientifique/Sciences de la Santé* 2019;1.
- 69. Krishnamurthy S, Poornima R, Challa VR, Goud YGB.**  
Triple Negative Breast Cancer – Our Experience and Review. *Indian J Surg Oncol* 2012;3:12–6. <https://doi.org/10.1007/s13193–012–0138–2>.
- 70. Ben Ahmed S, Aloulou S, Bibi M, Landolsi A, Nouira M, Ben Fatma L, et al.**  
Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes : analyse d’une série hospitalière de 729 patientes. *Santé Publique* 2002;14:231–41. <https://doi.org/10.3917/spub.023.0231>.
- 71. Engbang JPN, Essome H, Koh VM, Simo G, Essam JDS, Mouelle AS, et al.**  
[Breast cancer in Cameroon, histo–epidemiological profile: about 3044 cases]. *Pan Afr Med J* 2015;21:242. <https://doi.org/10.11604/pamj.2015.21.242.7269>.
- 72. Fouhi ME, Benider A, Gaëtan KZA, Mesfioui A.**  
Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer de sein au CHU Ibn Rochd, Casablanca. *Pan Afr Med J* 2020;37:41. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.37.41.21336>.
- 73. Sanges F, Floris M, Cossu–Rocca P, Muroli MR, Pira G, Urru SAM, et al.**  
Histologic subtyping affecting outcome of triple negative breast cancer: a large Sardinian population–based analysis. *BMC Cancer* 2020;20:491. <https://doi.org/10.1186/s12885–020–06998–9>.
- 74. Khalil AI, Bendahhou K, Mestaghanmi H, Saile R, Benider A.**  
[Synchronous bilateral breast cancer: experiences in the Mohammed VI Cancer Treatment Center, CHU Ibn Rochd, Casablanca]. *Pan Afr Med J* 2016;25:121. <https://doi.org/10.11604/pamj.2016.25.121.9967>.

- 75. Lee LJ, Alexander B, Schnitt SJ, Comander A, Gallagher B, Garber JE, et al.**  
Clinical outcome of triple negative breast cancer in BRCA1 mutation carriers and noncarriers. *Cancer* 2011;117:3093–100. <https://doi.org/10.1002/cncr.25911>.
- 76. Larsen MJ, Kruse TA, Tan Q, Lænkholm A-V, Bak M, Lykkesfeldt AE, et al.**  
Classifications within Molecular Subtypes Enables Identification of BRCA1/BRCA2 Mutation Carriers by RNA Tumor Profiling. *PLoS ONE* 2013;8:e64268. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064268>.
- 77. Maksimenko J, Irmejs A, Nakazawa-Miklasevica M, Melbarde-Gorkusa I, Trofimovics G, Gardovskis J, et al.**  
Prognostic role of BRCA1 mutation in patients with triple-negative breast cancer. *Oncology Letters* 2014;7:278–84. <https://doi.org/10.3892/ol.2013.1684>.
- 78. Thomassin-Naggara I, Tardivon A, Chopier J.**  
Standardized diagnosis and reporting of breast cancer. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2014;95:759–66. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2014.06.006>.
- 79. Boisserie-Lacroix M, MacGrogan G, Debled M, Ferron S, Lippa N, Hurtevent-Labrot G.**  
Le cancer du sein triple-négatif. Le triple-négatif est fréquent chez les patientes mutées : comment ne pas le rater ? Comment le caractériser ? De manière plus générale, l'imagerie peut-elle orienter vers le diagnostic histologique ? *Imagerie de la Femme* 2014;24:105–12. <https://doi.org/10.1016/j.femme.2014.03.006>.
- 80. Boisserie-Lacroix M, Mac Grogan G, Debled M, Ferron S, Asad-Syed M, Brouste V, et al.**  
Radiological features of triple-negative breast cancers (73 cases). *Diagnostic and Interventional Imaging* 2012;93:183–90. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2012.01.006>.
- 81. Gao B, Zhang H, Zhang S-D, Cheng X-Y, Zheng S-M, Sun Y-H, et al.**  
Mammographic and clinicopathological features of triple-negative breast cancer. *BJR* 2014;87:20130496. <https://doi.org/10.1259/bjr.20130496>.
- 82. Wang Y, Ikeda DM, Narasimhan B, Longacre TA, Bleicher RJ, Pal S, et al.**  
Estrogen Receptor-Negative Invasive Breast Cancer: Imaging Features of Tumors with and without Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2 Overexpression. *Radiology* 2008;246:367–75. <https://doi.org/10.1148/radiol.2462070169>.
- 83. Ko ES, Lee BH, Kim H-A, Noh W-C, Kim MS, Lee S-A.**  
Triple-negative breast cancer: correlation between imaging and pathological findings. *Eur Radiol* 2010;20:1111–7. <https://doi.org/10.1007/s00330-009-1656-3>.
- 84. Yang W-T, Dryden M, Broglio K, Gilcrease M, Dawood S, Dempsey PJ, et al.**  
Mammographic features of triple receptor-negative primary breast cancers in young premenopausal women. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111:405–10. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9810-6>.

- 85. Shin HJ, Kim HH, Huh MO, Kim MJ, Yi A, Kim H, et al.**  
Correlation between mammographic and sonographic findings and prognostic factors in patients with node-negative invasive breast cancer. *BJR* 2011;84:19-30.  
<https://doi.org/10.1259/bjr/92960562>.
- 86. Chen J-H, Agrawal G, Feig B, Baek H-M, Carpenter PM, Nalcioglu O, et al.**  
Triple-negative breast cancer: MRI features in 29 patients. *Annals of Oncology* 2007;18:2042-3. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm504>.
- 87. Dogan BE, Gonzalez-Angulo AM, Gilcrease M, Dryden MJ, Yang WT.**  
Multimodality Imaging of Triple Receptor-Negative Tumors With Mammography, Ultrasound, and MRI. *American Journal of Roentgenology* 2010;194:1160-6.  
<https://doi.org/10.2214/AJR.09.2355>.
- 88. Jimenez RE, Wallis T, Visscher DW.**  
Centrally Necrotizing Carcinomas of the Breast: A Distinct Histologic Subtype With Aggressive Clinical Behavior. *The American Journal of Surgical Pathology* 2001;25:331-7.  
<https://doi.org/10.1097/00000478-200103000-00007>.
- 89. Uematsu T, Kasami M, Yuen S.**  
Triple-Negative Breast Cancer: Correlation between MR Imaging and Pathologic Findings. *Radiology* 2009;250:638-47. <https://doi.org/10.1148/radiol.2503081054>.
- 90. Li SP, Padhani AR, Taylor NJ, Beresford MJ, Ah-See M-LW, Stirling JJ, et al.**  
Vascular characterisation of triple negative breast carcinomas using dynamic MRI. *Eur Radiol* 2011;21:1364-73. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2061-2>.
- 91. Noh JM, Han B-K, Choi DH, Rhee SJ, Cho EY, Huh SJ, et al.**  
Association between *BRCA* Mutation Status, Pathological Findings, and Magnetic Resonance Imaging Features in Patients with Breast Cancer at Risk for the Mutation. *J Breast Cancer* 2013;16:308. <https://doi.org/10.4048/jbc.2013.16.3.308>.
- 92. Aissa A, Ben Lassoued M, Alouini R.**  
Microbiopsie mammaire : fiabilité en fonction du BIRADS. *Imagerie de la Femme* 2014;24:1-13. <https://doi.org/10.1016/j.femme.2014.02.001>.
- 93. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al.**  
Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. *Clinical Cancer Research* 2007;13:4429-34. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-3045>.
- 94. Montagna E, Maisonneuve P, Rotmensz N, Canello G, Iorfida M, Balduzzi A, et al.**  
Heterogeneity of Triple-Negative Breast Cancer: Histologic Subtyping to Inform the Outcome. *Clinical Breast Cancer* 2013;13:31-9. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2012.09.002>.
- 95. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al.**  
Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20:691-722. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0030>.

96. Myers RE, Johnston M, Pritchard K, Levine M, Oliver T, Initiative TBCDSG of the CCOPG. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. *CMAJ* 2001;164:1439-44.
97. Turpin A, Mailliez A, Vennin P, Bonnetterre J. Bilan d'extension des cancers du sein : résultats et conséquences cliniques. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2014;42:325-30. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2013.11.006>.
98. Konan S, Goussot V, Desmoulins I, Lorgis V, Coutant C, Fumoleau P, et al. Intérêt clinique du CA 15-3 dans la détection précoce des récives de cancer du sein localement avancé. *Bulletin du Cancer* 2015;102:834-44. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.07.011>.
99. Liboko AFB, Diané S, Ndounga E, Nielenga PI, Zala-Oya JA, Malanda JN, et al. Valeur Pronostique et Prédicative de la Valeur du CA15-3 Sanguin Initial dans le Cancer du Sein. *HEALTH SCIENCES AND DISEASE* 2019;20.
100. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual: Updates to the AJCC Breast TNM Staging System: The 8th Edition. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2017;67:290-303. <https://doi.org/10.3322/caac.21393>.
101. Lukong KE, Ogunbolude Y, Kamdem JP. Breast cancer in Africa: prevalence, treatment options, herbal medicines, and socioeconomic determinants. *Breast Cancer Res Treat* 2017;166:351-65. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4408-0>.
102. Azoulay S, Laé M, Fréneaux P, Merle S, Al Ghuzlan A, Chnecker C, et al. KIT is highly expressed in adenoid cystic carcinoma of the breast, a basal-like carcinoma associated with a favorable outcome. *Modern Pathology* 2005;18:1623-31. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800483>.
103. Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, Hacene K, Spyrtos F, Brunet M. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer* 1989;64:1914-21. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19891101\)64:9<1914::AID-CNCR2820640926>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19891101)64:9<1914::AID-CNCR2820640926>3.0.CO;2-G).
104. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1938-48. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1001389>.
105. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2021;113:808-19. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa201>.



106. **Kontzoglou K, Palla V, Karaolani G, Karaiskos I, Alexiou I, Pateras I, et al.**  
Correlation between Ki67 and Breast Cancer Prognosis. *Oncology* 2013;84:219–25.  
<https://doi.org/10.1159/000346475>.
107. **Peng Y.**  
Potential prognostic tumor biomarkers in triple–negative breast carcinoma. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2012;44:666–72.
108. **Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, et al.**  
Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer* 2011;11:486. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-486>.
109. Evaluation des facteurs pronostiques dans le cancer du sein chez la femme au Sénégal : à propos de 288 cas – *African Journal of Oncology* n.d.  
[https://africanjournalofoncology.com/?page\\_id=5232](https://africanjournalofoncology.com/?page_id=5232) (accessed January 25, 2023).
110. **Penault-Llorca F.**  
Prise en charge du cancer du sein: place du pathologiste. *Le cancer du sein*, Paris: Springer Paris; 2007, p. 55–72. [https://doi.org/10.1007/978-2-287-36073-2\\_4](https://doi.org/10.1007/978-2-287-36073-2_4).
111. **Montagna E, Bagnardi V, Rotmensz N, Viale G, Renne G, Canello G, et al.**  
Breast cancer subtypes and outcome after local and regional relapse. *Annals of Oncology* 2012;23:324–31. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr129>.
112. **Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, et al.** Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. *JCO* 2010;28:3271–7.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.9820>.
113. **Smid M, Wang Y, Zhang Y, Sieuwerts AM, Yu J, Klijn JGM, et al.**  
Subtypes of Breast Cancer Show Preferential Site of Relapse. *Cancer Research* 2008;68:3108–14. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-5644>.
114. Cerebral metastases (CM) in breast cancer (BC) with focus on triple–negative tumors | *Journal of Clinical Oncology* n.d.  
[https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2008.26.15\\_suppl.1010](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.1010) (accessed January 25, 2023).
115. **Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al.**  
Response to Neoadjuvant Therapy and Long–Term Survival in Patients With Triple–Negative Breast Cancer. *JCO* 2008;26:1275–81. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.4147>.
116. **Straver ME, Glas AM, Hannemann J, Wesseling J, van de Vijver MJ, Rutgers EJTh, et al.** The 70–gene signature as a response predictor for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119:551–8. <https://doi.org/10.1007/s10549-009-0333-1>.
117. **Parker CC, Ampil F, Burton G, Li BDL, Chu QD.**  
Is breast conservation therapy a viable option for patients with triple–receptor negative breast cancer? *Surgery* 2010;148:386–91. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.05.018>.

- 118. Solin LJ, Hwang W-T, Vapiwala N.**  
Outcome After Breast Conservation Treatment with Radiation for Women with Triple-Negative Early-Stage Invasive Breast Carcinoma. *Clinical Breast Cancer* 2009;9:96-100. <https://doi.org/10.3816/CBC.2009.n.018>.
- 119. Panoff JE, Hurley J, Takita C, Reis IM, Zhao W, Sujoy V, et al.**  
Risk of locoregional recurrence by receptor status in breast cancer patients receiving modern systemic therapy and post-mastectomy radiation. *Breast Cancer Res Treat* 2011;128:899-906. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1495-1>.
- 120. Reis-Filho JS, Tutt ANJ.**  
Triple negative tumours: a critical review: Triple negative tumours. *Histopathology* 2007;52:108-18. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2007.02889.x>.
- 121. Dragun AE, Pan J, Rai SN, Kruse B, Jain D.**  
Locoregional Recurrence in Patients With Triple-Negative Breast Cancer: Preliminary Results of a Single Institution Study. *American Journal of Clinical Oncology* 2011;34:231-7. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e3181dea993>.
- 122. Chen X, Yu X, Chen J, Yang Z, Shao Z, Zhang Z, et al.**  
Radiotherapy Can Improve the Disease-Free Survival Rate in Triple-Negative Breast Cancer Patients with T1-T2 Disease and One to Three Positive Lymph Nodes After Mastectomy. *The Oncologist* 2013;18:141-7. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0233>.
- 123. Levy MH, Back A, Benedetti C, Billings JA, Block S, Boston B, et al.**  
Palliative Care. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:436-73. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2009.0031>.
- 124. Kumar P, Aggarwal R.**  
An overview of triple-negative breast cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293:247-69. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3859-y>.
- 125. Won K, Spruck C.**  
Triple-negative breast cancer therapy: Current and future perspectives (Review). *Int J Oncol* 2020;57:1245-61. <https://doi.org/10.3892/ijo.2020.5135>.
- 126. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, et al.**  
The Triple Negative Paradox: Primary Tumor Chemosensitivity of Breast Cancer Subtypes. *Clinical Cancer Research* 2007;13:2329-34. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1109>.
- 127. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, Citron ML, Budman DR, Goldstein LJ, et al.**  
Estrogen-Receptor Status and Outcomes of Modern Chemotherapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer. *JAMA* 2006;295:1658. <https://doi.org/10.1001/jama.295.14.1658>.
- 128. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG).** Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet* 2008;371:29-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60069-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60069-0).

129. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet* 2014;384:164-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8).
130. Huober J, von Minckwitz G, Denkert C, Tesch H, Weiss E, Zahm DM, et al. Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124:133-40. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1103-9>.
131. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *The Lancet* 2012;379:432-44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61625-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61625-5).
132. De Laurentiis M, Cancello G, D'Agostino D, Giuliano M, Giordano A, Montagna E, et al. Taxane-Based Combinations As Adjuvant Chemotherapy of Early Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *JCO* 2008;26:44-53. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.3787>.
133. Metzger-Filho O, Tutt A, de Azambuja E, Saini KS, Viale G, Loi S, et al. Dissecting the Heterogeneity of Triple-Negative Breast Cancer. *JCO* 2012;30:1879-87. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.2010>.
134. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast Cancer Molecular Subtypes Respond Differently to Preoperative Chemotherapy. *Clinical Cancer Research* 2005;11:5678-85. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-2421>.
135. Isakoff SJ. Triple-Negative Breast Cancer: Role of Specific Chemotherapy Agents. *The Cancer Journal* 2010;16:53-61. <https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e3181d24ff7>.
136. Byrski T, Huzarski T, Dent R, Gronwald J, Zuziak D, Cybulski C, et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115:359-63. <https://doi.org/10.1007/s10549-008-0128-9>.
137. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, Grzybowska E, Budryk M, Stawicka M, et al. Pathologic Complete Response Rates in Young Women With *BRCA1*-Positive Breast Cancers After Neoadjuvant Chemotherapy. *JCO* 2010;28:375-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.7019>.
138. Sikov WM, Dizon DS, Strenger R, Legare RD, Theall KP, Graves TA, et al. Frequent Pathologic Complete Responses in Aggressive Stages II to III Breast Cancers With Every-4-Week Carboplatin and Weekly Paclitaxel With or Without Trastuzumab: A Brown University Oncology Group Study. *JCO* 2009;27:4693-700. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4163>.

139. **Chang HR, Glaspy J, Allison MA, Kass FC, Elashoff R, Chung DU, et al.**  
Differential response of triple-negative breast cancer to a docetaxel and carboplatin-based neoadjuvant treatment. *Cancer* 2010;116:4227-37. <https://doi.org/10.1002/cncr.25309>.
140. **Chemotherapy (CT) with or without carboplatin as neoadjuvant treatment in patients with basal-like breast cancer: GECAM 2006-03—A multicenter, randomized phase II study.** | *Journal of Clinical Oncology* n.d.  
[https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2011.29.15\\_suppl.1015](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.1015) (accessed January 25, 2023).
141. **Gray R, Bradley R, Braybrooke J, Liu Z, Peto R, Davies L, et al.**  
Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *The Lancet* 2019;393:1440-52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)33137-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33137-4).
142. **Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, et al.**  
Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. *JCO* 2010;28:3271-7.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.9820>.
143. **Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al.**  
Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 2018;24:628-37. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0009-7>.
144. **Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, Qiao N, Wu Y, Harrington S, et al.**  
PD-L1 Expression in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Immunology Research* 2014;2:361-70. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-13-0127>.
145. **Cortés J, Cescon DW, Rugo HS, Im S-A, Yusof MM, Gallardo C, et al.**  
LBA16 KEYNOTE-355: Final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for metastatic TNBC. *Annals of Oncology* 2021;32:S1289-90. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2089>.
146. **Cescon DW, Schmid P, Rugo HS, Im S-A, Yusof MM, Gallardo CE, et al.**  
164O Health-related quality of life (HRQoL) with pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs placebo (pbo) + chemo as 1L treatment for advanced triple-negative breast cancer (TNBC): Results from KEYNOTE-355. *Annals of Oncology* 2022;33:S197-8.  
<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.03.183>.
147. **Keenan JC, Ryan PK, Medford AJ, Spring LM, Bardia A.**  
Management of Metastatic Triple-negative Breast Cancer: Focus on Targeted Therapies. *TouchREVIEWS in Oncology & Haematology* 2022.
148. **Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer** | *NEJM* n.d.  
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1809615> (accessed January 25, 2023).
149. **Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al.**  
Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020;382:810-21.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910549>.

150. Schmid P, Cortes J, Dent R, Puztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. VP7-2021: KEYNOTE-522: Phase III study of neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy vs. placebo + chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs. placebo for early-stage TNBC. *Annals of Oncology* 2021;32:1198-200. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.014>.
151. Li Y, Xing L, Li F, Liu H, Gan L, Yang D, et al. Efficacy and Safety of Adding Immune Checkpoint Inhibitors to Neoadjuvant Chemotherapy Against Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Oncol* 2021;11:657634. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.657634>.
152. Rizzo A, Cusmai A, Gadaleta-Caldarola G, Palmiotti G. Current and Future Role of Neoadjuvant Chemoimmunotherapy for Early Triple-Negative Breast Cancer: Which Way to Go Forward. *Medicina (Kaunas)* 2022;58:600. <https://doi.org/10.3390/medicina58050600>.
153. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, et al. 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. *The Lancet* 2020;396:1090-100. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31953-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31953-X).
154. Bartsch R. SABCs 2020: update on triple-negative and metastatic HER2-positive breast cancer. *Memo* 2021;14:247-51. <https://doi.org/10.1007/s12254-021-00722-4>.
155. Rizzo A, Ricci AD. Biomarkers for breast cancer immunotherapy: PD-L1, TILs, and beyond. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2022;31:549-55. <https://doi.org/10.1080/13543784.2022.2008354>.
156. Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science* 2017;355:1152-8. <https://doi.org/10.1126/science.aam7344>.
157. Turk AA, Wisinski KB. PARP inhibitors in breast cancer: Bringing synthetic lethality to the bedside: PARP Inhibition in BRCA-Mutant Breast CA. *Cancer* 2018;124:2498-506. <https://doi.org/10.1002/cncr.31307>.
158. Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline *BRCA* Mutation. *N Engl J Med* 2017;377:523-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450>.
159. Robson M, Ruddy KJ, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, et al. Patient-reported outcomes in patients with a germline *BRCA* mutation and HER2-negative metastatic breast cancer receiving olaparib versus chemotherapy in the OlympiAD trial. *European Journal of Cancer* 2019;120:20-30. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.06.023>.

160. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee K-H, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline *BRCA* Mutation. *N Engl J Med* 2018;379:753-63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802905>.
161. Ettl J, Quek RGW, Lee K-H, Rugo HS, Hurvitz S, Gonçalves A, et al. Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline *BRCA1/2* mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. *Annals of Oncology* 2018;29:1939-47. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy257>.
162. Traina TA, Miller K, Yardley DA, Eakle J, Schwartzberg LS, O'Shaughnessy J, et al. Enzalutamide for the Treatment of Androgen Receptor-Expressing Triple-Negative Breast Cancer. *JCO* 2018;36:884-90. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.3495>.
163. Zangardi ML, Spring LM, Nagayama A, Bardia A. Sacituzumab for the treatment of triple-negative breast cancer: the poster child of future therapy? *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2019;28:107-12. <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1555239>.
164. Trop2 gene expression (Trop2e) in primary breast cancer (BC): Correlations with clinical and tumor characteristics. | *Journal of Clinical Oncology* n.d. [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15\\_suppl.1075](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.1075) (accessed January 25, 2023).
165. Trerotola M, Cantanelli P, Guerra E, Tripaldi R, Aloisi AL, Bonasera V, et al. Upregulation of Trop-2 quantitatively stimulates human cancer growth. *Oncogene* 2013;32:222-33. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.36>.
166. Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, Tolaney SM, Isakoff SJ, Diamond JR, et al. Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:741-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814213>.
167. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021;384:1529-41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028485>.
168. Schneider BP, Miller KD. Angiogenesis of Breast Cancer. *JCO* 2005;23:1782-90. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.12.017>.
169. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, et al. RIBBON-1: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab for First-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer. *JCO* 2011;29:1252-60. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.0982>.

170. **Brufsky A, Valero V, Tiangco B, Dakhil S, Brize A, Rugo HS, et al.**  
Second-line bevacizumab-containing therapy in patients with triple-negative breast cancer: subgroup analysis of the RIBBON-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:1067-75.  
<https://doi.org/10.1007/s10549-012-2008-6>.
171. **Cameron D, Brown J, Dent R, Jackisch C, Mackey J, Pivot X, et al.**  
Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2013;14:933-42.  
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70335-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70335-8).
172. **D'Agostino RB.**  
Changing End Points in Breast-Cancer Drug Approval — The Avastin Story. *N Engl J Med* 2011;365:e2. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1106984>.
173. **Arnold D, Fuchs CS, Tabernero J, Ohtsu A, Zhu AX, Garon EB, et al.**  
Meta-analysis of individual patient safety data from six randomized, placebo-controlled trials with the antiangiogenic VEGFR2-binding monoclonal antibody ramucirumab. *Annals of Oncology* 2017;28:2932-42. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx514>.
174. **Cheang MCU, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, et al.**  
Basal-Like Breast Cancer Defined by Five Biomarkers Has Superior Prognostic Value than Triple-Negative Phenotype. *Clinical Cancer Research* 2008;14:1368-76.  
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-1658>.
175. **Carey LA, Rugo HS, Marcom PK, Mayer EL, Esteva FJ, Ma CX, et al.**  
TBCRC 001: Randomized Phase II Study of Cetuximab in Combination With Carboplatin in Stage IV Triple-Negative Breast Cancer. *JCO* 2012;30:2615-23.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.5579>.
176. **Baselga J, Gómez P, Greil R, Braga S, Climent MA, Wardley AM, et al.**  
Randomized Phase II Study of the Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody Cetuximab With Cisplatin Versus Cisplatin Alone in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *JCO* 2013;31:2586-92. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.2408>.
177. **Bonotto M, Gerratana L, Poletto E, Driol P, Giangreco M, Russo S, et al.**  
Measures of Outcome in Metastatic Breast Cancer: Insights From a Real-World Scenario. *The Oncologist* 2014;19:608-15. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0002>.
178. **Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al.**  
Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. *Clinical Cancer Research* 2007;13:4429-34. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-3045>.



## قسم الطبيب

### أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختا لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد







كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

أطروحة رقم 048

سنة 2023

# سرطان الثدي الثلاثي السلبي: خصائصه السريرية، العلاجية والتكهنية

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2023/02/09

من طرف

**السيدة أمل منسوم**

المزودة في 22 ديسمبر 1997 بمراكش

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

## الكلمات الأساسية

الثدي - سرطان الثدي الثلاثي السلبي- العلاج المناعي

## اللجنة

الرئيس

**ح. رايس**

السيدة

أستاذة في التشريح المرضي

**غ. بلبركة**

السيدة

المشرف

أستاذة في أمراض السرطان

**ب. فاخر**

السيدة

الحكام

أستاذة في طب النساء والتوليد

**س. علج**

السيدة

أستاذة في طب الأشعة

