



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

Année 2024

Thèse N° 502

Cancer du sein triple négatif : Expérience du service de gynécologie obstétrique du CHU Mohammed VI de Marrakech

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20/11/2024

PAR

Mlle. SAMIRA IHISSOU

Née le 28/12/1999 à OURIKA

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Sein - Cancer du sein triple négatif - Chirurgie - Chimiothérapie - Radiothérapie

JURY

Mme. H. RAIS

Professeur d'Anatomopathologie

PRESIDENTE

Mr. H. ASMOUKI

Professeur de Gynécologie et obstétrique

RAPPORTEUR

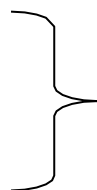
Mme. B. FAKHIR

Professeur de Gynécologie et obstétrique

JUGES

Mr. M. EL FADLI

Professeur d'Oncologie médicale





بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

{ رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ
لِي فِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ
وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ }

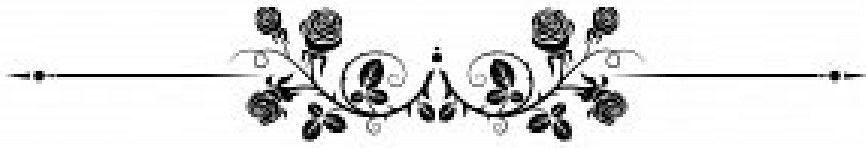


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ٣٢

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



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
: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Said ZOUHAIR
Vice doyen de la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen des Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Vice doyen Chargé de la Pharmacie : Pr. Oualid ZIRAOUI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

LISTE NOMINATIVE DU PERSONNEL ENSEIGNANTS CHERCHEURS PERMANANT

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialité
01	ZOUHAIR Said (Doyen)	P.E.S	Microbiologie
02	BOUSKRAOUI Mohammed	P.E.S	Pédiatrie
03	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
04	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
05	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
06	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
07	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
08	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
09	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophthalmologie
12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie

16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
18	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
19	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
20	BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
21	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
22	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
23	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
24	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
25	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
26	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
27	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
28	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
29	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
30	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
31	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
32	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
33	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
34	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
35	AIT AMEUR Mustapha	P.E.S	Hématologie biologique
36	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
37	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
38	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
39	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
40	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
41	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
42	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
43	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation

44	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
45	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie
46	FOURAJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique

47	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
48	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
49	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
50	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
51	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
52	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
53	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
54	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
55	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
56	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
57	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
58	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
59	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
60	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophtalmologie
61	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
62	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie-réanimation
63	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
64	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
65	ABOUSSAIR Nistrine	P.E.S	Génétique
66	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
67	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
68	MADHAR Si Mohamed	P.E.S	Traumato-orthopédie
69	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
70	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie

71	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
72	LAKMACHI Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
73	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
74	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
75	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
76	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
77	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie

78	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
79	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
80	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
81	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
82	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
83	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
84	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
85	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
86	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
87	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
88	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
89	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
90	ZAQUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
91	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
92	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
93	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
94	EL IDRISSE SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
95	RADA Nouredine	P.E.S	Pédiatrie
96	BOURRAHOUE Aicha	P.E.S	Pédiatrie

97	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
98	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
99	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
100	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique
101	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
102	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
103	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
104	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
105	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
106	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
107	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
108	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie-obstétrique

109	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
110	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
111	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
112	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
113	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
114	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
115	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
116	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
117	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
118	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
119	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
120	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
121	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
122	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
123	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie

124	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
125	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
126	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
127	LAKOUICHMI Mohammed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
128	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
129	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
130	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
131	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
132	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
133	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
134	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
135	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
136	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
137	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
138	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie

139	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
140	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
141	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
142	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
143	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
144	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
145	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
146	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
147	BELHADJ Ayoub	P.E.S	Anesthésie-réanimation
148	BOUZERDA Abdelmajid	P.E.S	Cardiologie

149	ARABI Hafid	P.E.S	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
150	ARSALANE Adil	P.E.S	Chirurgie thoracique
151	ABDELFETTAH Youness	P.E.S	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
152	REBAHI Houssam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
153	BENNAOUI Fatiha	P.E.S	Pédiatrie
154	ZOUIZRA Zahira	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
155	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
156	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
157	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
158	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
159	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
160	MESSAOUDI Redouane	Pr Ag	Ophtalmologie
161	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
162	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie
163	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie-patologique
164	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
165	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo-phtisiologie
166	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
167	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie
168	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie

169	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
170	GEBRATI Lhoucine	MC Hab	Chimie
171	FDIL Naima	MC Hab	Chimie de coordination bio-organique
172	LOQMAN Souad	MC Hab	Microbiologie et toxicologie environnementale

173	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
174	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
175	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
176	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
177	MAOUJOURD Omar	Pr Ag	Néphrologie
178	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
179	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
180	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
181	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
182	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
183	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
184	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
185	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
186	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
187	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
188	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
189	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
190	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
191	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
192	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
193	LAHMINE Widad	Pr Ag	Pédiatrie
194	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
195	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
196	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
197	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
198	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie
199	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie

200	CHAHBI Zakaria	Pr Ag	Maladies infectieuses
201	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ag	Anatomie
202	DARFAOUI Mouna	Pr Ag	Radiothérapie
203	EL-QADIRY Rabiyy	Pr Ag	Pédiatrie
204	ELJAMILI Mohammed	Pr Ag	Cardiologie
205	HAMRI Asma	Pr Ag	Chirurgie Générale
206	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ag	Parasitologie mycologie
207	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
208	BENZALIM Meriam	Pr Ag	Radiologie
209	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ag	Biochimie
210	LAMRANI HANCI Asmae	Pr Ag	Microbiologie-virologie
211	HAJHOUI Farouk	Pr Ag	Neurochirurgie
212	EL KHASSOUI Amine	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique
213	MEFTAH Azzelarab	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
214	DOUIREK Fouzia	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
215	BELARBI Marouane	Pr Ass	Néphrologie
216	AMINE Abdellah	Pr Ass	Cardiologie
217	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ass	Cardiologie
218	WARDA Karima	MC	Microbiologie
219	EL AMIRI My Ahmed	MC	Chimie de Coordination bio-organique
220	ROUKHSI Redouane	Pr Ass	Radiologie
221	EL GAMRANI Younes	Pr Ass	Gastro-entérologie
222	ARROB Adil	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
223	SALLAHI Hicham	Pr Ass	Traumatologie-orthopédie
224	SBAAI Mohammed	Pr Ass	Parasitologie-mycologie
225	FASSI Fihri Mohamed jawad	Pr Ass	Chirurgie générale
226	BENCHAFAI Ilias	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie

227	EL JADI Hamza	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
228	SLIOUI Badr	Pr Ass	Radiologie
229	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ass	Anatomie pathologique
230	YAHYAOUI Hicham	Pr Ass	Hématologie

231	ABALLA Najoua	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
232	MOUGUI Ahmed	Pr Ass	Rhumatologie
233	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
234	AABBASSI Bouchra	Pr Ass	Pédopsychiatrie
235	SBAI Asma	MC	Informatique
236	HAZIME Raja	Pr Ass	Immunologie
237	CHEGGOUR Mouna	MC	Biochimie
238	RHEZALI Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
239	ZOUITA Btissam	Pr Ass	Radiologie
240	MOULINE Souhail	Pr Ass	Microbiologie-virologie
241	AZIZI Mounia	Pr Ass	Néphrologie
242	BENYASS Youssef	Pr Ass	Traumato-orthopédie
243	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ass	Dermatologie
244	YANISSE Siham	Pr Ass	Pharmacie galénique
245	DOULHOSNE Hassan	Pr Ass	Radiologie
246	KHALLIKANE Said	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
247	BENAMEUR Yassir	Pr Ass	Médecine nucléaire
248	ZIRAOUI Oualid	Pr Ass	Chimie thérapeutique
249	IDALENE Malika	Pr Ass	Maladies infectieuses
250	LACHHAB Zineb	Pr Ass	Pharmacognosie
251	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ass	Dermatologie
252	AHBALA Tariq	Pr Ass	Chirurgie générale
253	LALAOUI Abdessamad	Pr Ass	Pédiatrie

254	ESSAFTI Meryem	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
255	RACHIDI Hind	Pr Ass	Anatomie pathologique
256	FIKRI Oussama	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
257	EL HAMDAOUI Omar	Pr Ass	Toxicologie
258	EL HAJJAMI Ayoub	Pr Ass	Radiologie
259	BOUMEDIANE El Mehdi	Pr Ass	Traumato-orthopédie
260	RAFI Sana	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
261	JEBRANE Ilham	Pr Ass	Pharmacologie

262	LAKHDAR Youssef	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
263	LGHABI Majida	Pr Ass	Médecine du Travail
264	AIT LHAJ El Houssaine	Pr Ass	Ophtalmologie
265	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Pr Ass	Chirurgie générale
266	EL MOUHAFID Faisal	Pr Ass	Chirurgie générale
267	AHMANNA Hussein-choukri	Pr Ass	Radiologie
268	AIT M'BAREK Yassine	Pr Ass	Neurochirurgie
269	ELMASRIOUI Joumana	Pr Ass	Physiologie
270	FOURA Salma	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
271	LASRI Najat	Pr Ass	Hématologie clinique
272	BOUKTIB Youssef	Pr Ass	Radiologie
273	MOUROUTH Hanane	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
274	BOUZID Fatima zahrae	Pr Ass	Génétique
275	MRHAR Soumia	Pr Ass	Pédiatrie
276	QUIDDI Wafa	Pr Ass	Hématologie
277	BEN HOUMICH Taoufik	Pr Ass	Microbiologie-virologie
278	FETOUI Imane	Pr Ass	Pédiatrie
279	FATH EL KHIR Yassine	Pr Ass	Traumato-orthopédie

280	NASSIRI Mohamed	Pr Ass	Traumato-orthopédie
281	AIT-DRISS Wiam	Pr Ass	Maladies infectieuses
282	AIT YAHYA Abdelkarim	Pr Ass	Cardiologie
283	DIANI Abdelwahed	Pr Ass	Radiologie
284	AIT BELAID Wafae	Pr Ass	Chirurgie générale
285	ZTATI Mohamed	Pr Ass	Cardiologie
286	HAMOUCHE Nabil	Pr Ass	Néphrologie
287	ELMARDOULI Mouhcine	Pr Ass	Chirurgie Cardio-vasculaire
288	BENNIS Lamiae	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
289	BENDAOUUD Layla	Pr Ass	Dermatologie
290	HABBAB Adil	Pr Ass	Chirurgie générale
291	CHATAR Achraf	Pr Ass	Urologie
292	OUMGHAR Nezha	Pr Ass	Biophysique

293	HOUMAID Hanane	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
294	YOUSFI Jaouad	Pr Ass	Gériatrie
295	NACIR Oussama	Pr Ass	Gastro-entérologie
296	BABACHEIKH Safia	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
297	ABDOURAFIQ Hasna	Pr Ass	Anatomie
298	TAMOUR Hicham	Pr Ass	Anatomie
299	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
300	EL FAHIRI Fatima Zahrae	Pr Ass	Psychiatrie
301	BOUKIND Samira	Pr Ass	Anatomie
302	LOUKHNATI Mehdi	Pr Ass	Hématologie clinique
303	ZAHROU Farid	Pr Ass	Neurochirurgie
304	MAAROUFI Fathillah Elkarim	Pr Ass	Chirurgie générale
305	EL MOUSSAOUI Soufiane	Pr Ass	Pédiatrie
306	BARKICHE Samir	Pr Ass	Radiothérapie

307	ABI EL AALA Khalid	Pr Ass	Pédiatrie
308	AFANI Leila	Pr Ass	Oncologie médicale
309	EL MOULOUA Ahmed	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
310	LAGRINE Mariam	Pr Ass	Pédiatrie
311	OULGHOUL Omar	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
312	AMOCH Abdelaziz	Pr Ass	Urologie
313	ZAHLAN Safaa	Pr Ass	Neurologie
314	EL MAHFOUDI Aziz	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
315	CHEHBOUNI Mohamed	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
316	LAIRANI Fatima ezzahra	Pr Ass	Gastro-entérologie
317	SAADI Khadija	Pr Ass	Pédiatrie
318	DAFIR Kenza	Pr Ass	Génétique
319	CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama	Pr Ass	Neurologie
320	ABAINOU Lahoussaine	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
321	BENCHANNA Rachid	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
322	TITOU Hicham	Pr Ass	Dermatologie
323	EL GHOUL Naoufal	Pr Ass	Traumato-orthopédie

324	BAHI Mohammed	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
325	RAITEB Mohammed	Pr Ass	Maladies infectieuses
326	DREF Maria	Pr Ass	Anatomie pathologique
327	ENNACIRI Zainab	Pr Ass	Psychiatrie
328	BOUSSAIDANE Mohammed	Pr Ass	Traumato-orthopédie
329	JENDOUI Omar	Pr Ass	Urologie
330	MANSOURI Maria	Pr Ass	Génétique
331	ERRIFAIY Hayate	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
332	BOUKOUB Naila	Pr Ass	Anesthésie-réanimation

333	OUACHAOU Jamal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
334	EL FARGANI Rania	Pr Ass	Maladies infectieuses
335	IJIM Mohamed	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
336	AKANOUR Adil	Pr Ass	Psychiatrie
337	ELHANAFI Fatima Ezzohra	Pr Ass	Pédiatrie
338	MERBOUH Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
339	BOUROUMANE Mohamed Rida	Pr Ass	Anatomie
340	IJDDA Sara	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
341	GHARBI Khalid	Pr Ass	Gastro-entérologie
342	ATBIB Yassine	Pr Ass	Pharmacie clinique
343	EL GUAZZAR Ahmed (Militaire)	Pr Ass	Chirurgie générale
344	MOURAFIQ Omar	Pr Ass	Traumato-orthopédie
345	HENDY Iliass	Pr Ass	Cardiologie
346	HATTAB Mohamed Salah Koussay	Pr Ass	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale

LISTE ARRETEE LE 04/10/2024



DÉDICACES



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

Marcel Proust.



Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

Je dédie cette thèse ...





Tout d'abord à Allah,

اللهم لك الحمد حمداً كثيراً طيباً مباركاً فيه حمد خلقك ورضى نفسك وزنة عرشك ومداد
كلماتك اللهم لك الحمد ولك الشكر حتى ترضى ولك الحمد ولك الشكر عند الرضى ولك الحمد
ولك الشكر دائماً وأبداً على نعمتك

A ma très chère mère Mme Bounite Aïcha

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner.

J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour tu es fière de moi. Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois. Je t'aime énormément MAMAN...

A mon cher père Mr Mohamed Ihissou

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Cher papa, tu es un homme de cœur, je ne suis pas la seule à l'affirmer. Tu as toujours fait preuve d'humilité, d'honnêteté et de bonté. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Je t'aime très fort papa...

A mes chères sœurs Naïma et Hasna Ihissou
Autant de mots ne pourraient exprimer ma reconnaissance pour toutes les belles choses que nous avons vécues ensemble depuis notre enfance. Je vous dédie ce travail et j'espère que vous y trouverez l'expression de tout l'amour que je porte pour vous. Je vous aime.

A mes chers frères Mustapha, Abdesamad, Abdelillah Ihissou

Merci pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance. Que ce travail soit votre fierté.

A toute ma famille : mes oncles (Idar, Brahim, Abdelkarim), 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 chers amis : Zahra Imejjati, Soukaina Mansour, Hanane Miloud, Souad Ait Idar, Hanane Ait Imaalem, Aicha ait mhand, Loubna Hajji, Hasna Haouzi, Zineb Karboub, Chaïma Arfal, Rachida Bahmane...

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 mon cher Oussama Aït chaïb

Je tiens à te dédier ce travail en témoignage de mon affection et de ma gratitude. Merci pour ton soutien inestimable, ta présence réconfortante. Que Dieu te protège, t'apporte bonheur, santé et réussite, et qu'Il veille sur toi chaque jour.

À tous mes chers collègues

En souvenir des plus beaux instants qu'on a passés ensemble, Que ce modeste travail soit une guise de reconnaissance pour votre estime et votre soutien.

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

A toutes les femmes courageuses qui luttent contre le cancer du sein, votre courage et votre force sont une source d'inspiration. Je vous envoie mes meilleurs vœux de guérison.

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 THÈSE
PROFESSEUR HANANE RAIS PROFESSEUR
D'ANATOMOPATHOLOGIE :

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse. Permettez-nous, cher Maître, de vous témoigner ici notre profonde gratitude et notre respect. Veuillez accepter cher Maître, nos vifs remerciements pour la présence et la sympathie dont vous avez fait preuve.

A MON MAITRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE
PROFESSEUR HAMID ASMOUKI PROFESSEUR DE
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE

Nous avons eu le grand plaisir et le privilège de travailler sous votre direction, et avons trouvé auprès de vous un conseiller et un guide. Vous nous avez reçus en toute circonstance avec sympathie et bienveillance, nous vous remercions pour tout l'effort et le temps que vous nous avez consacré pour réaliser ce travail. Nous sommes fières de l'expérience que nous avons acquise au sein de votre service. Nous vous remercions aussi pour toutes vos recommandations très pertinentes et vos directives précieuses, sans lesquelles rien n'aurait pu être réalisé.

À notre maître et juge : Pr B. Fakhir.

Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.

A notre maître et juge : Pr M. El fadli

Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de notre jury. Veuillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre plus grande estime et de nos respects les plus sincères.

A mon maître professeur Kawtar Houssaini Iraqi

Il est difficile de trouver les mots pour exprimer pleinement ma gratitude envers vous. Votre guidance, votre expertise et votre bienveillance ont été des piliers essentiels tout au long de l'élaboration de cette thèse. Vous avez su, avec une grande générosité, partager vos vastes connaissances et vos conseils éclairés, ce qui m'a permis de surmonter les obstacles, de clarifier mes idées et d'affiner mes réflexions. Votre accompagnement ne s'est pas limité à la simple construction de ce projet ; il a profondément influencé ma vision du monde scientifique et de la recherche. Je vous dédie cette thèse avec toute ma reconnaissance.

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



LISTE DES ABRÉVIATIONS



LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACR : American College of Radiology

ASCO : American Society of Clinical Oncology

ATCD : Antécédent

BIRADS : BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM

BRCA1 : Breast Cancer gènes 1

BRCA2 : Breast Cancer genes 2

CA 15-3 : Cancer Antigen 15-3

CO : Contraception orale

CRCR : Registre des Cancers de la Région Du Grand Casablanca

CT : chimiothérapie

CTN : chimiothérapie néoadjuvante

CSTN: cancer du sein triple négatif

EV : Emboles vasculaires

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

FISH : Hybridation in situ par fluorescence

HER 2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

HR : Hazard Ratio

IC : Intervalle de confiance

RCR : Registre des Cancers de Rabat

pCR : Réponse Histologique Complète

PD1 : Programmed death 1

PD-L1 : Programmed death-ligand 1

RH : Récepteurs hormonaux

RE : Récepteurs aux œstrogènes

RP : Récepteurs à la progestérone

RTH : Radiothérapie

RPTM : Radiothérapie post mastectomie

TDM TAP : Tomodensitométrie thoraco abdominopelvienne

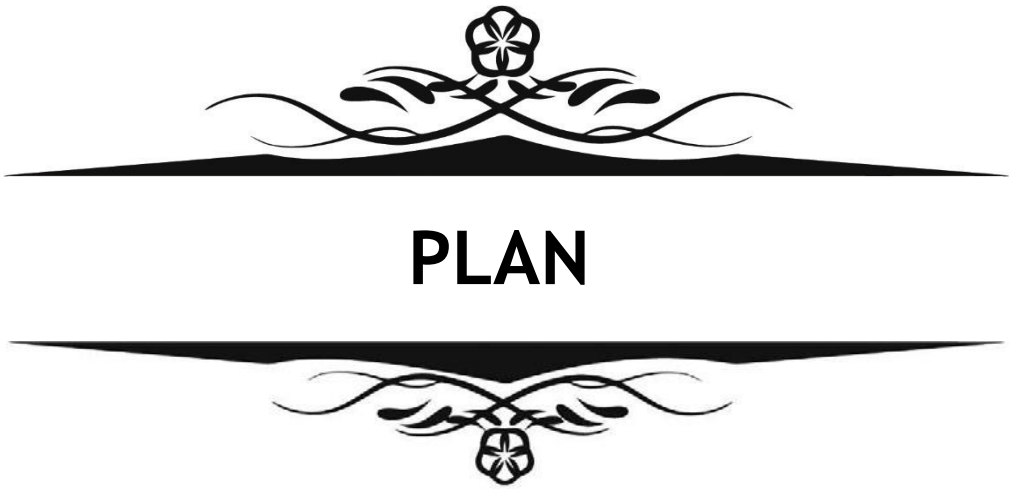
TNBC : Cancer du sein triple négatif

VEGF : Vascular endothelial growth factor

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

SG : survie globale

SSP : survie sans progression



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	4
I. Type d'étude	5
II. Objectifs	5
III. Critères d'inclusion	5
IV. Critères d'exclusion	5
V. Recueil des données	5
VI. Saisie et analyse des données	6
RESULTATS	7
I. <u>NOMBRE DES DOSSIERS</u>	8
1. Nombre des dossiers du cancer du sein	8
2. Nombre des dossiers du cancer du sein triple négatif étudié	9
II. <u>CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES</u>	9
1. Sexe	9
2. Age	9
3. Situation familiale	10
4. Répartition géographique	11
5. Les antécédents personnels et familiaux	13
III. <u>DONNEES DIAGNOSTIQUES</u>	13
1. Délai de consultation	14
2. Circonstances de découverte	14
3. Examen des seins	15
4. Examens paracliniques	16
5. Classification TNM	17
6. Examen anatomopathologique	19
7. Bilan d'extension	24
IV. <u>DONNEES DU TRAITEMENT :</u>	25
1. Loco régional	25
2. Systémique	28
V. <u>L'EVOLUTION :</u>	31
1. Taux de décès	32
2. Taux de récurrence	32
3. Taux de rémission	32
DISCUSSION	33
I. <u>Généralité :</u>	34
a. Incidence de cancer du sein :	34
1. Incidence de cancer du sein	34
2. Incidence de cancer du sein triple négatif	35
b. Rappel sur la classification moléculaire de cancer du sein	36
1. Rappel général sur la classification moléculaire de cancer du sein	36

2. Cancer du sein triple négatif	39
II. <u>Aspect épidémiologique du CSTN :</u>	42
A. Caractéristiques des patientes	42
1. Sexe	42
2. Age	42
3. Origine ethnique	44
4. Parité	45
5. Le statut hormonal	47
6. ATCDs familiaux	48
III. <u>Aspect clinique du CSTN :</u>	49
A. Examen clinique	49
1. Délai de consultation	49
2. Circonstances de découverte	49
3. Examen des seins	50
4. Examen des aires ganglionnaires	52
B. Examen paraclinique	54
C. Examen anatomo-pathologique	55
D. Bilan d'extension	59
E. Localisation métastatique	66
IV. <u>Aspect thérapeutique :</u>	68
A. Généralités :	68
1. Chimiothérapie néoadjuvante :	68
2. Protocoles de la CTN :	70
B. Les Perspectives :	71
1. Immunothérapie :	79
V. <u>Pronostic du cancer du sein triple négatif :</u>	79
CONCLUSION	86
RESUMES	89
ANNEXES	91
BIBLIOGRAPHIE	96
	103



INTRODUCTION



Le cancer du sein représente l'une des principales causes de morbidité et de mortalité chez les femmes à travers le monde. Selon les données les plus récentes du Globocan 2022, le cancer du sein est responsable de plus de 2,3 millions de nouveaux cas annuels, représentant environ 11,7 % de tous les cancers diagnostiqués et près de 24,5 % de ceux affectant la population féminine. Ce type de cancer entraîne chaque année un lourd fardeau, avec des taux de mortalité élevés, notamment dans les pays à faibles moyens de revenus où les ressources pour le dépistage et le traitement sont souvent limitées [1].

Au Maroc, le cancer du sein représente la première localisation des cancers, avec 22,6% de tous les cas recensés entre 2013 et 2017, tous sexes confondus. Chez les femmes, ce type de cancer est particulièrement fréquent, représentant entre 26% et 30% de l'ensemble des cancers féminins [2]. Cependant, peu d'études ont été réalisées pour explorer en détail les différents sous-types de cancer du sein.

Depuis 2000, la classification moléculaire du cancer du sein a permis de distinguer quatre sous-types moléculaires de cancer du sein :

- Luminal A : caractérisé par l'expression des récepteurs hormonaux, et l'absence de surexpression et amplification de l'HER 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)
- Les tumeurs triples négatives [3]

Le cancer du sein triple négatif (CSTN) est un sous-type particulier, caractérisé par l'absence de récepteurs hormonaux aux oestrogènes (RE) et progestérons (RP) et de l'amplification du gène HER2 (Human epidermal Growth factor receptor 2). Il représente environ 10 à 20 % des cancers du sein, il se distingue par sa biologie agressive, une tendance aux rechutes précoces et une survie globale souvent plus courte. Ce sous-type affecte

davantage les femmes plus jeunes et celles d'origine africaine ou afro-américaine, soulignant l'importance de la prise en compte des disparités géographiques et ethniques [4].

Jusqu'à présent, les patientes atteintes de CSTN présentent généralement un pronostic plus défavorable que celles atteintes d'autres sous-types de cancer du sein, en raison de sa biologie intrinsèquement agressive et de sa propension à développer des métastases précoces, notamment au niveau des poumons et du cerveau [5]. En l'absence de récepteurs cibles, les options thérapeutiques sont limitées et reposent principalement sur la chimiothérapie, bien que des avancées en immunothérapie, notamment les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, aient montré un potentiel prometteur dans des essais cliniques récents [6].

Ainsi, le CSTN incarne une entité complexe et hétérogène qui justifie des recherches approfondies, notamment pour explorer des stratégies thérapeutiques nouvelles et plus efficaces. Des efforts pour comprendre les mécanismes moléculaires qui sous-tendent sa biologie unique sont en cours, avec l'espoir de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques et d'améliorer ainsi le pronostic des patientes atteintes de ce sous-type de cancer [7][8].

Notre étude vise à examiner les caractéristiques cliniques, thérapeutiques et pronostiques du cancer du sein triple négatif à travers l'analyse d'une série de cas de TNBC enregistrés dans le service de gynécologie.



MATERIELS ET METHODES

I. Type d'étude :

Nous avons mené une étude rétrospective sur une série de 112 patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif qui ont été prises en charge au service de gynécologie obstétrique du CHU Mohamed VI de Marrakech entre 2018 et 2023.

II. Objectifs :

Le but de ce travail est d'étudier les caractéristiques de ce cancer chez nos patientes, ainsi que de sa prise en charge dans notre service.

III. Critères d'inclusion

Diagnostic de cancer du sein confirmé histologiquement.

Récepteurs hormonaux négatif : RE - et RP -

Pas d'expression immunohistochimique ni d'amplification de l'HER2.

Age plus de 18 ans

IV. Critères d'exclusion

Les dossiers cliniques non exploitables. (Dossiers avec beaucoup d'informations manquantes) ou introuvables.

Les cancers de sein exprimant les récepteurs hormonaux et ou surexprimant l'HER2

V. Recueil des données

Fiche d'exploitation : les données ont été recueillies sur une fiche d'exploitation détaillée (Annexe 1).

Appels téléphoniques : le suivi des patientes a été réalisé par appels téléphoniques pour chaque patiente enregistrée afin de recueillir des informations actualisées sur leur état de santé et d'évaluer les événements cliniques survenus.

Réunion de concertation pluridisciplinaire : toutes les patientes incluses ont bénéficié d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) afin d'élaborer une stratégie thérapeutique personnalisée, impliquant oncologues, chirurgiens, radiothérapeutes, anatomopathologistes et autres spécialistes.

VI. Saisie et analyse des données

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 du cancer du sein :

Entre 2018 et 2023, le service de gynécologie obstétrique du CHU Mohammed VI de Marrakech avait enregistré un total de 878 cas de patientes atteintes de cancer du sein, soit une moyenne de 146 dossiers par an. Parmi elles, 112 patientes atteintes de cancer du sein triple négatif, soit une fréquence de 13% du nombre global du cancer du sein.

2. Nombre des dossiers su cancer du sein étudiés :

Selon nos critères d'inclusion et d'exclusion, 112 dossiers de cancer du sein triple négatif ont été inclus dans notre étude, soit une moyenne de 19 dossiers par an. (Figure 1).

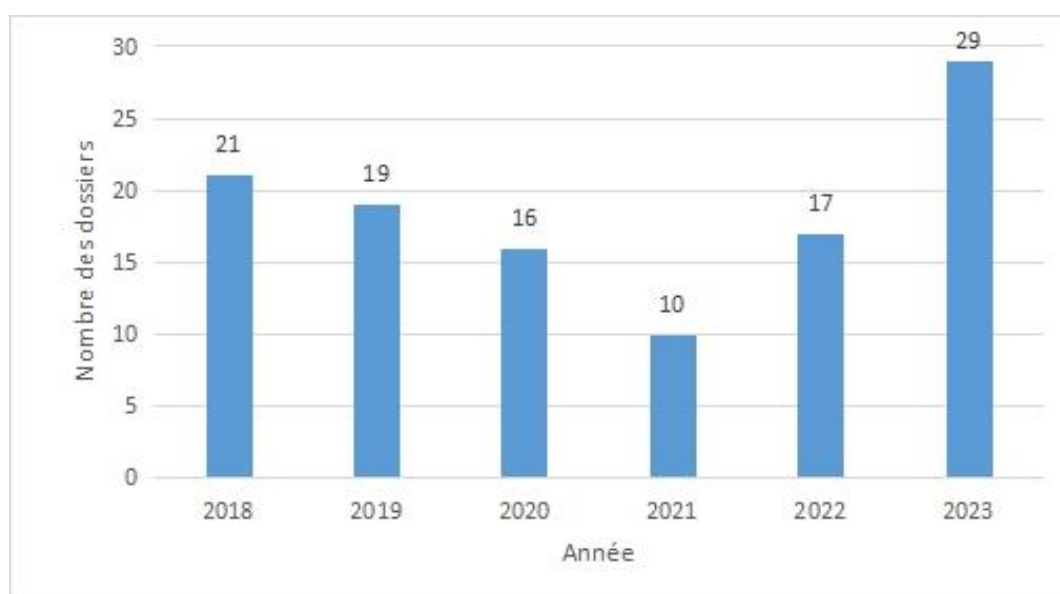


Figure 1 : Nombre des dossiers de cancer du sein triple négatif étudiés par an

II. Caractéristiques épidémiologiques :

1. Sexe :

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

2. Age :

La moyenne d'âge de nos patientes était de 49,3 ans avec des âges extrêmes de 27 ans et de 86 ans.

La tranche d'âge la plus touchée était 46–55 ans. (Tableau I)

Tableau I : Répartition selon la tranche d'âge :

Tranche d'âge	Nombre des patientes	Pourcentage
20–35	6	5.4%
36–45	31	27.7%
46–55	35	31.2%
56–65	30	26.8%
66–75	8	7.1%
76–85	1	0.9%
86–90	1	0.9%
Total	112	100%

3. Situation familiale :

Le nombre de femmes mariées était de 86 (soit 77.5%) et les patientes célibataires étaient au nombre de 16 (soit 14.4%) (Figure 2).

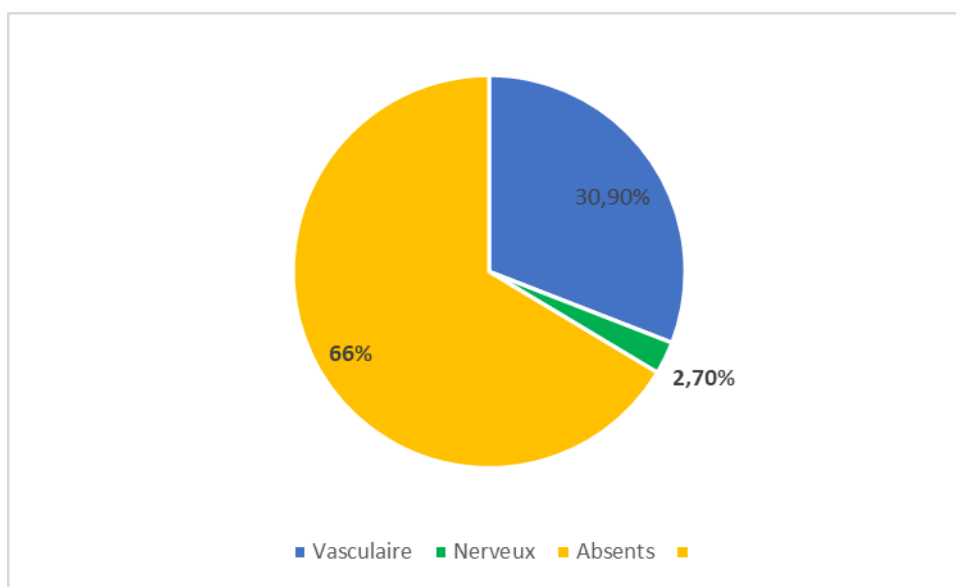


Figure 2 : Répartition des patientes selon le statut familial

4. Répartition Géographique :

Les patientes étaient originaires des différentes régions et villes du Maroc avec une prédominance de la région de Marrakech – Safi estimée de 83% des cas ; 5% étaient de Souss–Massa et 3% étaient de Beni mellal–Khénifra. Chez 07 patientes l’origine géographique n’était pas mentionnée sur les dossiers. (Tableau II)

Tableau II: Répartition géographique

Résidence	Nombre	Pourcentage
Marrakech–Asfi	94	83%
Beni mellal–Khénifra	4	3%
Casablanca–Settat	1	0.8%
Souss–Massa	6	5%
Non précisée	7	6%
Total	112	100%

5. Les antécédents :

5.1 Personnels :

5.1-1 Parité :

La majorité de nos patientes étaient multipares avec un pourcentage de 53 % (59 patientes), alors que les nullipares représentaient 24% (27 patientes) et les paucipares (\leq à 2 enfants) représentaient 23% (26 patientes) des cas étudiés. (Tableau III)

Tableau III : Répartition selon la parité :

Parité	Fréquence	Pourcentage
Multipares	59	53%
Paucipares	26	23%
Nullipares	27	24%
Total	112	100%

5.1-2 Statut hormonal :

Les patientes pré ménopausées représentaient la majorité avec un pourcentage de 64% (72/112) des cas, alors que les patientes post ménopausées représentaient 36 % (40/112) de l'échantillon étudié. (Figure 3).

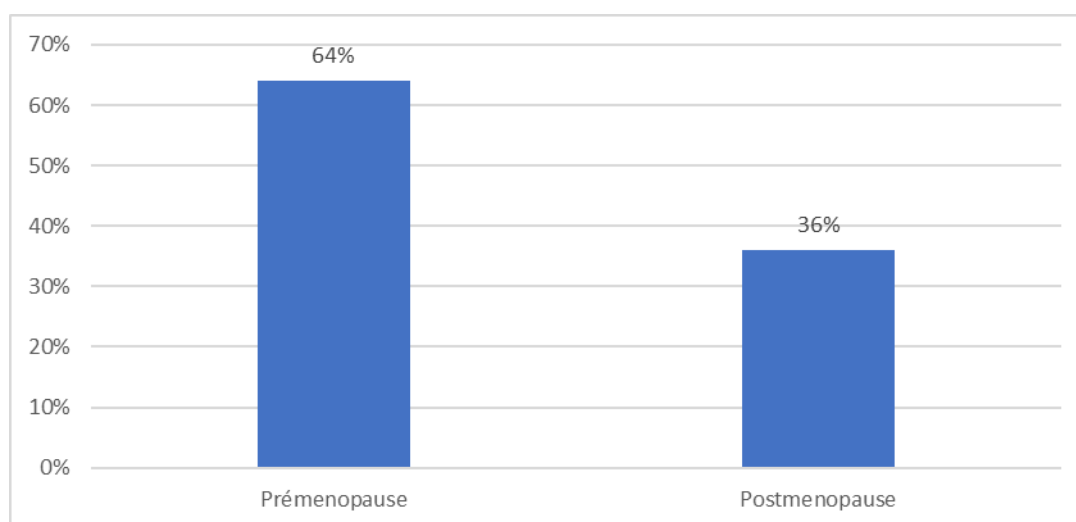


Figure 3 : Distribution selon le statut hormonal :

5.1-3 Médicaux :

Seulement 44 patientes (soit 39.28% 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 30%, 35% et 7% des cas respectivement. Et 2 cas de patientes étaient VIH Positives (Tableau IV).

Tableau IV : répartition des patientes selon les ATCDS médicaux :

ATCDS médicaux	ATCDS médicaux	Pourcentage
Diabète	13	11.6%
HTA	15	13.4%
Cardiopathie	3	2.7%
Dysthyroïdie	7	6.2%
VIH	2	1.8%
Asthme	2	1.8%
Epilepsie	2	1.8%
Aucun ATCD médical identifié	68	60.7%
Total	112	100%

5.1-4 Antécédents personnels de cancer du sein :

21 patientes (soit 19% des cas étudiés) présentaient un antécédent personnel de cancer du sein

5.2 Familiaux :

5.2-1 ATCDS familiaux de cancer :

Un ATCD familial de cancer a été trouvé chez 14 patientes soit 12.5 % des cas étudiés et 11 patientes (soit 10% de l'échantillon étudié) présentaient un ATCD familial de cancer premier degré (mère, sœur, fille).

Chez 3 patientes (soit 2.5% 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 79% des cas (11 patientes) alors que les autres types de cancer représentaient 21% des cas. (Tableau V)

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

Type de cancer	Fréquence	Pourcentage
Sein	10	9%
Sein et ovaire	1	0.8%
Autres	3	2.7%
Aucun ATCD	98	87.5%
Total	112	100%

III. Etude clinique :

1. Délai de consultation :

L’intervalle de diagnostic a été précisé chez 109 patientes. La consultation a eu lieu dans 48.6% avant 3 mois dès la constatation de l’anomalie mammaire (tableau VI). Le délai moyen était de 4.16 mois. Les extrêmes étaient de 02 jours et 4 ans.

Tableau VI : intervalle de diagnostique

Intervalle de diagnostique (mois)	Fréquence	Pourcentage
<3 mois	54	48.2%
Entre 3mois et 6 mois	36	32.1%
Entre 7 mois et 12 mois	15	13.4%
>12 mois	4	3.6%
Non précisé	3	2.7%
Total	112	100%

2. Circonstances de découverte :

Le motif de consultation le plus fréquent était l'autopalpation d'un nodule du sein, observé chez 102 patientes, soit 91 % des cas étudiés. 4 patientes (3,6 %) se sont présentées pour une galactorrhagie, 3 patientes (27 %) pour une adénopathie axillaire, une patiente (0,9 %) pour une mastodynie et une autre (0,9 %) pour une lésion exématiforme. Parmi les patientes de notre étude, une seule a découvert un cancer du sein de manière fortuite.

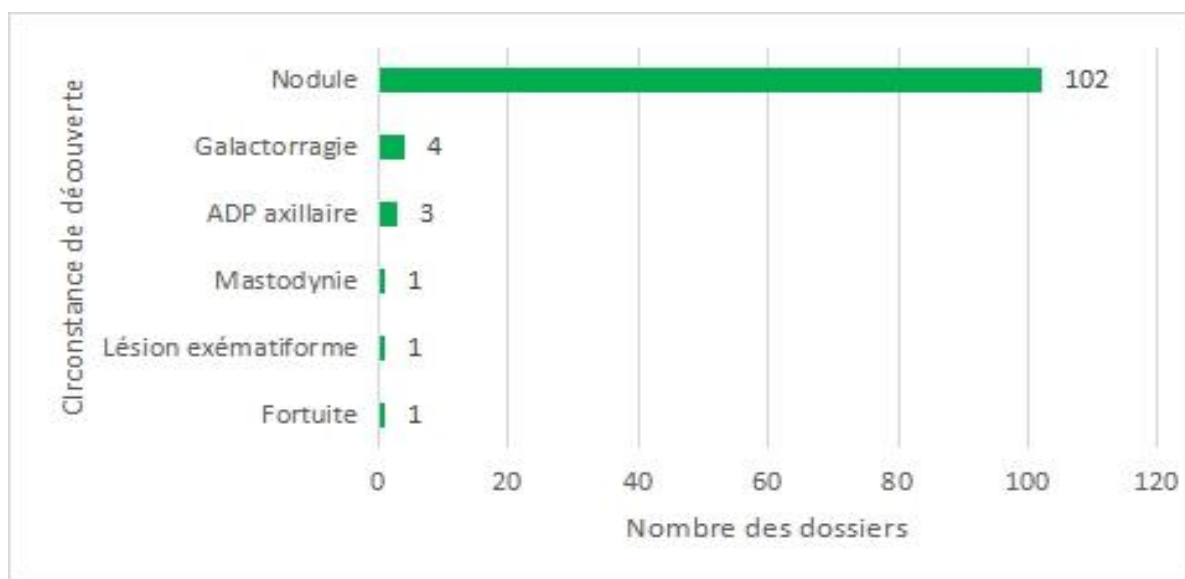


Figure 4 : circonstance de découverte :

3. L'examen des seins :

3.1 L'aspect :

Un aspect de peau d'orange a été observé chez 20 patientes, représentant 17,9 % de l'échantillon étudié. Par ailleurs, un aspect de sein inflammatoire a été retrouvé chez 10 patientes, soit 8,9 % des cas. 4 patientes (3,6 %) présentaient un mamelon rétracté, et 4 autres (3,6 %) avaient un écoulement mammelonnaire. Pour les 73 % restants, aucune modification du revêtement cutané ni de l'aspect du mamelon n'a été signalée dans les dossiers. La maladie de Paget était présente chez une seule patiente dans notre série de cas.

3.2 Latéralité :

Le côté gauche était le plus atteint dans notre série avec un pourcentage de 50% des cas (56 patientes). La lésion était bilatérale dans 2 % des cas (2 patientes) et la localisation droite était trouvée chez 54 patientes soit 48% des cas. (Figure 5).

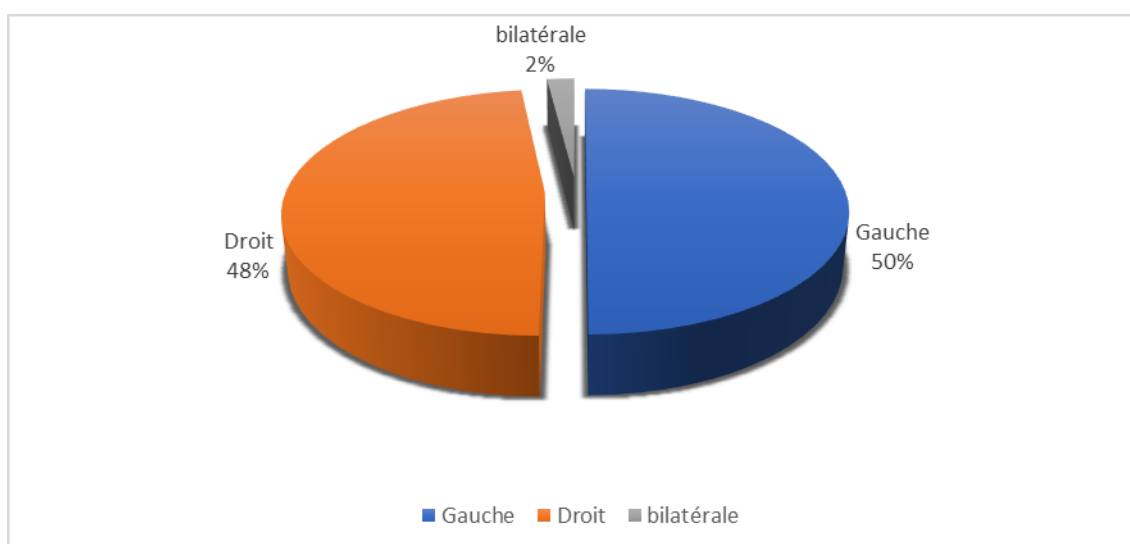


Figure 5 : Répartition selon la latéralité de la lésion

3.3 Siège :

Une nette prédominance du quadrant supérieur a été notée avec un pourcentage de 77% des cas, le quadrant supéro externe (QSE) représentait 57% des cas, et le quadrant supéro interne (QSI) représentait 20%. Le quadrant inférieur représentait 23% de l'échantillon étudié. (Tableau VII).

Tableau VII : Répartition selon le siège :

Localisation	Fréquence	Pourcentage
QSE	64	57%
QSI	23	20%
QIE	21	19%
QII	4	4%
Total	112	100%

4. Examens paracliniques :

6.1 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 70 patientes (63%) ; et ACR 4 chez 35 patientes (31%). Alors que chez 7 patientes (6%) elle a été classée ACR 3.

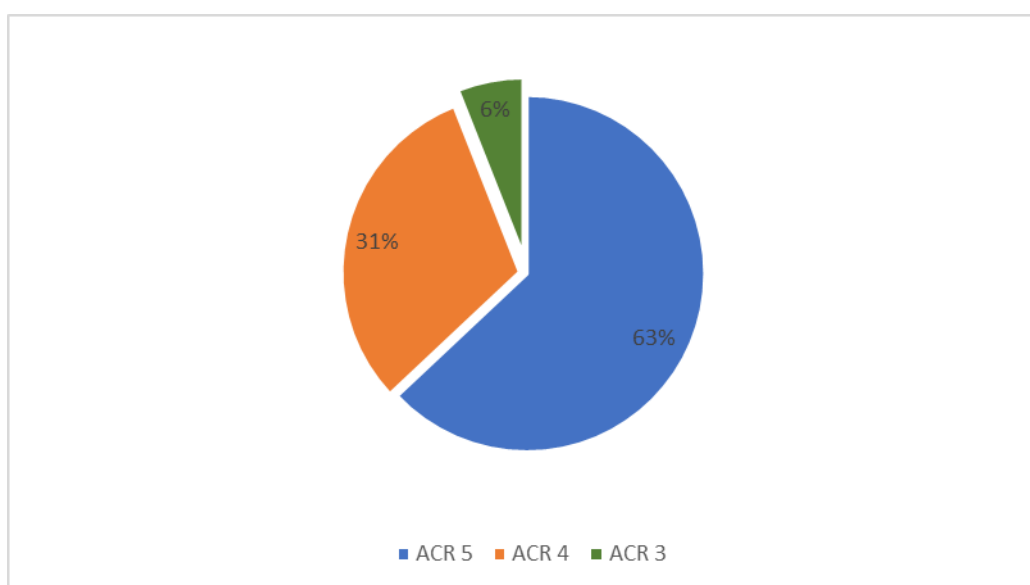


Figure 6 : Répartition selon la classification ACR :

6.2 Biopsie mammaire :

Toutes les patientes ont bénéficié d'une biopsie pour confirmation histologique, le tableau VIII ; résume les différents types des biopsies effectuées.

Tableau VIII : les différents types des biopsies effectuées.

Type de biopsie	Fréquence	Pourcentage
Percutanée	84	75%
Extemporane	7	6%
Biopsie exérèse	16	14%
Ganglionnaire	5	5%
Total	112	100%

5. Classification TNM :

5.1 Stade T :

A la lumière de l'examen clinique, la classification cTNM a été établie en se basant sur la classification TNM 8^{ème} édition 2017 (Annexe 2). Le stade cT2 était le plus fréquent dans 54% des cas, avec une taille moyenne de 38 mm, la taille minimale retrouvée était de 5mm et la maximale était de 10 cm. (Tableau IX et Figure 7).

Tableau IX: Répartition des patientes selon le « T » de la classification TNM

Taille tumorale clinique	Nombre	Pourcentage
c T0	10	9%
c T1	13	11%
c T2	60	54%
c T3	20	18%
c T4	9	8%
Total	112	100%

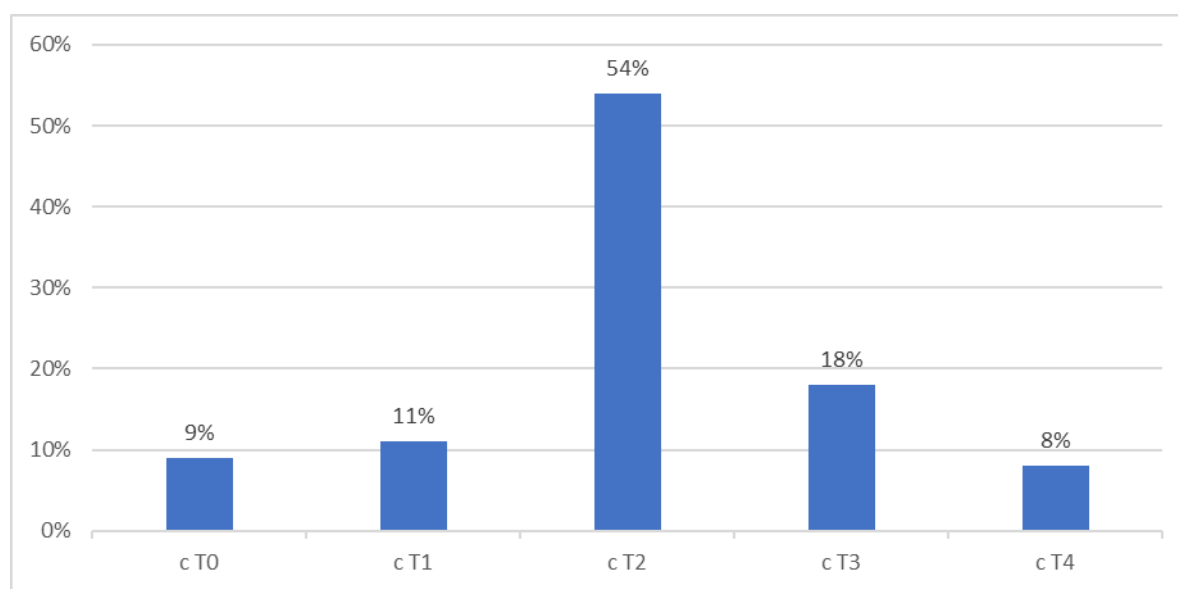


Figure 7 : Répartition des patientes selon le « T » de la classification TNM

5.2 Adénopathies N :

L'étude clinique de l'atteinte ganglionnaire a permis d'objectiver que les formes N0 étaient de loin les plus fréquentes avec un taux de 65% (Tableau X et Figure8).

Tableau X : Répartition des patientes selon le « N » de la classification TNM

Envahissement ganglionnaire	Nombre	Pourcentage
c N0	73	65%
c N+	39	35%
Total	112	100%

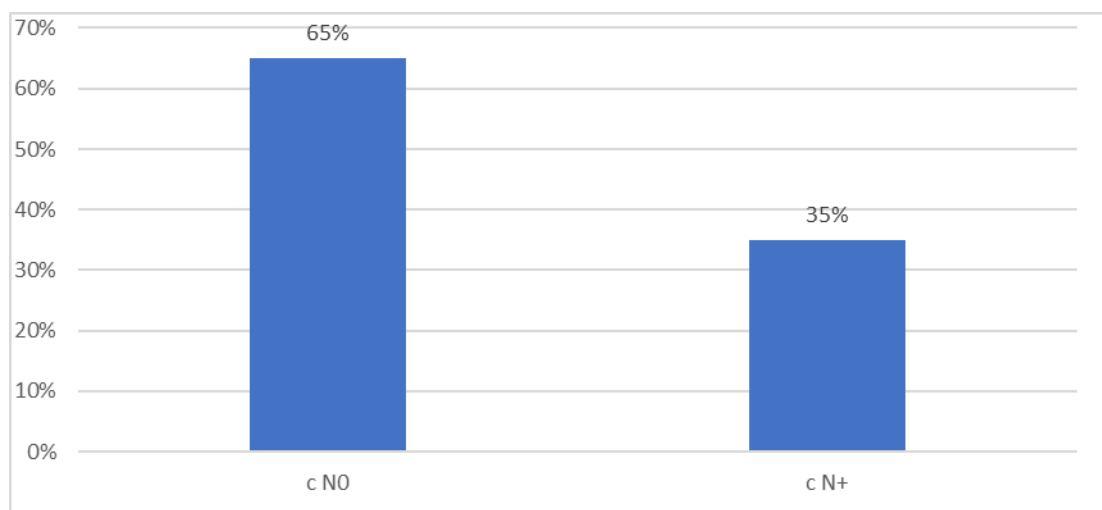


Figure 8 : Répartition des patientes selon le «N» de la classification TNM

5.3 Métastases M :

Sur l'ensemble des patientes étudiées, 10% (11/112) présentaient des métastases. (Tableau XI et Figure 9).

Tableau XI : Répartition des patientes selon le «M» de la classification TNM

Métastases à distance	Nombre	Pourcentage
c M0	87	78%
c M+	11	10%
c Mx	14	12%
Total	112	100%

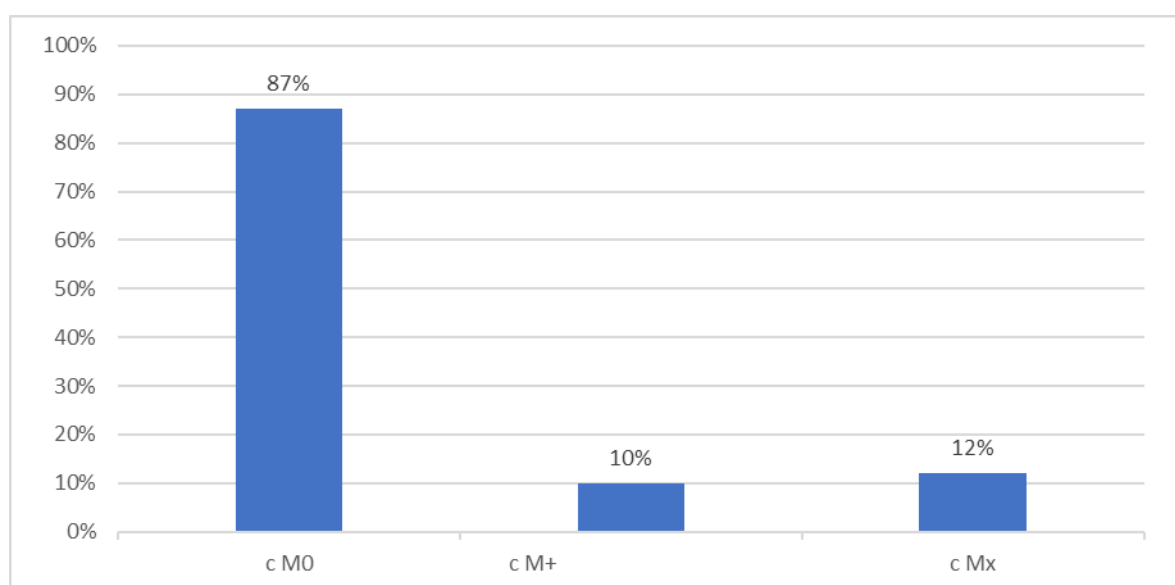


Figure 9 : Répartition des patientes selon le «M» de la classification TNM

6. Examen anatomopathologique :

6.1 Types histologiques :

Le carcinome canalaire infiltrant était le type anatomopathologique le plus fréquent, avec un pourcentage de 94% des cas étudiés (Figure 7). Le carcinome lobulaire et le carcinome médullaire ont été trouvés dans 2.6 % et 1.7% des cas respectivement. (Tableau XII.)

Tableau XII : Les différents types histologiques

Type histologique	Fréquence :	Pourcentage
Carcinome canalaire infiltrant	105	94%
Carcinome lobulaire infiltrant	3	2.6%
Carcinome médullaire	2	1.7%
Cribriforme	1	0.9%
Carcinome épidermoïde	1	0.9%
Total	112	100%

6.2 Grading SBR :

Le grade histopronostic de SCARFF et BLOOM RICHARDSON n'est précisé que chez 106 de nos patientes.

40 patientes sont classées grade III soit 37.7% des cas, 66 sont classées grade II soit 62.3%.

La répartition des patientes en fonction du grading SBR est exposée dans le tableau XIII

Tableau XIII : Répartition selon le grading SBR.

Grade SBR	Nombre de cas (n=106)	Pourcentage
Grade 1	0	0%
Grade 2	66	59%
Grade 3	40	35.7%
Non précisé	6	5.3%
Total	112	100%

6.3 Les embolies tumorales :

Dans notre série, les embolies vasculaires étaient présentes dans 30.9% des cas et les embolies nerveuses dans 2.7% et dans 66.4% étaient absentes (figure 9).

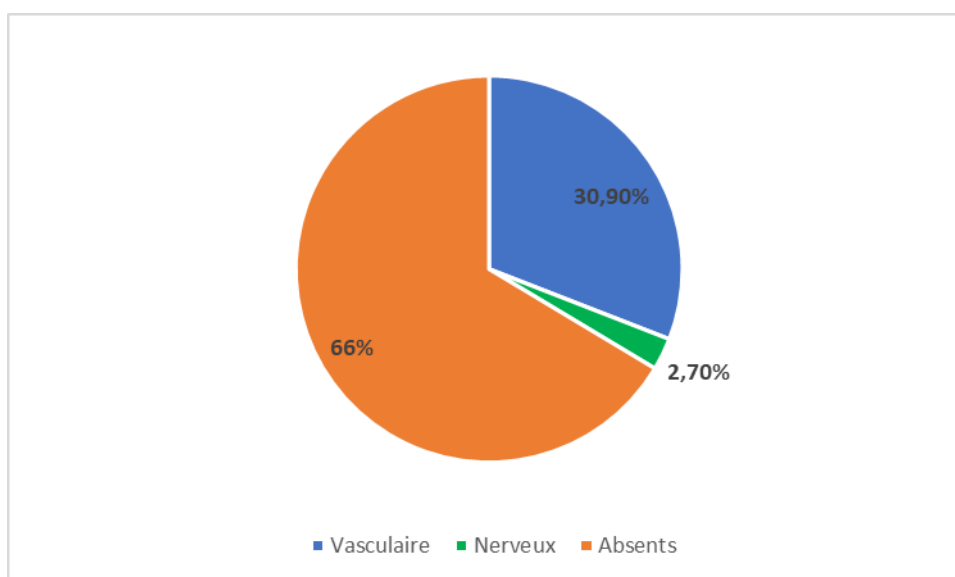


Figure 10 : répartition selon la présence ou absence d'embolies vasculaires

6.4 Envahissement ganglionnaire :

Le nombre de ganglions prélevés était supérieur à 10 ganglions par prélèvement chez 56 patientes soit un taux de 50% (tableau XIV).

Tableau XIV : Répartition selon le nombre de ganglions prélevés :

Nombre de ganglions prélevés	Effectif	Pourcentage
<10	31	27.7%
>10	56	50%
Non précisé	25	22.3%
Total	112	100%

Chez les patientes ayant subi un curage ganglionnaire, 33 patientes ont présenté un envahissement ganglionnaire soit un taux de 29.5% versus 54 patientes qui avaient un curage ganglionnaire négatif ce qui correspond à 48.2% des cas. Il n'a pas été précisé chez 25 patientes soit 22.3% des cas (Tableau XV ; Figure 11).

Tableau XV : Répartition selon l'envahissement ganglionnaire

Envahissement ganglionnaire	Effectif	Pourcentage
N0	54	48.2%
N+	33	29.5%
Non précisé	25	22.3%
Total	112	100%

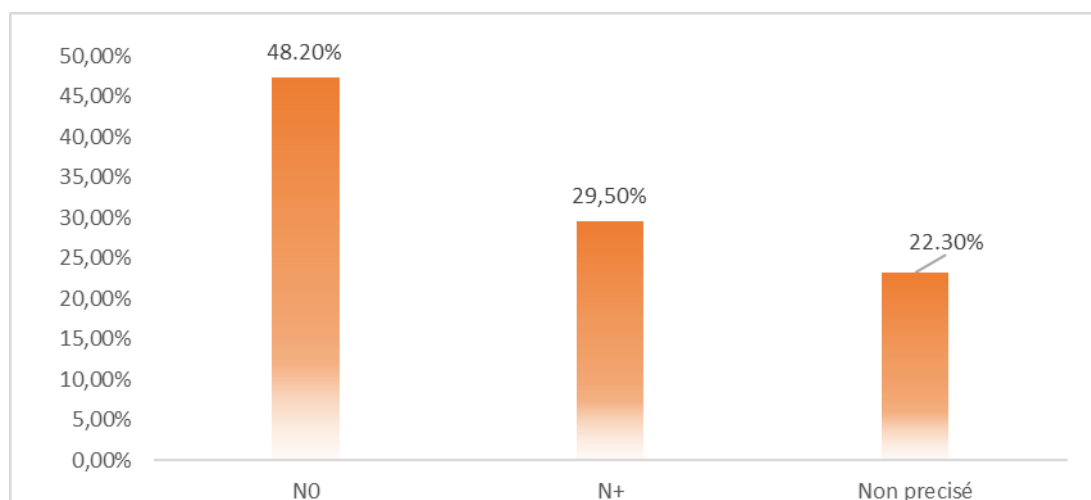


Figure 11 : Répartition des patientes selon l'envahissement ganglionnaire

6.5 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 91 patientes (81%), ou 1+ ce qui était le cas chez 17 patientes (15%). Le test d'hybridation in situ par fluorescence (FISH) était nécessaire chez 4 patientes (4%) chez qui un Score 2+ a été retrouvé par IHC. (Figure 12)

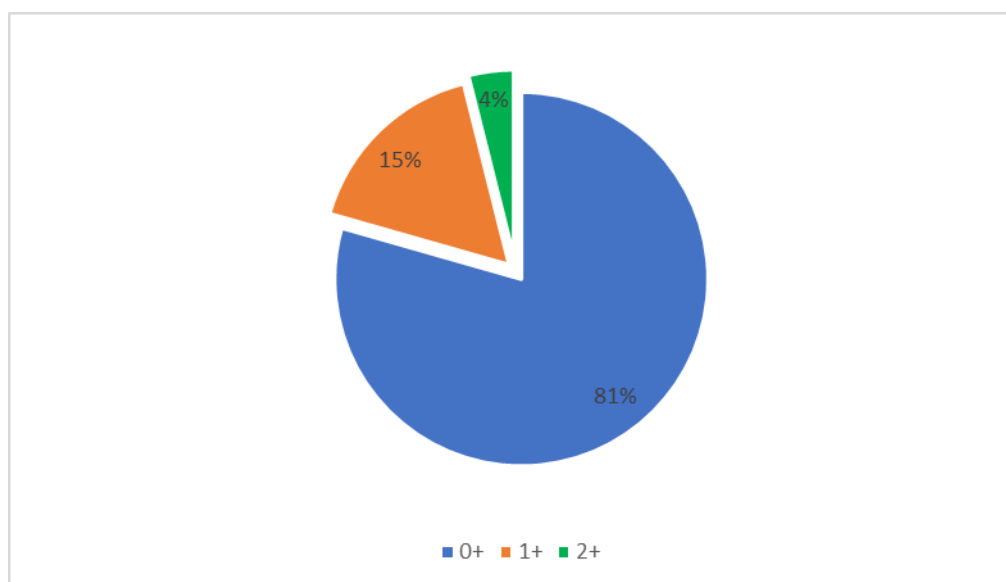


Figure 12 : Répartition selon le statut HER2

6.6 Ki 67 :

Le Ki67 a été étudié chez toutes les patientes, avec une nette prédominance des valeurs de > 50% retrouvées chez 55 patientes soit 49.1% de l'échantillon étudié. (Tableau).

Tableau XV: Répartition du KI67

Ki 67	Nombre	Pourcentage
<20%	13	11.6%
20-50%	44	39.3%
>50%	55	49.1%
Total	112	100%

7. Bilan d'extension :

7.1 Examens radiologiques :

a. TDM TAP :

Toutes les patientes (100%) ont bénéficié d'une TDM TAP :

Chez 8 patientes (7 %des cas) TDM TAP a montré des métastases hépatiques.

Chez 6 patientes (5.4% des cas) la TDM TAP a objectivé des métastases pulmonaires.

Chez 3 patientes (2.7% des cas) TDM TAP a objectivé la présence des métastases hépatiques et pulmonaires.

Chez 12 patientes (10.7% des cas) une atteinte osseuse secondaire suspecte à la TDM TAP.

Pour le reste des patientes (74.2% des cas) aucune anomalie secondaire n'a été rapportée par la TDM TAP.

b. Scintigraphie osseuse :

La scintigraphie osseuse a été réalisée chez 54 patientes et a objectivé une atteinte osseuse secondaire chez 7 patientes soit 6,3% des cas étudiés.

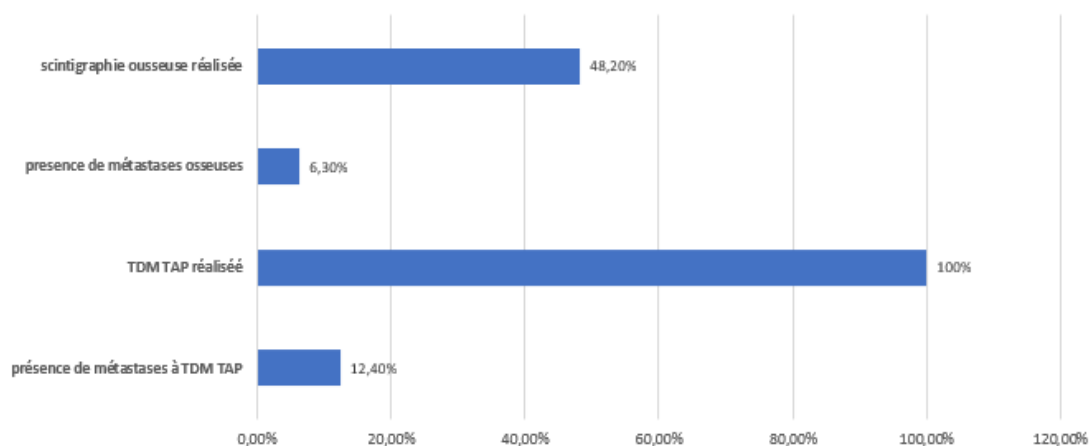


Figure 13 : Imagerie et Détection des Métastases chez les Patientes.

IV. DONNEES DU TRAITEMENT :

1. Loco régional

1.1 Chirurgie :

a. Chirurgie radicale :

Le traitement par chirurgie radicale type patey ou mastectomie a été réalisé chez 76 patientes soit 67.9 % des cas.

Il s'agissait d'une chirurgie d'emblée dans 13 des cas (soit 11.6%) et d'une chirurgie après chimiothérapie néo adjuvante dans 63 (soit 56.2%) du total des patientes opérées

b. Chirurgie conservatrice :

On a eu recours à la chirurgie conservatrice chez 36 patientes soit 32.1% des cas

Il s'agissait d'une chirurgie d'emblée dans 12 des cas (soit 10.7%) et d'une chirurgie après chimiothérapie néo adjuvante dans 24 (soit 21.4%) du total des patientes opérées.

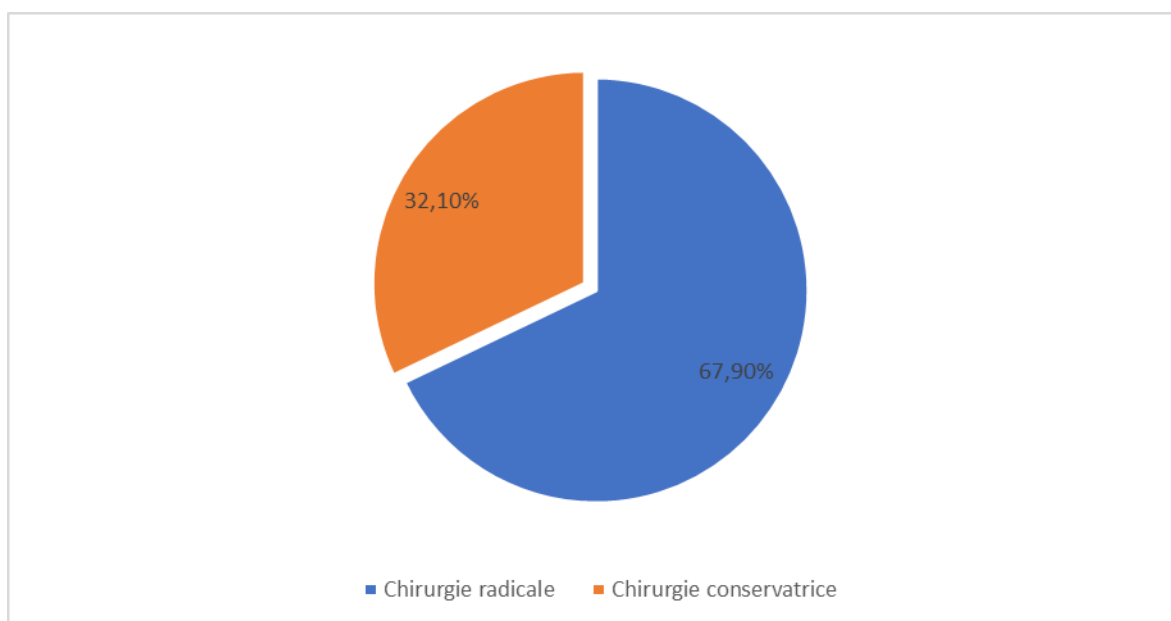


Figure 14 : la représentation des cas selon le type de chirurgie réalisée

Tableau XVI: Répartition selon les modalités thérapeutiques :

		Effectif	Pourcentage
Chirurgie radicale	D'emblée	13	11.6%
	Après chimiothérapie néo adjuvante	63	56.2%
Chirurgie conservatrice	D'emblée	12	10.7%
	Après chimiothérapie néo adjuvante	24	21.4%
Total		112	100%

c. La taille tumorale à l'examen anatomopathologique :

A la lumière du compte rendu anatomopathologique, le stade pT1 était le plus fréquent dans 30% des cas (Tableau XVII et Figure 15).

Tableau XVII : répartition des patientes selon le «T» de la classification pTNM

Taille tumorale	Nombre	Pourcentage
P T0	24	21%
P T1	34	30%
P T2	18	16%
P T3	8	7%
P T4	7	6%
Non précisé	21	19%
Total	112	100%

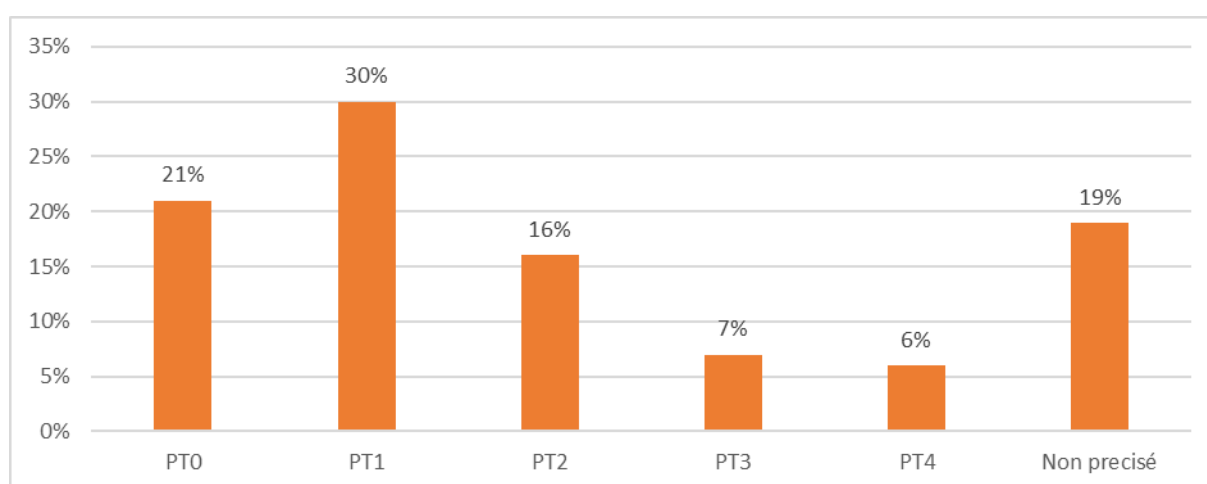


Figure 15: répartition des patientes selon le «T» de la classification pTNM

d. Chirurgie axillaire :

Le curage ganglionnaire axillaire a été réalisé chez 108 patientes soit 96.4%. 4 patientes ont bénéficié de la technique du ganglion sentinelle.

1.2 Radiothérapie :

74 patientes (soit 66%) ont bénéficié d'une radiothérapie. Il s'agissait d'une radiothérapie adjuvante dans 70 cas (soit 62.5%) et d'une radio-chimiothérapie concomitante dans 4 cas (soit 3.5%) et 38 patientes, soit 34 %, n'ont pas reçu de radiothérapie.

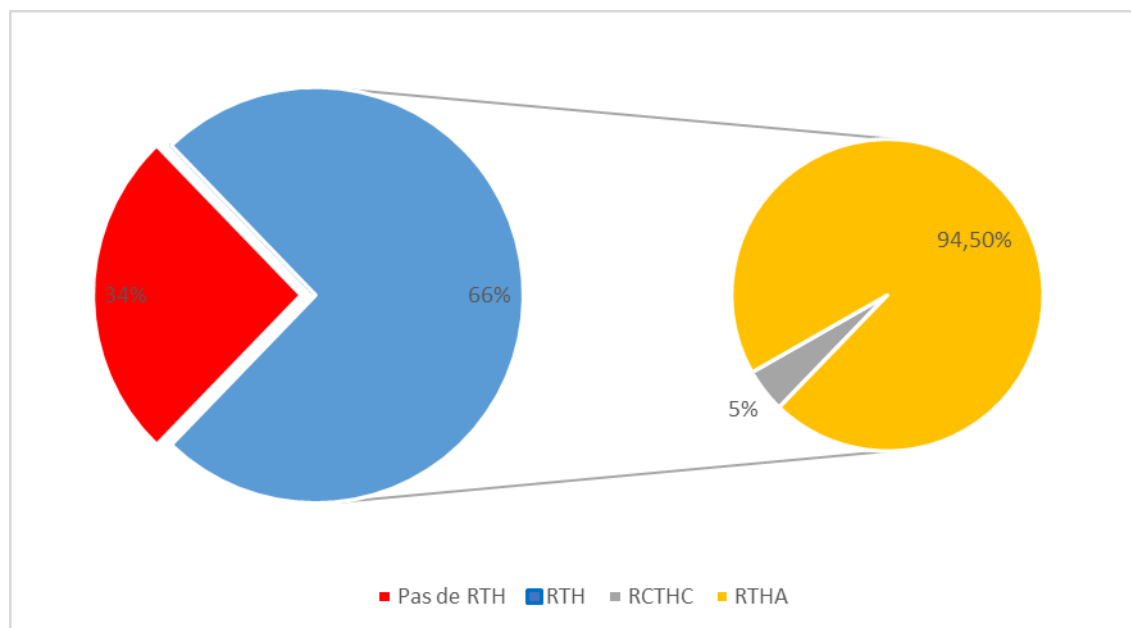


Figure 16 : répartition en fonction de la réalisation ou non de la radiothérapie

2. Traitement systémique :

2.1 Chimiothérapie :

87 patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie néo adjuvante soit 77.7% des cas étudiés et 25 patientes soit 22.3% des cas étudiés ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante après un traitement chirurgical. Figure : répartition selon les modalités du traitement par chimiothérapie.

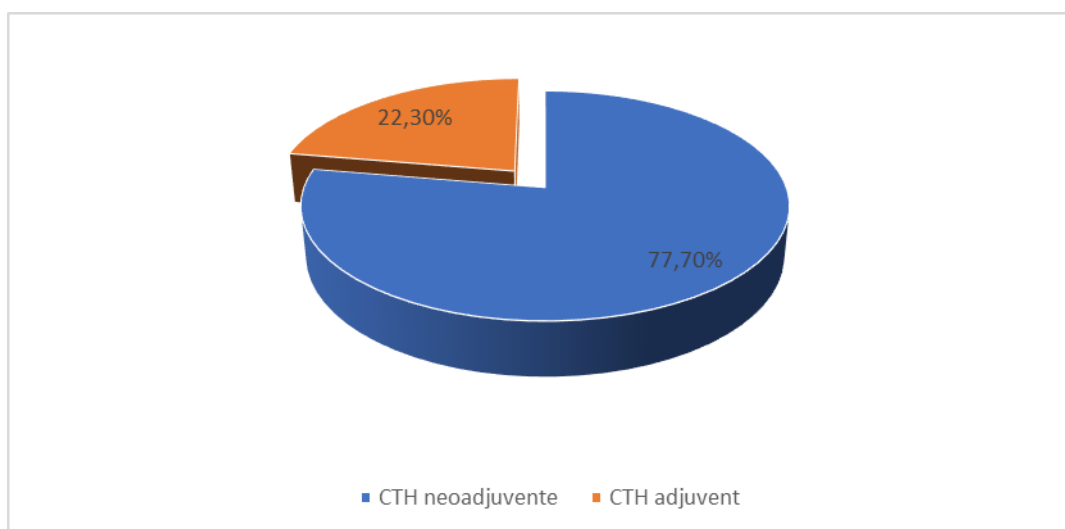


Figure 17 : répartition des patientes selon les modalités du traitement par CTH

2.2 Taille tumorale clinique après la chimiothérapie néoadjuvante :

A la lumière de l'examen clinique et paraclinique, le stade yT0 était le plus fréquent dans 33,3% des cas.

Tableau XVIII : Répartition des patientes selon la taille tumorale après CTN :

Taille tumorale après CTN	Nombre	Pourcentage
y T0	29	33,3%
Y T1	22	25,3%
Y T2	21	24,1%
YT3	8	9,2%
Y T4	7	8,1%
Total	87	100%

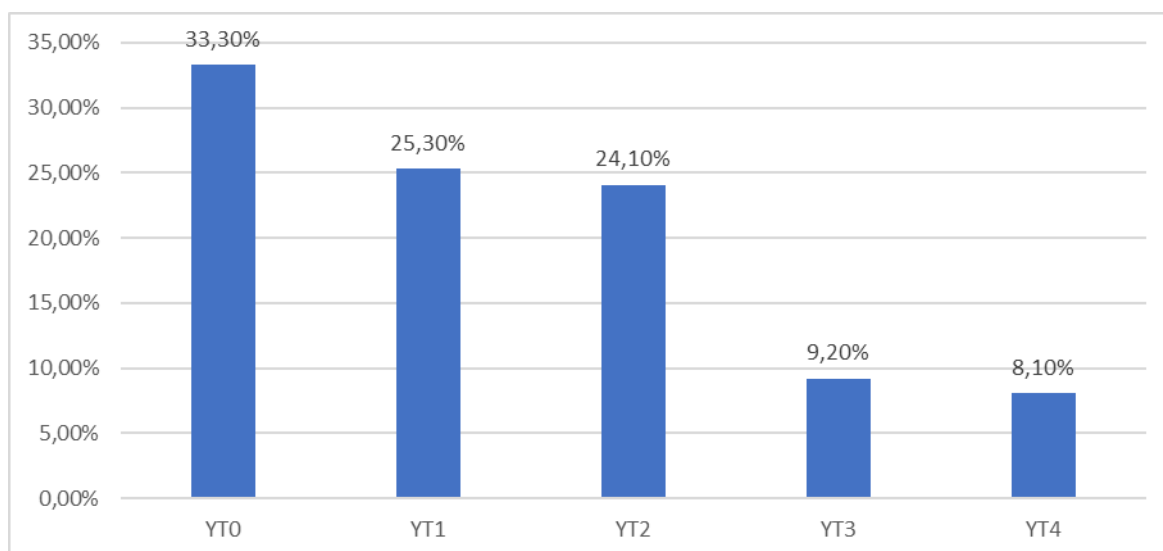


Figure 18 : Répartition des patientes selon la taille tumorale après CTN :

Le taux de pCR :

On a procédé à estimer le taux de pCR à travers les données de l'examen clinique et paraclinique après CTN chez nos patientes. On a trouvé que 29 patientes ont obtenu une réponse pathologique complète parmi 87 patientes, soit un taux moyen de pCR de 33,3%.

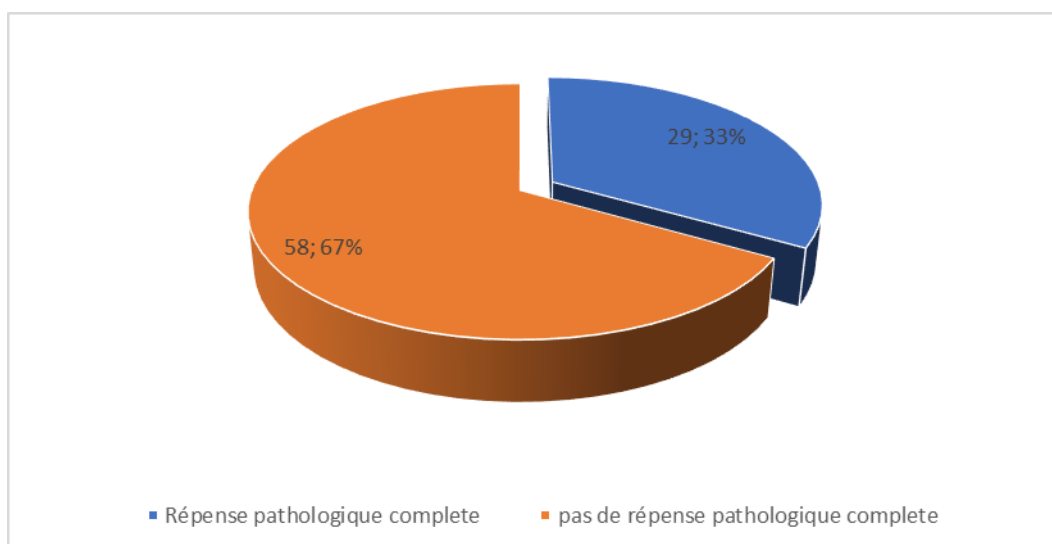


Figure 19 : Répartition des patientes post CTN selon la pCR

2.3 Envahissement ganglionnaire après chimiothérapie :

L'étude clinique et paraclinique de l'atteinte ganglionnaire après chimiothérapie néoadjuvante a permis d'objectiver que les formes yN0 étaient de loin les plus fréquentes avec un taux de 67%.

Tableau XIX : répartition des patientes selon le «N» de la classification yTNM

Envahissement ganglionnaire après CTN	Nombre	Pourcentage
Y N0	58	67%
Y N+	29	33%
Total	87	100%

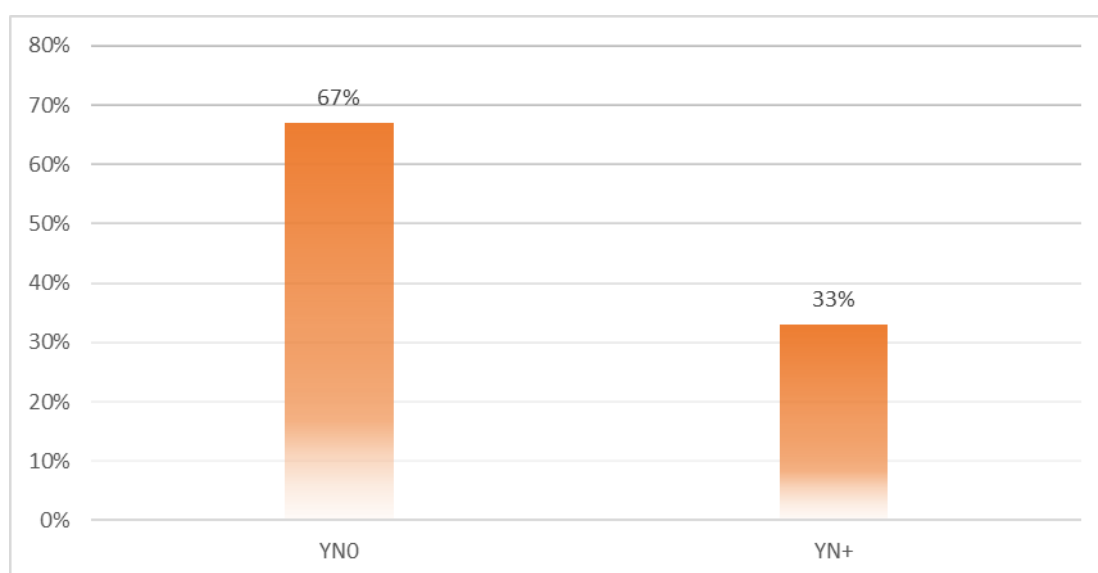


Figure 20 : répartition des patientes selon le «N» de la classification yTNM

V. L'évolution :

Parmi 112 cas étudié 79 soit 70.5% patientes étaient joignable et 33 soit 29.5% sont non joignables

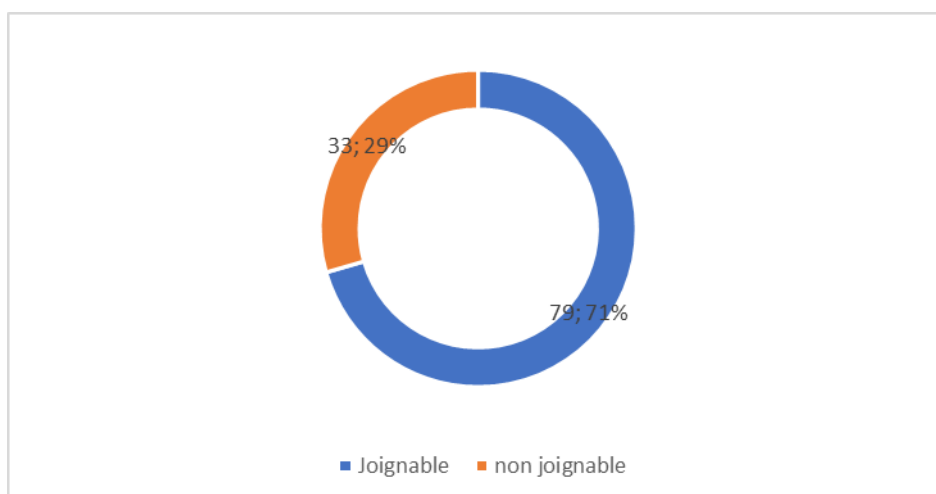


Figure 21 : taux des patientes joignables

3.1 Taux de décès et de récurrence :

Parmi 79 patientes joignables ; 19 Patientes ont été décédées soit 24% des cas.

Une récurrence a été observée chez 23 patientes soit 29% des cas.

3.2 Taux de recul :

Le taux de recul moyen calculé est de 46 mois.

3.3 Taux de rémission :

Parmi 79 patientes 37 patientes ont eu une rémission soit 47% des cas.

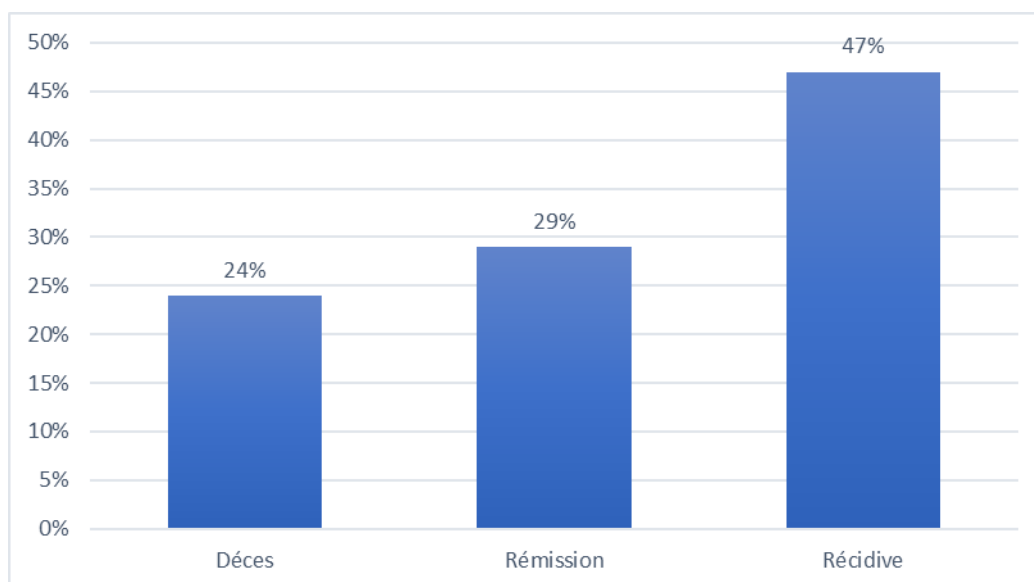


Figure 22 : Répartition des patientes selon l'évolution



DISCUSSION



I. Généralités :

A- Incidence de cancer du sein :

1. Incidence de cancer du sein :

Le cancer du sein représente la localisation de cancer la plus fréquente chez la femme [9]

Selon le global cancer observatory, Le cancer du sein occupe le 2ème rang des cancers dans le monde, Les estimations les plus récentes concernant l'incidence imputable au cancer du sein font état de 2 296 840 nouveau cas et 666 103 décès par an pour l'année 2022, avec une incidence plus élevée enregistrée en Asie, Europe et Amérique du nord et faible incidence documentée dans les pays en voie de développement [10]

L'incidence du cancer du sein est en hausse alarmante à l'échelle mondial en passant de 641 000 cas en 1980 à plus de 1,6 million en 2010 [11]

D'ici 2030, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein dans le monde devrait atteindre 3,2 millions cas par an [12]

En France, ce cancer constitue la localisation la plus fréquente de cancer chez les femmes avec 61 214 cas enregistré en 2023 et (+0,3 % d'évolution du taux d'incidence entre 2010 et 2023) [13]

Au Maroc, les tumeurs du sein représentent 19.2% de l'ensemble des cas de cancer diagnostiqués chez les deux sexes et 35.8% des cas du cancer chez les femmes, il occupe le premier rang suivi par le cancer du poumon 12.3% et le cancer colorectal 7.8 % La quasi-totalité des patients atteints était de sexe féminin avec une proportion de 99,1%. Le sexe masculin représentait moins de 1% des cas enregistrés [14]

2. Incidence du cancer du sein triple négatif :

Les cancers du sein triple négatif (CSTN) sont un sous type qui représente 15 à 20 % de l'ensemble des tumeurs mammaires [15] ce pourcentage dépend du seuil de positivité des récepteurs hormonaux et de la technique de détection de HER-2 [16]

Selon l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et College of American Pathologists une expression de 1% des RH par IHC permettra de classer la tumeur RH positif [12]

Dans notre série la prévalence du CSTN est de 13% (112/878) rejoint les chiffres rapportés dans d'autres séries nationales et internationales publiées :

Au Maroc, d'après la série DERKKAOUI et AL [17] la fréquence du TNBC représente 17.6 % (2010–2015), un taux de 17 % dans la série de IBRAHIM KHALIL et AL (2013 et 2014) [18], Un taux de 17.5 % a été rapporté dans la série AKESBI et AL (2007–2010) [19], bien qu'un taux de 16.5% a été trouvé dans la série RAIS et AL (2007–2008) [20].

En Algérie, la série de ACHOURI et AL a inclus 19.88% de TNBC (232/1167) dans l'étude des années (2019–2020–2021) [21]

En Tunisie, l'étude de Ben Hammouda et al (2018–2020) a trouvé que la prévalence de TNBC était de 5,62% (56/996) [22]

A Dakar, l'incidence était plus élevée avec un taux de 33.8 % selon la série de GUEYS et AL entre 2009 et 2012 [23]

Aux états unis, HOWARD .F.M et al dans une étude entre 2012 et 2016 a trouvé 12% de TNBC [24]

B- Rappel sur la classification moléculaire de cancer du sein :

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

Les tumeurs du sein se caractérisent par une grande hétérogénéité sur la plan clinique, morphologique et biologique ,même si certaines tumeurs sont du même phénotype , ils peuvent avoir des caractéristiques biologiques différentes et peuvent répondre différemment aux traitements .[25] d'où l'intérêt d'identifier les sous-classes moléculaires de ces tumeurs afin de déterminer les sous-groupes les plus agressifs et l'adaptation thérapeutique qui en découle.

L'une des classifications les plus simples basée sur les propriétés intrinsèques tumorales des cancers du sein, permet de distinguer deux grandes catégories :

- Les tumeurs qui expriment le récepteur des œstrogènes (RE) (tumeurs dites luminales ou RE+)
- Les tumeurs qui ne l'expriment pas (tumeurs RE-), qui correspondent à des entités bien distinctes en terme de biologie tumorale , d'évolution clinique et de réponse au traitement [26]

Ce modèle binaire simpliste n'est cependant pas à même de refléter la complexité des cancers du sein, chaque sous-groupe (RE+/RE-) étant très hétérogène , C'est dans ce contexte qu'est apparue la nécessité d'une caractérisation précise des altérations moléculaires des cancers du sein[26]

Au début des années 2000 les travaux de Sorlie et al [27] ont montré que les cancers du sein pouvaient être classés en sous-groupes moléculaires définis par leur profil d'expression génique , En appliquant une technique d'analyse par clustering hiérarchique non supervisé de 65 échantillons issus de 42 patientes (dont 38 cas de cancer infiltrant du sein) à l'aide d'une liste de gènes intrinsèques (une liste de 496 gènes qui varient plus entre les

tumeurs issues de différents patients qu'entre des paires d'échantillons de la même tumeur), ils ont ainsi décrit pour la première fois 4 sous-types moléculaires de cancer du sein :

- **Le sous-groupe luminal**, caractérisé par l'expression du RE et de gènes associés à la voie du RE
- **Le groupe HER2-like**, caractérisé par la surexpression et l'amplification du gène HER2 sur le chromosome 17q12
- **Les tumeurs basal-like**, qui n'expriment ni les récepteurs hormonaux (RE-/RP-), ni HER2, mais expriment un certain nombre de gènes des cellules basales de l'épithélium
- **Un groupe 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.

En 2011 Le groupe d'experts de la 12eme Conférence internationale sur le cancer du sein de Saint-Gall [28] a adopté une nouvelle approche de la classification des patientes à des fins thérapeutiques, basée sur la reconnaissance des sous-types biologiques intrinsèques dans le spectre du cancer du sein.

À des fins pratiques, ces sous-types peuvent être approximés à l'aide de critères clinico-pathologiques plutôt que de critères d'expression génique. En général, les recommandations de traitement systémique suivent la classification des sous-types.

Actuellement , en se base sur les critères histologiques et immunohistochimiques classiques de Sorlie et Pérou (tableau N°) pour définir le sous type moléculaire , la biologie moléculaire n'est demandée que devant des cas douteux ou le diagnostic moléculaire précis pourrait changer l'attitude thérapeutique [29]

Cancer du sein triple négatif : Expérience du service de gynécologie obstétrique du CHU Mohammed VI de Marrakech

Profil moléculaire	Définition clinico-pathologique	Notes
Luminal A	« Luminal A » RO+ et/ou RP+ HER2- Ki-67 bas (< 14 %) ^a	Ce seuil pour le Ki-67 a été établi par comparaison avec le profil moléculaire selon le test génomique PAM50. Le contrôle qualité local de l'immunomarquage du Ki-67 est important
Luminal B ^b	« Luminal B (HER2-) » RO+ et/ou RP+ HER2- Ki-67 élevé « Luminal B (HER2+) » RO+ et/ou RP+ HER2 surexprimé ou amplifié Ki-67 bas ou élevé	Les gènes marqueurs d'un haut niveau de prolifération sont des marqueurs de pronostic défavorable dans de nombreuses études génétiques. Si une mesure fiable du Ki-67 n'est pas disponible, une évaluation alternative de la prolifération telle que le grade peut être utilisée pour distinguer les tumeurs « luminal A » et « luminal B (HER2-) » Une hormonothérapie et une thérapie anti-HER2 peuvent être indiquées
Surexpression Erb-B2	« HER2+ (non luminal) » HER2 surexprimé ou amplifié RO- et RP-	
Basal-like	« Triple négatif (canaulaire) » RO- et RP- HER2-	Il y a une concordance d'environ 80 % entre les profils « triples négatifs » et le profil moléculaire « basal-like ». Les tumeurs « triple négatives » incluent également des types histologiques particuliers tels que les cancers médullaires, les carcinomes adénoïdes kystiques qui présentent un risque faible de récurrence métastatique. L'immunomarquage des cytokératine basale a montré son intérêt pour distinguer les vraies tumeurs « basal-like », mais elle n'est pas considérée comme suffisamment reproductible pour une utilisation en pratique courante

RO : récepteur des oestrogènes ; RP : récepteur de la progestérone ; HER2 : *human epidermal growth factor receptor-2*, récepteur du facteur de croissance épidermique humain ; Ki-67 : indice de prolifération.
^a Ce seuil est établi par comparaison avec les données génétiques, comme un facteur pronostiques. Le seuil optimal du Ki-67 pour la prédiction de l'efficacité de l'hormonothérapie ou des traitements cytotoxiques peut varier.
^b Dans certains cas, les gènes luminal et HER2 sont surexprimés.

Tableau XX : Définition de substitution des profils moléculaires des cancers du sein [28]

Cependant, il est essentiel de noter que les caractéristiques obtenues par immunohistochimie et celles issues des analyses moléculaires ne présentent pas toujours une concordance parfaite.

Cette complexité rend difficile la définition précise du sous-type moléculaire des tumeurs dans de nombreux cas. Par exemple, une étude menée par Jenkins et al. a mis en évidence une discordance significative, notamment pour les tumeurs exprimant des récepteurs hormonaux (RH+). Celles-ci peuvent correspondre à différents sous-types moléculaires tels que « luminal A », « luminal B, HER2- », « luminal B, HER2+ », et dans certains cas, même à un sous-type basal-like. Cette variabilité souligne l'importance d'une approche intégrative pour une classification plus précise des tumeurs [30]

2. Le cancer du sein triple négatif :

2.1 Définition :

Les tumeurs du sein triple négatif se définissent par la négativité des récepteurs aux estrogènes (RO), à la progestérone (RP) et HER2, elles représentent une entité à part entière dans la classification des cancers du sein.

Elles présentent le pronostic le plus défavorable de tous les sous-types de cancer du sein (tumeurs agressives, de haut grade, d'index mitotique élevé), alors qu'ils ne représentent qu'environ 15 % des cancers du sein (CS) au stade précoce, ils sont responsables d'environ 25 % des décès liés aux cancers d'origine mammaire [31]

Ils surviennent plus fréquemment que les autres sous-types immuno-histochimiques chez des femmes jeunes et chez celles ayant une prédisposition héréditaire liée à une mutation germinale de BRCA1 [31]

En effet, ils possèdent des caractéristiques clinico-biologiques distinctes et sont associés, au stade précoce, à un pronostic plus défavorable, alors que leur sensibilité à une chimiothérapie (CT) administrée en situation néoadjuvante est paradoxalement supérieure aux autres CS. Le taux de mortalité est de l'ordre de 40 % dans les 5 ans après le primo-diagnostic [12]

2.2 Hétérogénéité moléculaire des cancers du sein triple-négatifs :

Dans les années 2000, Sorlie et al avait conclu que la majorité (70-75 %) des CSTN appartient aux tumeurs « *basal-like* » (BL), et un pourcentage de 25-30 % ne l'est pas.

Cette classification moléculaire des CSTN a ensuite été améliorée par Lehmann et al., en 2011, puis en 2016. Cette équipe a analysé le profil d'expression génique de 587 CSTN permettant de les classer en six puis quatre sous-types distincts [32]

Ainsi, on distingue :

- Les sous-types BL-1 et BL-2, représentant environ 60 % des CSTN, qui expriment fortement les gènes codant des protéines de la prolifération :
 - o Le sous-groupe des BL-1 est très sensible à la CT et est enrichi en tumeurs possédant un défaut de réparation des lésions double brins de l'ADN par altération de la recombinaison homologue du fait de la présence d'une mutation germinale de *BRCA 1/2* ou pour une autre raison [32].
 - o Le sous-type des BL-2 est moins sensible à la chimiothérapie. Il est enrichi en gènes codant des récepteurs membranaires (à activité tyrosine kinase) des facteurs de croissance et présente des altérations fréquentes de la voie PI3K/AKT/mTOR [32] ;
- Le sous-type des tumeurs mésoenchymateuses, contient environ 25 % des CSTN. Il est enrichi en cellules souches et présente également très souvent des altérations de la voie PI3K/AKT/mTOR [32] ;
- Enfin, le sous-groupe des tumeurs dites LAR qui expriment le récepteur aux androgènes, avec une prolifération plus faible et un enrichissement en tumeurs ayant une mutation activatrice de *PIK3CA* [32]

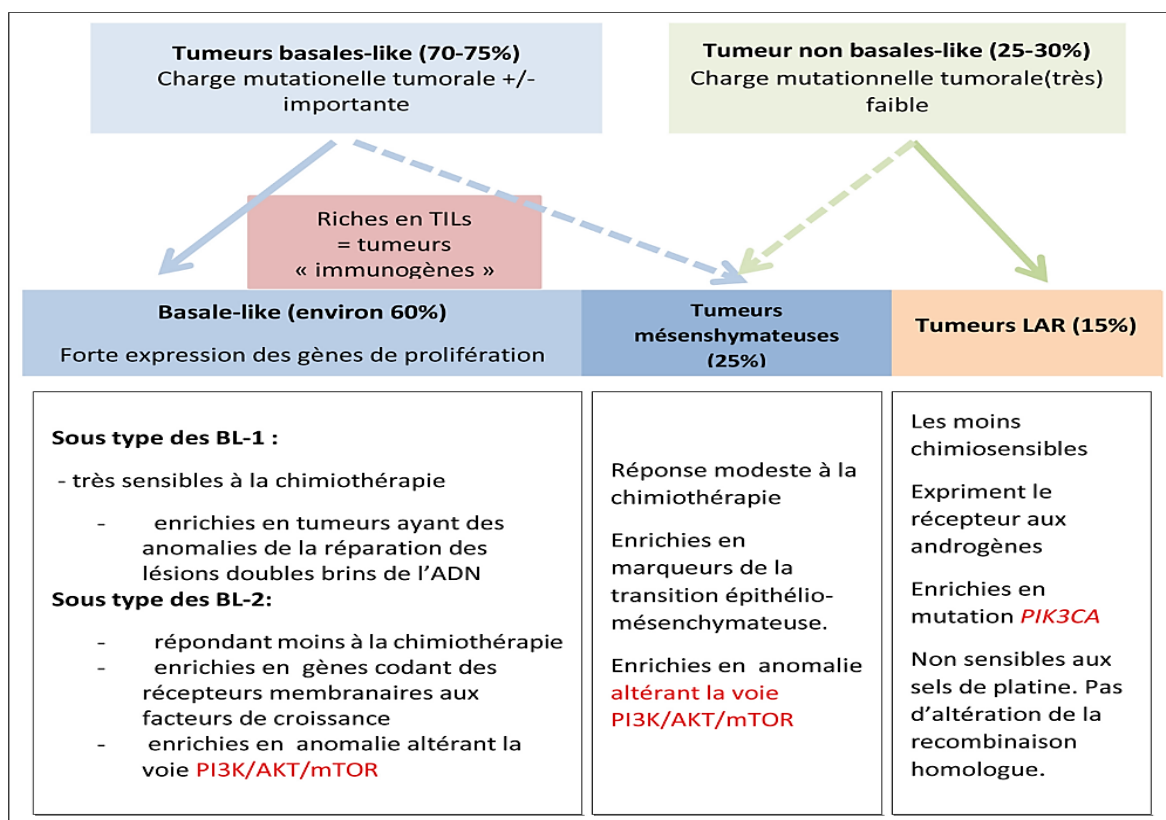


Figure 23 : Hétérogénéité moléculaire/génomique des cancers du sein triple négatifs et identification de nouvelles cibles thérapeutiques.

En parallèle, Burstein et al ont publié une étude de 198 échantillons tumoraux une autre classification moléculaire des CSTN [31] :

- Les Basale Likes riches en lymphocytes,
- Les Basale Likes dépourvus de lymphocytes,
- Les tumeurs mésenchymateuses
- Les LAR.

L'intérêt de cette nouvelle classification des CSTN est de développer la stratégie thérapeutique en phase métastatique :

- Cibler les dysfonctionnements de la machinerie de réparation de l'ADN en utilisant des thérapies endommageant l'ADN (sels de platine) ainsi que des inhibiteurs de la poly(ADP-ribose) polymérase (PARP),[31]
- Ciblage du récepteur aux androgènes, des récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase ainsi que de la voie PI3K/AKT/mTOR, [31]
- Immunothérapie pour les cancers du sein triple-négatifs : certains CSTN sont riches en TILs susceptibles de répondre aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire.[31]

II. Aspect épidémiologique du CSTN :

A. Caractéristiques des patients

1. Le sexe :

Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme, la majorité des patients touchés sont de sexe féminin, les hommes ne représentent que 1% de l'ensemble des cas.

Au Maroc, l'incidence du cancer du sein chez l'homme selon le registre des cancers de Rabat et registre des cancers de la région du grand Casablanca est 0,8-1% [2]

Dans notre série, la population étudiée était exclusivement féminine aucun patient du sexe masculin n'a été identifié.

2. L'âge :

L'incidence du cancer du sein est étroitement liée à l'âge, avec un doublement du risque environ tous les dix ans jusqu'à la ménopause. Après cette période, la courbe d'incidence tend à se stabiliser, ce qui est attribué à l'arrêt de la production d'hormones stéroïdiennes par les ovaires.

En France, l'incidence commence à augmenter significativement à partir de 30 ans, atteignant un pic entre 50 et 69 ans, où près de 50 % des cas sont diagnostiqués.

Les cancers du sein sont souvent hormonodépendants, et l'augmentation de l'incidence observée avant la ménopause est liée à l'exposition prolongée aux œstrogènes.

Après la ménopause, bien que le risque demeure, l'augmentation de l'incidence ralentit, notamment pour les cancers exprimant des récepteurs d'œstrogènes.

Le traitement hormonal substitutif (THS) utilisé pendant la ménopause a également été associé à une augmentation du risque de cancer du sein, en particulier lorsque le traitement est prolongé[34]

Au Maroc la moyenne d'âge du cancer du sein est 49,5 ans avec une préférence pour la tranche d'âge 40–49ans , suivie de la classe d'âge 50– 54 ans puis 55–59 ans [10]

Dans le sous types triple négatif on note un rajeunissement de la population concernée, puisqu'il touche souvent des femmes jeunes âgées moins de 50 ans

Dans notre série la moyenne d'âge de nos patientes était de 49,3 ans, et la tranche d'âge la plus touchée était 46–55 ans ce qui est cohérent avec les données de la littérature nationale et internationale :

Dans le travail de Hernandez et al [35] l'âge médian était de 48ans sur une série de 1711 patients entre 1980 et 2009

Dans l'étude cohorte incluant 1601 cas de Dent et al [4] , l'âge médian est 53ans dans le sous-type triple négatif, largement inférieur à l'âge médian de 57,7 ans dans les autres sous-types de cancers .

Gueye et al dans sa série d'étude au CHU–le–Dantec de DAKAR [23] trouve un âge moyen des patientes de 45,4 ans

Dans la série Ibrahim Khalil et AL [36] de 1277 cas , l'âge moyenne était de 50.2 ans

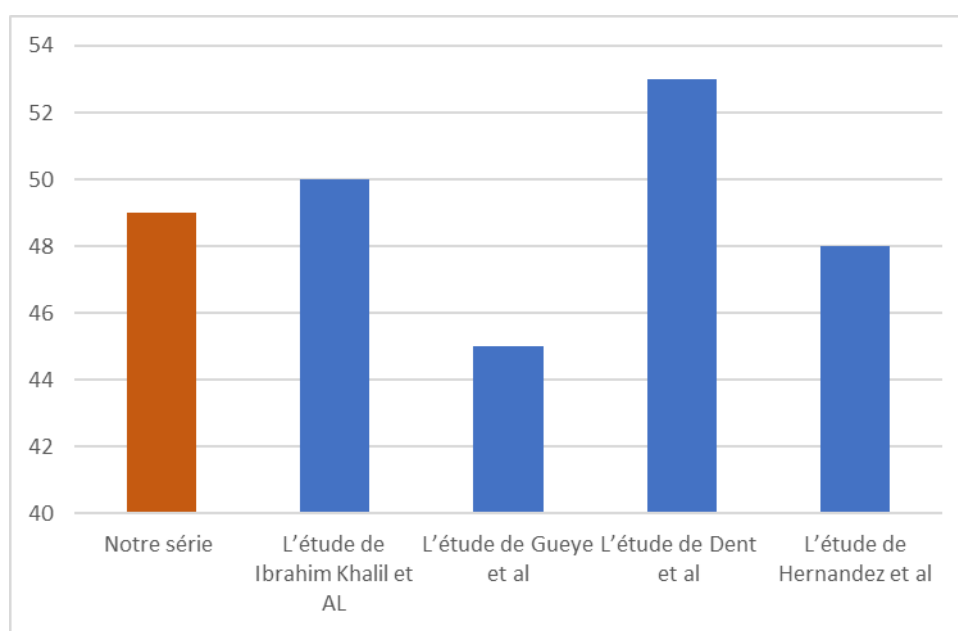


FIGURE 24 : la comparaison de l'âge moyen du TNBC selon les différentes séries

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

L'étude	L'étude de Ibrahim Khalil et AL (36)	L'étude de Gueye et al (23)	L'étude de Dent et al (4)	L'étude de Hernandez et al (35)	Notre série
L'âge médian (ans)	50.2	45.4	53	48	49.3

3. Origine ethnique :

Dans l'ensemble des cas de cancer du sein documentés dans le monde, l'OMS constate qu'environ 50% des cas ne représentent aucun facteur de risque du cancer mammaire outre le sexe féminin et l'âge supérieur à 40 ans, dont l'intérêt d'explorer l'implication de la race et l'ethnie dans la genèse de la maladie,

Selon les études effectuées en Ontario [37], Les femmes d'origine caucasienne présentent un taux de cancer du sein plus élevé que celles d'origine noire, afro-américaine, hispanique ou asiatique.

Bien que les femmes noires et afro-américaines aient un risque légèrement inférieur de développer un cancer du sein, elles affichent un taux de mortalité plus élevé et sont souvent diagnostiquées à un stade plus avancé, avec des tumeurs plus agressives, le cancer du sein semble se développer à un âge moins avancé chez les femmes noires et afro-américaines que chez les femmes d'origine caucasienne

Un lien entre race, ethnicité et mode de vie semble influencer ces disparités, bien que ce lien ne soit pas entièrement élucidé

Dans notre série, une prédominance de la région du Sud marocain a été notée avec un pourcentage de 88% des cas

4. La parité :

Il est connu que la nulliparité fait partie des facteurs de risque du cancer du sein , les femmes qui ont eu au moins une grossesse menée à terme , ont en moyenne une réduction de risque de cancer du sein de 25 % et la protection semble augmenter avec le nombre d'enfants [9]

Dans une étude publiée en 1986 , PATHAK et al [38] ont examiné l'effet de la parité sur le risque de cancer du sein sur la base d'informations provenant de 107 146 infirmières mariées suivies prospectivement entre 1976 et 1980 , chez les femmes multipares un effet protecteur significatif contre le cancer du sein a été observé avec l'augmentation de la parité .Après contrôle de ces facteurs de risque, le risque relatif global de cancer du sein chez les femmes ayant quatre grossesses ou plus d'une durée de 6 mois ou plus était de 0,68 (limites de confiance à 95 % 0,51–0,90) par rapport aux femmes n'ayant qu'une seule grossesse.

Lorsque les femmes nullipares et multipares ont été comparées, une interaction de l'âge et du statut multipares en 1976 a été observée. Le coefficient de régression logistique de l'interaction était de 0,3419 (limites de confiance à 95 % 0,0374–0,6464).

Une revue de la littérature plus récente de la NZHTA (NEW ZEALAND HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT) montre que les résultats de l'ensemble des études faites ont

conclus que la nulliparité est un facteur de risque de cancer du sein et que le niveau de protection est associé à l'augmentation du nombre de parité avec une réduction d'environ 0,09 du niveau du risque relatif pour chaque parité ultérieure [39]

Par contre , dans le cancer triple négatif , la parité est associée à une augmentation du risque de tumeurs contrairement aux tumeurs luminal A pour lesquelles la multiparité diminue le risque de ces tumeurs selon nombreuses [40]

Dans l'étude cas-témoin réalisée en 2008 incluant 2616 femmes (1140 patientes avec un cancer du sein, dont 78 avec une tumeur triple négative et 1476 témoins) Phipps et al. [41] ont retrouvé que la nulliparité, comparée à la multiparité, entraînerait une diminution significative du risque de tumeurs triple négatives (HR = 0,61, IC95 % = 0,37-0,97, p = 0,02), alors que la nulliparité augmenterait le risque de tumeurs ER+ (HR = 1,35, IC95 % = 1,20-1,52, p = 0,02).

Chez les multipares, l'augmentation du nombre de grossesses entraînerait une augmentation de risque de tumeurs triple négatives (HR pour ≥ 3 naissances par rapport à une naissance = 1,46, IC95 % = 0,82-2,63, p = 0,63), alors que qu'elle diminuerait le risque de tumeurs ER+ (HR = 0,88, IC95 % = 0,74-1,04, p = 0,06) [41]

De même, l'étude cas-témoin réalisée aux États-Unis en 2008 par Millikan et al. [42] incluant 1424 patientes avec un cancer du sein et 2022 témoins, une augmentation significative de risque de tumeurs triple négative et l'augmentation du nombre d'enfants sont associée alors que ceci n'est pas observée pour les tumeurs hormono-dépendantes [42]

Alors qu'une première grossesse tardive augmenterait le risque de cancer ER+, elle ne serait pas liée au risque de tumeur triple négative

Dans le travail de Lambertini et al L'analyse de 15 études incluant 21 941 femmes avec un cancer du sein dont 3561 avec une tumeur triple négative, n'a pas retrouvé de différence significative entre les groupes première grossesse précoce et première grossesse tardive en ce

qui concerne le risque de tumeur triple négative (OR : 0,94 ; IC95 % : 0,80-1,11 ; $p = 0,45$)[43]

Cependant , Dolle et al.[44] n'ont pas trouvé d'augmentation significative du risque de tumeur triple négative avec la parité

Nos résultats rejoignent ceux de la majorité des auteurs, dans notre étude les patientes multipares représentent 53 % des cas, suivie par 23% des paucipares et 24% des nullipares.

5. Le statut hormonal :

En général , les ménarches précoces (avant 13 ans) et la ménopause tardive (après 55 ans) augmentent significativement le risque de survenue du cancer du sein , Ceci est dû à une plus longue exposition des cellules mammaires aux hormones ovariennes [45]

Mais selon NCCN [46] la ménopause se définit par l'arrêt permanent des menstruations et une diminution massive et permanente de la synthèse des œstrogènes ovariens. Ceci est un facteur protecteur contre le cancer du sein, et la ménopause chimio-induite fait partie des moyens thérapeutiques.

Les critères raisonnables pour déterminer la ménopause comprennent l'un des éléments suivants :

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

Dans notre série, 64% des patientes sont en préménopause, 36% sont ménopausées, ce qui rejoint les résultats de la littérature :

Dans la série de Gueye et al, 59,1 % des patientes étaient non ménopausées. [23]

Dans l'étude de V. Weymuller et AL [47] qui a inclus 1682 femmes opérées d'un cancer du sein dont cent cinquante-cinq patientes (10,7 %) avaient une tumeur triple négative, la proportion de patientes non ménopausées au diagnostic était significativement plus élevée dans la population « triple négatif » que pour les autres types de tumeurs (38,7 %, versus 27,7 % pour les tumeurs luminal A et 34,9 % pour les tumeurs luminal B, $p = 0,003$).

Dans la série CAREY et AL [48], parmi 100 patientes TN : 64 % des cas étaient en péri ménopause alors que 34 % étaient ménopausées

6. Les antécédents familiaux :

La présence d'antécédents de cancer de sein chez un membre de la famille du 1er ou 2e degré est un facteur de risque du cancer du sein, ce risque est augmenté d'avantage en présence d'un gène muté [49]

Les gènes BRCA1 et BRCA2 sont des gènes suppresseurs de tumeurs, qui assurent la stabilisation et la réparation du matériel génétique et préviennent la multiplication cellulaire anarchique.

Près de 20 % des cas de cancer du sein triple-négatif (TNBC) sont associés à une mutation du gène BRCA1. [50]

En 2010, les directives du NCCN ont reconnu le cancer de type triple-négatif comme un critère supplémentaire pour l'éligibilité à des tests génétiques. Cependant, peu d'études se sont concentrées sur les facteurs génétiques qui pourraient favoriser l'initiation et le développement des TNBC.

Les patientes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire présentent un risque significatif, estimé entre 50 et 85 %, de développer un cancer du sein au cours de leur vie.[50]

Des mutations germinales dans le gène BRCA1 ont été spécifiquement associées aux TNBC, avec des études indiquant que 60 à 80 % des tumeurs mammaires chez les porteurs de la mutation BRCA1 présentent un phénotype triple-négatif.

Les études montrent également que les patientes porteuses de mutations BRCA1 sont plus susceptibles de développer des tumeurs de grade élevé et à un âge plus précoce, ce qui souligne l'importance de la génétique dans la compréhension et la gestion de ce type de cancer agressif.[51]

Dans notre série, 12.5% des patientes avait un ATCD familial du cancer du sein.

III. Aspect clinique des CSTN :

A. 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 , les caractéristiques épidémiologiques, 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'endomètre .L'anamnèse précisera le motif de consultation, la date d'apparition des symptômes et les signes associés et la présence ou l'absence d'une altération de l'état général.

1. Délai de consultation :

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

Le délai moyen de consultation dans la série LAAMOURI était de 6 mois, avec seulement 35% des patientes qui ont consulté avant 3 mois [52] ; selon le registre de maternité LALA MERIEM DE CASABLANCA [53], le délai moyen est de 6 mois et 21 jours, avec seulement 9,8 % des 3 mois. En revanche, on note Dans la série TAJEDINNE [54], un délai

moyen de 12 mois et 12 jours avec 12 % des patientes qui ont consulté avant 3 mois. Dans notre série, le délai moyen de consultation était de 4.16 mois avec 48.6 % des patientes qui ont consulté avant 3 mois. Et seulement 3.6 % des patientes ont dépassé les 12 mois. La figure ci-dessous montre les différents délais de consultation au Maroc

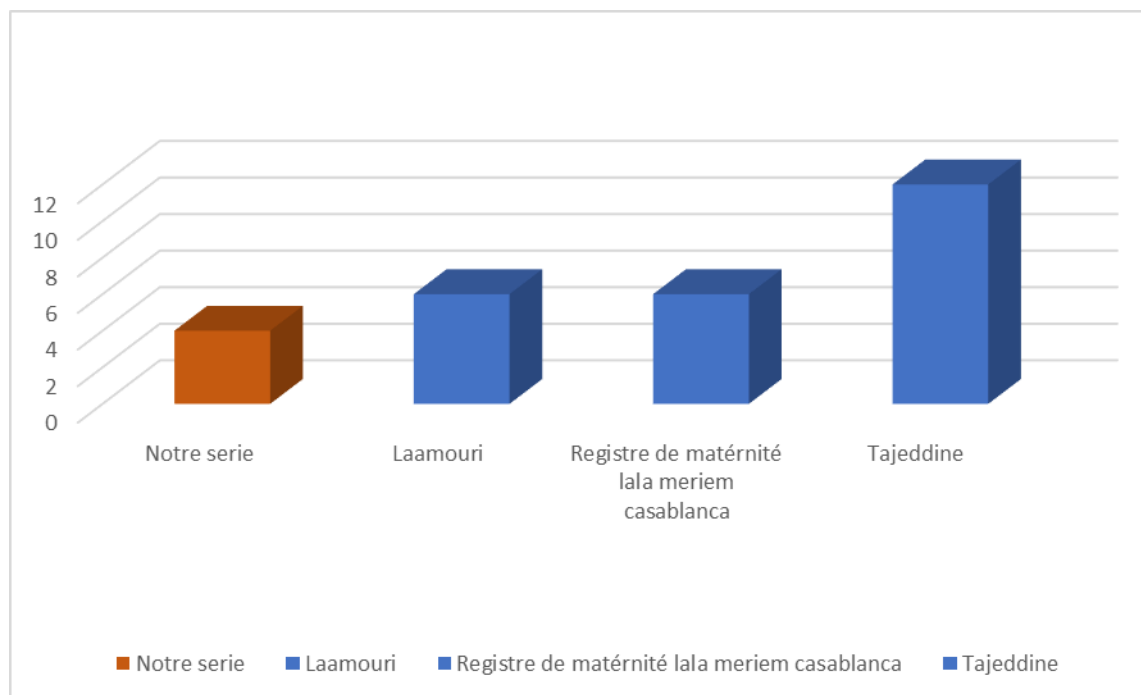


Figure 25 : les délais de consultation des patientes selon les différentes séries

2. Circonstances de découverte

La plupart du temps, seule la tumeur elle-même est responsable de peu de symptômes, et la patiente ou le médecin peut détecter un nodule mammaire en palpant le sein lors d'un dépistage.

D'autres circonstances de découverte sont possibles : anomalie radiologique dans le cadre du dépistage (ou d'une enquête familiale), un écoulement mamelonnaire, une mastodynie, une déformation et/ou augmentation du volume du sein, une rétraction du

mamelon ou une rougeur au niveau du sein plus rarement des métastases ganglionnaires ou viscérales révélatrices.

Les femmes qui ont des ATCD familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire ont tendance à être découvertes plus souvent par dépistage.

Le dépistage de masse organisé permet de repérer des tumeurs de petite taille (inférieurs à 10 mm), sans atteinte ganglionnaire, chez des femmes sans symptômes. Il consiste à inviter les femmes de à faire une mammographie tous les deux ans, permettant ainsi de réduire la mortalité spécifique par cancer du sein de l'ordre de 30 % selon les données de littératures

Il comprend un interrogatoire, un examen clinique, une mammographie (deux clichés sur chaque sein, face et oblique externe), interprétée par un premier radiologue agréé.[55]

Pour Les CSTN sont plus souvent diagnostiqués au stade de tumeur cliniquement détectable que lors d'une découverte mammographique [56] Ainsi, ils sont surreprésentés dans les cancers d'intervalle (cancers diagnostiqués entre deux mammographies de dépistage)[57]

Dans notre série la découverte d'un nodule était le motif de consultation dans 91% des cas superposable aux données de la littérature :

D'après BAKKALI et BOUAMAMA , [58] la forme nodulaire était la plus fréquente et représentait 90% des cas.

Dans l'étude de Benhmouda et al [22] porté sur 56 cas de CSTN , la découverte d'un nodule du sein était le motif de consultation le plus fréquent dans cette série avec 55 cas soient 98,21% et un seul cas d'adénopathie axillaire soit 1,79%

D'après EL fouhi et al [14] , dans l'étude menée au CHU Ibn Rochd de Casablanca qui a inclus 668 cas de cancer du sein (incluant 15.30% des cas CSTN et d'autres sous types moléculaires) l'autopalpation des seins était le moyen le plus représenté de découverte du cancer : 62.6%

3. 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-mamelonnaire (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 contrariée du bras permettant la contraction du muscle grand pectoral). La pression mamelonnaire, à la recherche d'un écoulement, est nécessaire et qui peut être considérée 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 (sanglant), ou noir.

a. Latéralité :

En général, le cancer du sein est unilatéral, avec une incidence un peu plus élevée du côté gauche. L'atteinte bilatérale est rare et ne se trouve que dans 1%-2% des cas. [59] [60] [61].

La localisation du 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[62]. 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 [63]. De même, le côté gauche était le plus atteint dans notre série. En effet, la localisation gauche était présente 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. Siege :

Tous les quadrants ont été intéressés, avec une prédominance dans le quadrant supérieur, avec un taux de 77% par rapport à 25% dans le quadrant inférieur. Le quadrant supéro-externe était touché dans 57% 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 [61] [64].

c. La taille tumorale clinique :

Le cancer du sein triple négatif se manifeste par des tumeurs palpables de grande taille de 30–40mm [65]. Dans notre série, la taille tumorale était précisée chez toutes les patientes avec une taille moyenne de 38 mm (taille minimale retrouvée était 5mm et maximale retrouvée était 100mm). 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[20].

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) ($p < 0,003$)[51]. 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[66] [67].

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 ($P < 0,001$) [68]. 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 [62] . Dent et al ont conclu qu'il n'existait pas de corrélation clinique entre le TNBC et la taille tumorale[4].

4. Examen des aires ganglionnaires

L'examen des aires ganglionnaires axillaires et sus claviculaires doit être systématique, quel que soit les résultats de l'exploration du sein. Autant le diagnostic clinique de métastases ganglionnaires est fiable en présence d'adénopathies sus claviculaires, autant ce diagnostic est incertain pour les ganglions axillaires avec un taux d'erreur important allant jusqu'à 30% de faux négatif. Il permet de recueillir l'existence de ganglions rénitents, voire symétriques, ou d'adénopathies dures, asymétriques et suspects, on note le nombre, la dureté et la mobilité des ganglions.

De nombreuses études ont établi que les patientes présentant des métastases locorégionales ont un moins bon pronostic que celles ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire. De manière globale, la survie à dix ans est de 70 % quand il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire et est de 25 à 30 % en présence d'envahissement néoplasique des ganglions. Le taux des adénopathies palpables cliniquement a été de 49,7 % en Tunisie ; dans l'étude de MENIKHAR [61], ce taux était de 45,19%. Dans notre étude, les résultats de l'examen clinique ganglionnaire ont été rapportés chez toutes les patientes, et l'atteinte ganglionnaire a été retrouvée dans 39 patientes soit 35% des cas.

Tableau XXII: Comparaison des taux des adénopathies cliniques entre les études :

Etude	Taux d'adénopathies cliniques
Menikhar [61]	45,19%
Tunisie	49,7%
Notre étude	35%

B. Examen paraclinique :

1. Mammographie :

La mammographie est l'examen de dépistage par excellence, mais c'est aussi le premier examen diagnostique en imagerie mammaire ; elle doit être réalisée de préférence en début de cycle. Une mammographie classique comprend des clichés bilatéraux de face et oblique externe. De plus, des incidences supplémentaires peuvent être réalisées : la médio latérale, des clichés localisés et agrandis.

Les critères de qualité jouent un rôle crucial, surtout pour l'incidence oblique : visualisation du sillon sous- mammaire et du muscle grand pectoral. Pour interpréter, il est nécessaire de comparer les deux seins en comparant les clichés selon les mêmes incidences. [69].

Le cancer du sein triple négatif se présente habituellement sous forme de cancer à intervalle (entre deux mammographies) [70]. 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 %) [70] [71] [72]. 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 [72] [73] . 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[72] , 8,2 % dans la série de Boisserie Lacroix et al. [71]. Les microcalcifications sont également moins fréquentes

dans les TN [74] , en corrélation pour Yang et al à l'incidence faible des carcinomes intracanaux : 82 % des 38 cancers TN étaient des CCI sans CIC. La croissance tumorale serait rapide, sans stade précancéreux [75] .



Figure 26 : 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)

2. 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 [69].

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 [71] [73]. 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 fréquemment abrupte dans les tumeurs TN [70] (84 % de la série de Shin et al. [76]). 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 [74] , 46,2 % (versus 10,8 % des cancers RE+) de la série de Boisserie Lacroix et al [65]. 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 [70].

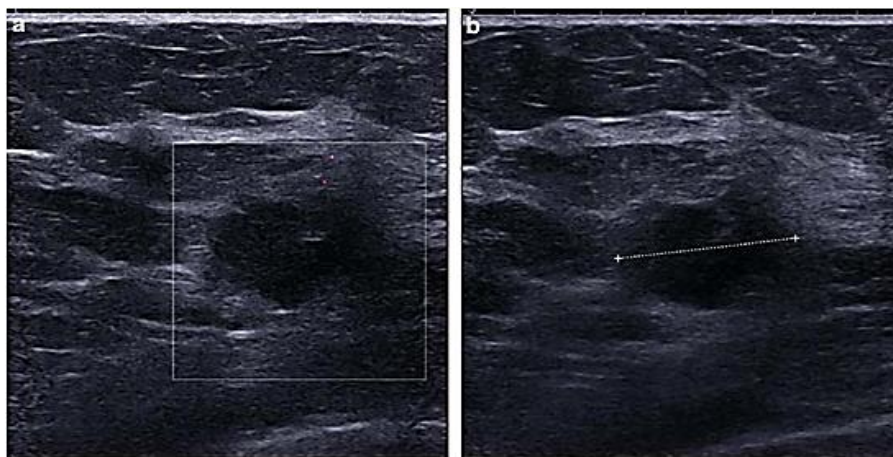


Figure 27 : Échographie de second-look après IRM : masse postérieure correspondant au cancer TN, difficile à distinguer des lobules graisseux, non vascularisée. (Série de Boisserie Lacroix)

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	Signification
ACR 1	Normal
ACR 2	Bénin : kyste, adénofibromes, cicatrice, calcification en fonction de leur typologie
ACR 3	Bénin probable : surveillance dans les 6 mois pour vérifier l'évolution : masse circonscrite, calcifications en fonction de leur typologie
ACR 4	Suspect : calcifications selon typologie et nombre, masse selon contours
ACR 5	Malin : masse ou calcifications selon typologies
ACR 0	Pas de conclusion possible, des investigations supplémentaires sont préconisées

Dans notre série, toutes les patientes ont bénéficié d'une mammographie et d'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 [22].

3. 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 [77].

Dans notre série, le diagnostic histologique de confirmation de TNBC était documenté dans 75% des cas sur des biopsies percutanées, dans 14% sur des biopsies chirurgicales.

C. Examen anatomopathologique :

1. Type histologique :

Le cancer du sein triple négatif est fréquemment associé 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 [4]. 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 [78]. Dans notre étude, le carcinome canalaire infiltrant était majoritaire et a été trouvé chez 94% de nos patientes, 2,6 % des patientes avaient un carcinome lobulaire infiltrant, et 1,4 % avaient un carcinome médullaire. Les autres types représentaient 2,3 % 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 [20] . 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 carcinome médullaire dans 4% des cas et le carcinome lobulaire en dernier lieu dans 1% des cas étudiés [79] .

Dans la série IBRAHIM KHALIL et AL [18] Le type histologique le plus fréquent était le carcinome canalaire infiltrant (79,3%). 6,9% des cas étaient des carcinomes lobulaires infiltrant, les types rares (carcinome médullaire, carcinome adénoïdes, carcinome mucineux et carcinome papillaire) étaient représentés dans 6,9% des cas Selon l'étude de F.K. Al-thoubaity [80] :le type histologique le plus fréquent est le CCI avec 97.4 % alors qu' aucun cas n'avait le CLI.

Une étude portée sur 1851 cas (Ganji et ALL) avait objectivée que le CCI est prédominant [81], ceci vient de rejoindre les résultats de la littérature et de notre série Le tableau suivant montre les différents résultats :

Tableau XXIII: Comparaison du type histologique entre les différentes études :

Séries	CCI	CL	CM	Autres types histologique
Notre série	94%	2.6%	1.7%	2.7%
RAIS et AL	86%	6%	9%	0
CHALLA et AL	94%	1%	4%	0%
IBRAHIM KHALIL et ALL	79.3%	6.9%	-	6.9%
F.K.AL THOUBAITY	97.4%	0	-	2.6%
GANJI et ALL	93.02%	0.9%	-	6%

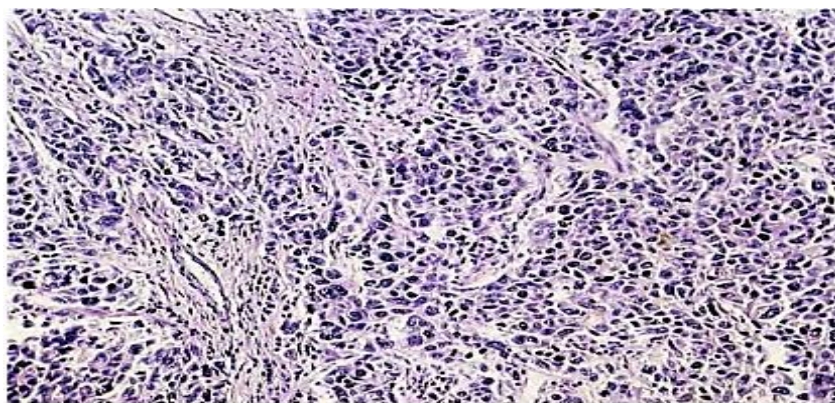


Fig. 20: Carcinome canalaire infiltrant
Cellules tumorales polymorphes envahissant le tissu conjonctif du sein. Pas d'architecture particulière.
x 120

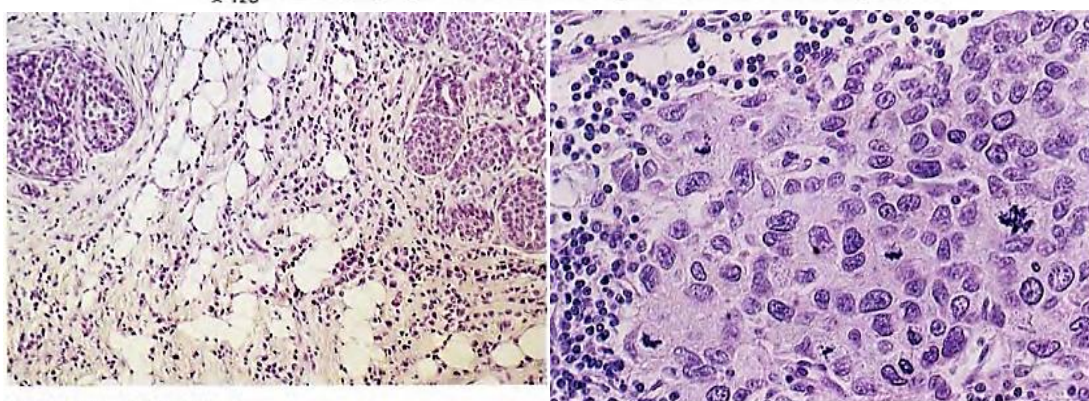


Fig. 28: Carcinome lobulaire infiltrant
Petites cellules tumorales individuellement orientées dans un stroma fibro-adipeux. Foyers résiduels de carcinome lobulaire *in situ*. x 120

Fig. 39: Carcinome médullaire
Polymorphisme nucléaire et mitoses atypiques. x 375

figure 28 : Les aspects anatomopathologique du TNBC[82]

2. Grade SBR :

Le grade de Scarff-Bloom et Richardson (SBR) modifié par Ellis et Elston est le plus utilisé. Il prend en compte trois critères histologiques : la différenciation, le pléomorphisme nucléaire, les mitoses. 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 [83]

Le cancer du sein triple négatif est souvent associé à des grades histologiques élevés, ce qui témoigne de leur agressivité et leur mauvais pronostic [84] . Dans notre série, le grade SBR n'était précisé que chez 109 patientes. Le grade 2 était majoritaire et a été trouvé chez

62,3 % de nos patientes, et le grade 3 était trouvé dans 37,7 % et le grade 1 n'était pas identifié dans notre étude. Ce qui est différent avec les données rapportées par l'étude de Benhmouda et al. qui ont 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 2,6 % des cas [22]. L'équipe de Challa et al a trouvé aussi 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 [79]. 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 [63] .

Le tableau suivant montre les différents résultats :

Tableau XXIV : Comparaison des grades SBR du TNBC selon les différentes séries

Etude	Grade 3	Grade 2	Grade 1
Notre étude	37.7%	62.3%	0%
BENHMOUDA et AL	78.6%	19%	2.6%
CHALLA et AL	96%	4%	0%
SANGES et AL	77.6%	21.3%	1.1%

3. Ki 67% :

Le Ki67 détecte un antigène nucléaire présent pendant tout le cycle cellulaire, sauf la phase quiescente G0. Une corrélation a été établie entre le taux de cellules Ki67 positives et l'index de prolifération cellulaire. Il est corrélé au grade, atteignant les valeurs les plus élevées dans les tumeurs peu différenciées. Par ailleurs, les tumeurs dépourvues de récepteurs hormonaux ont souvent des valeurs de Ki67 élevées. Une forte corrélation entre l'expression de Ki67 et la survie est également rapportée [85] le Ki-67 est un gène codant pour une protéine nucléaire non-histone de 395 KD (numéro d'accèsion P46013), décrit en 1983 par Gerdes à partir d'un modèle monoclonal d'immunisation de souris par injection de noyaux de

cellules tumorales d'une maladie de Hodgkin [86]. L'expression du Ki-67, variable en fonction des différentes phases du cycle cellulaire, est nulle en G0, faible lors des phases S, G1 et G2 et plus élevée en avec un pic en M. Bridger et al [87] ont attribué son rôle prolifératif à sa localisation au niveau de sites extranucléaires au cours de la phase précoce de G1 alors que Mac-Callum et al [88] suggèrent plutôt un rôle structural du Ki-67 dans le nucléole basé sur sa capacité à interagir avec d'autres protéines et à se lier à l'ARN et l'ADN.

4. Emboles tumoraux :

La présence d'amas tumoraux dans les vaisseaux lymphatiques ou sanguins ou des gaines nerveuses est un facteur prédictif d'envahissement ganglionnaire. La présence d'embolies vasculaires constitue un facteur de mauvais pronostic dans le cancer du sein, leur positivité s'est révélée être un facteur de risque indépendant chez des patientes sans envahissement ganglionnaire, ainsi que leur présence favorise les métastases à distance et diminue le taux de survie. Elles constituent un facteur de risque de récurrence locale [89] [90]. Dans notre série, la présence des embolies vasculaires ; était notée chez 33.5 % de nos patientes, alors que son absence a été trouvée chez 66,4 % 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% [62]. De même, l'étude de Rais et al a objectivé la présence des embolies vasculaires dans 43% des cas [20]. Dans la série de Benhamouda et al, dans 25,45% des cas les embolies vasculaires étaient positives [22].

Le tableau ci-dessous compare les résultats de chaque étude :

Tableau XXV : comparaison de la présence des embolies vasculaires dans les différentes études

Série	Notre étude	MOUH et AL	RAIS et AL	BENHMMOUDA et AL
Embolies vasculaires	33.5%	72.6%	43%	25.45%

5. Envahissement ganglionnaire :

Selon DENT et AL [4] : l'envahissement ganglionnaire dans TNBC : 54.4 % soit 87 cas / 180 (négatif dans 44.6 % soit 70/180 cas) , dans le cancer non TNBC : positif dans 45.6 % (510/1420 cas) , négatif dans 54.4 % (609/1420 cas) ; alors que envahissement ganglionnaire n'était pas précis chez 37 cas TNBC et 302 cas non TNBC Dans la même étude : on note une nette corrélation entre la taille tumorale et le degré l'envahissement ganglionnaire pour les non TNBC , alors que TNBC pas de corrélation entre la taille et le statut ganglionnaire.

Tableau XXVI : comparaison entre le TNBC et les autres profils moléculaires [66]

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

Dans notre étude : L'envahissement ganglionnaire a été retrouvé histologiquement chez 29.5%.

Selon étude DERKKAOUI et AL [91]: l'envahissement ganglionnaire présent chez 39% des cas.

Selon AKESBI et AL [19] : l'envahissement ganglionnaire a été présent dans 51% des cas de TNBC.

Dans la série de BOULLAGUI et AL [92] : 41% (n=138/340) des patientes présentaient un envahissement ganglionnaire.

Dans l'étude F.K. Al-thoubaity [80] : L'envahissement ganglionnaire était présent chez 82.9 % des TNBC.

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

Tableau XXVII : l'envahissement ganglionnaire selon les différentes séries

Série	Notre étude	DERKKAOUI et AL	AKASBI et AL	BOULLAGUI et AL	F.K. AL THOUBAITY
Présence d'envahissement ganglionnaire	29.5%	39%	51%	41%	82.9%

Dans le groupe du cancer non triple négatif, il y a une nette élévation de l'envahissement ganglionnaire avec l'augmentation de la taille tumorale. En revanche, dans le groupe du cancer triple négatif, il n'y a pas de corrélation entre la taille tumorale et l'état ganglionnaire [93]

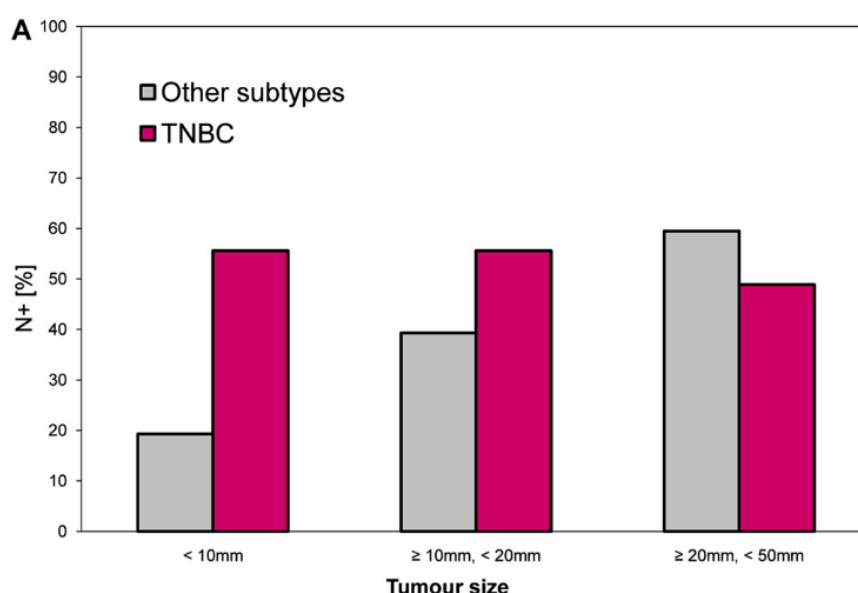


FIGURE 29 : Envahissement ganglionnaire en fonction de la taille Tumorale[93]

D. Bilan d'extension :

1. Examens radiologiques :

Conformément aux recommandations de la NCCN GUIDELINE VERSION 2022, il est recommandé de réaliser un bilan d'extension en présence de signes ou de 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 [94].

Néanmoins, le TNBC est toujours associé à des taux élevés de rechute précoce, ainsi qu'à des récives locorégionales et métastatiques au cours des deux premières années suivant le traitement. Après la confirmation anatomopathologique de TNBC, il est souvent recommandé de faire un bilan d'extension pour détecter les cas métastatiques et adapter le traitement.

- **Exploration du squelette :**

La méthode la plus sensible pour détecter les métastases osseuses est la scintigraphie osseuse [95]. À défaut, une radiographie, une TDM ou une IRM localisée peuvent être réalisées. Pour notre étude, la SO était réalisée chez 54 patientes, soit 48 % des cas, et a montré des lésions secondaires dans 6.3 % 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 [95]. L'examen scannographique n'est pas proposé comme examen de première intention. Dans notre étude aucune échographie abdominale n'a été mentionnée dans les dossiers de nos patientes.

- **Exploration du thorax :**

La radiographie pulmonaire standard est l'examen de première intention [95]. 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.

- **TDM TAP :**

La tomodensitométrie thoraco abdomino pelvienne garde tout son intérêt dans le diagnostic et la détection précoce des métastases viscérales et pulmonaires avec une sensibilité et spécificité élevée. Dans notre série, elle a été effectuée chez toutes les patientes et a montré une présence des métastases viscérales et pulmonaires dans 7 % et 5,4 % des cas respectivement, et 2,7 % avaient objectivé la présence des métastases hépatiques et pulmonaires.

E. La localisation métastatique

Le TNBC présente un risque plus élevé des métastases à distance et de décès suite à une récurrence locorégionale que les autres sous-types [96]. Dans le cas du TNBC, la survie après une rechute métastatique est également plus courte que dans 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 la peau [97] [98]. 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 [99]. Dans notre série, le site métastatique le plus prédominant était le foie dans 7% des cas, suivi de l'os dans 6.3% des cas, le poumon dans 5.4% 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 [20].

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 [100].

IV. Aspects thérapeutiques des CSTN :

A. Généralités :

Étant donné qu'il n'y a pas de cible, la chimiothérapie est actuellement la seule thérapie systémique approuvée qui améliore les résultats dans le TNBC. Actuellement il y a plusieurs études qui explorent d'autres options de traitement systémique, 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 [101].

Les TNBC sont biologiquement agressifs. Bien que certains rapports suggèrent qu'ils répondent mieux à la chimiothérapie que d'autres types de cancer du sein, le pronostic demeure médiocre [102]. Ceci est dû à : un raccourcissement de l'intervalle sans maladie dans le contexte adjuvant et néoadjuvant et en cours plus agressif dans le contexte métastatique.

La sensibilité du TNBC à la chimiothérapie est élevée. Les traitements courants incluent 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 [103].

La TNBC est un groupe qui se distingue par son hétérogénéité. Ainsi, l'identification de biomarqueurs moléculaires est indispensable pour anticiper la réponse à une chimiothérapie

spécifique et pour améliorer davantage les stratégies de traitement avec le menu actuel des options de chimiothérapie et des combinaisons futures avec des thérapies ciblées[104].

1. Chimiothérapie néoadjuvante :

La chimiothérapie néoadjuvante est définie par une chimiothérapie administrée avant une intervention chirurgicale. C'est un élément crucial dans la prise en charge thérapeutique du cancer du sein, que ce soit en l'administrant seule ou avec d'autres traitements systémiques comme l'immunothérapie. Pour les types agressifs de cancer du sein, tels que les cancers du sein HER2-positifs et triple-négatifs. Cette chimiothérapie systémique néo-adjuvante est associée à plusieurs avantages. Initialement, les avantages les plus importants du CTN étaient sa capacité à réduire la taille de la tumeur et à réduire le stade des tumeurs localement avancées, augmentant ainsi la probabilité d'une chirurgie conservatrice du sein et réduisant les complications postopératoires sans compromettre les résultats en termes de survie. Aujourd'hui, et en plus de ce qui précède, la CTN permet aux cliniciens d'intégrer la réponse au traitement dans le processus d'évaluation de l'efficacité de la chirurgie mammaire. Et en conséquence, de réduire ou d'augmenter l'intensité des traitements adjuvants locorégionaux et/ou systémiques. La thérapie adaptée à la réponse peut donc être utilisée pour éviter les effets secondaires de traitements potentiellement inutiles. Les patients dont les tumeurs présentent une réponse clinique au traitement systémique peuvent être candidats à un traitement désescaladé, par exemple en remplaçant le curage ganglionnaire axillaire complet par un curage axillaire ciblé ou même une biopsie du ganglion lymphatique sentinelle, ou en omettant complètement la radiothérapie adjuvante. D'autre part, des thérapies locales plus radicales telles que la dissection axillaire ciblée et/ou la radiothérapie adjuvante ainsi qu'une chimiothérapie supplémentaire peuvent être plus justifiées chez les patientes dont les tumeurs ne répondent pas de manière satisfaisante à la CTN[105].

La majorité des essais cliniques sur le cancer du sein triple négatif se concentraient sur l'augmentation des taux de pCR en remplaçant un taxane par un autre (par exemple, les essais GeparSepto et ETNA) ou en ajoutant du carboplatine au schéma thérapeutique (par exemple, les essais GeparSlixto, CALGB 40603 et BrighTNess), plus récemment, les essais se sont davantage orientés vers l'inclusion des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire (immune checkpoint inhibitors ICI) dans le cadre néoadjuvant. Cela a conduit à des améliorations significatives des taux de pCR et des résultats de survie, et les résultats ont été considérés comme un changement de pratique (Figure).

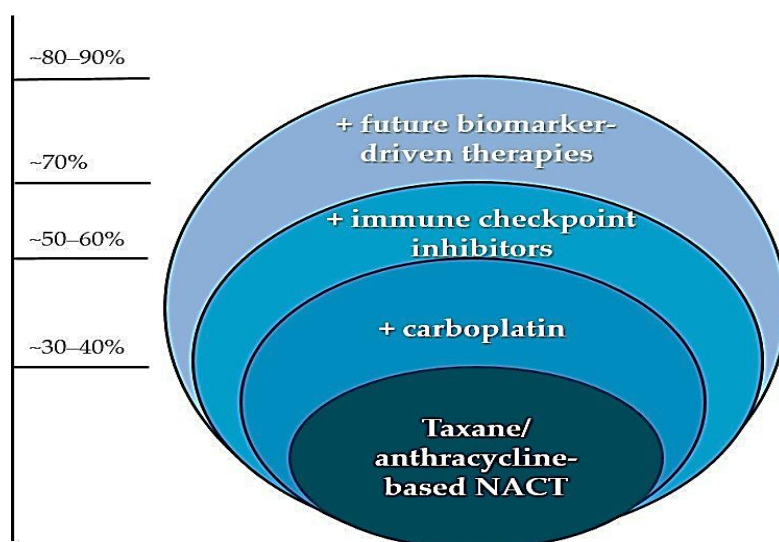


Figure 30 : Augmentation du taux de pCR chez les patientes atteintes de cancer du sein en ajoutant du carboplatine et des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ICI. Avec le développement de la recherche sur les biomarqueurs et les thérapies basées sur les biomarqueurs, les taux de pCR devraient encore augmenter [105].

2. Protocoles de la CTN :

a. Schéma à base de taxane/anthracycline :

Plusieurs études ont montré que les protocoles de chimiothérapie utilisés dans le cadre adjuvant peuvent également être appropriés dans le cadre néoadjuvant [106][107]. Ainsi, les lignes directrices actuelles de l'ASCO recommandent que les patientes atteintes d'un cancer du sein avec envahissement ganglionnaire et/ou au moins cT1c se voient proposer un schéma CTN à base de taxane/anthracycline [108], qui a été associé à une amélioration des résultats [106]. En outre, l'Adriamycine Cyclophosphamide (AC) à dose dense suivi de paclitaxel ou l'Epirubicine Cyclophosphamide (EC) à dose dense suivi de docétaxel ont montré une amélioration de la survie ainsi que l'obtention d'une pCR, l'anthracycline à dose unique et le paclitaxel hebdomadaire étant le traitement le plus efficace pour le cancer du poumon.

Le traitement néoadjuvant du cancer du sein est le protocole privilégié [109] [110] [111]. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour bien comprendre la posologie et la séquence optimales de ces schémas dans la chimiothérapie néoadjuvante du cancer du sein.

b. L'ajout du nab-paclitaxel à chimiothérapie :

L'essai GeparSepto a montré que l'administration hebdomadaire de nab- paclitaxel, par rapport au paclitaxel, suivie d'une EC dans le cadre du traitement néoadjuvant contribue à un taux de pCR plus élevé (38 % contre 29 % ; OR 1.53, IC 95%, 1,20-1,95 ; $p < 0,001$ non ajusté) et à une meilleure SSR (84,0 % vs. 76,3 % ; HR 0,66, IC 95 %, 0,51-0,86 ; $p = 0,002$) chez les patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce [112] [113].

Cependant, l'amélioration de la pCR avec le nab-paclitaxel par rapport au paclitaxel rapportée dans l'essai ETNA n'a pas atteint la signification statistique (22,5 % contre 18,6 %, respectivement ; OR 0,77, IC à 95 %, 0,52-1,13 ; $p = 0,19$) [114], ce qui était également vrai

pour la SSR à 5 ans (75,6 % contre 68,1 %, respectivement ; HR 0,83, IC à 95 %, 0,60–1,14 ; $p = 0,245$) [115].

Le nab–paclitaxel n'est à ce jour autorisé que pour le traitement du cancer du sein métastatique. Néanmoins, il est fréquemment utilisé hors AMM dans le traitement néoadjuvant de cas distincts de cancer du sein métastatique, ainsi que comme substitut en cas de réactions d'hypersensibilité au paclitaxel à base de solvant, et il a été utilisé dans plusieurs essais d'immunothérapie précoce [11] [117]. L'association de nab– paclitaxel et de carboplatine a été étudiée ; même si l'application continue semble conduire à un taux plus élevé de pCR dans le cancer du sein et à une tendance à l'amélioration de la survie sans récurrence, la toxicité, en particulier la neurotoxicité, a également augmenté. Par conséquent, ce régime reste à l'étude [118] [119].

c. L'ajout d'un sel de platine(carboplatine)à la chimiothérapie standard :

En ce qui concerne l'ajout de platine à la CTN standard à base d'anthracycline, plusieurs essais cliniques de phase II et III ont montré une amélioration des taux de pCR [120] [121], mais il y a une augmentation de l'incidence des effets indésirables, comme prévu, et les effets sur les résultats de survie à long terme n'ont pas été entièrement élucidés. En particulier, les essais GeparSixto [122] et BrightNess [123] ont révélé une augmentation de la SSP (survie sans progression) avec l'ajout de carboplatine, mais l'étude CALGB 40603 [124] n'a pas révélé la même chose, bien que cette dernière n'ait pas été alimentée pour évaluer la SSP et qu'elle ait tout de même montré que les patientes ayant obtenu une pCR avaient de meilleurs résultats de survie que celles qui n'en avaient pas obtenue, même celles avec une classe RCB I (score qui évalue la charge tumorale résiduelle). Plus récemment, Gupta et al [125] ont montré que le bénéfice du carboplatine était limité aux patientes de moins de 50 ans, avec une SSP à 5 ans de 74,5 % vs 62,3 % ($p = 0,003$) et une survie globale SG à 5 ans de 76,8 % vs 65,7 % ($p = 0,004$) avec et sans carboplatine, respectivement. La publication complète des résultats est attendue pour mieux comprendre l'impact de cet essai.

En outre, une revue d'intervention du Cochrane Breast Cancer Group [126] a confirmé que la chimiothérapie à base de platine augmente les taux de pCR (RR à 1,44, IC à 95 %, 1,31–1,59), comme le montre une analyse groupée de 15 études portant sur 3083 patients. Les analyses de sous-groupes n'ont pas mis en évidence de différences dans la SSP en fonction du statut de mutation BRCA, du statut de déficit de recombinaison homologue (HRD) ou du statut des ganglions lymphatiques. La revue a également souligné le fait que les patientes recevant une chimiothérapie à base de platine étaient plus susceptibles de nécessiter des retards de traitement (RR 2,23, IC à 95 %, 1,70–2,94), des réductions de dose (RR 1,77, IC à 95 %, 1,56–2,02) et un arrêt précoce du traitement (RR 1,20, IC à 95 %, 1,04–1,38). La toxicité hématologique a augmenté dans le groupe platine, où les patients étaient plus susceptibles de présenter une neutropénie de grade III/IV (RR 1,53, IC à 95 %, 1,43–1,63), une anémie (RR 8,20, 95% CI, 5.66–11.89), et la thrombocytopénie (RR 7,59, IC 95 %, 5,10–11,29).

Par conséquent, les directives de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) et de l'ASCO recommandent d'ajouter le carboplatine au schéma CTN après avoir examiné les avantages et les risques pour chaque patiente [127],[128].

Dans la célèbre analyse groupée CTNeoBC [129], une forte association entre la pCR et la survie à long terme dans le cas du cancer du sein a été documentée (SSP : HR 0,24, IC à 95%, 0,18–0,33 ; et SG : HR 0,16, IC à 95 %, 0,11–0,25). Cette constatation a mis en évidence la nécessité clinique de trouver d'autres options thérapeutiques pour les patientes atteintes de cancer du sein sans pCR et présentant un risque élevé de récurrence. Avant d'incorporer le nab-paclitaxel ou le carboplatine dans les schémas de traitement néoadjuvant. l'essai de phase III CREATE-X a évalué la capécitabine comme option thérapeutique pour les patientes présentant des tumeurs HER2 négatives et une maladie résiduelle après une CTN à base de taxane/anthracycline [130]. La capécitabine standard administrée pendant 6 à 8 cycles comme traitement post-CTN par rapport au contrôle a montré des effets de survie prononcés chez les patientes atteintes de TNBC en ce qui concerne la survie sans progression (69,8 % contre 56,1

% ; HR 0,58, IC à 95 %, 0,39–0,87) et de survie globale (78,8 % contre 70,3 % ; HR 0,52, IC à 95 %, 0,39–0,87), 0,30–0,90), respectivement. Cependant, l'essai GEICAM/2003–11_CIBOMA/2004–01[131] n'a pas montré d'augmentation statistiquement significative de la SSP avec l'ajout de capécitabine prolongée à la chimiothérapie standard chez les patientes atteintes de cancer du sein au stade précoce. Dans une analyse de sous–groupes prévue à l'avance, les patients présentant un phénotype non basal semblaient bénéficier de la capécitabine. En outre, l'essai ECOG–ACRIN EA1131 [132] a montré que, comparé à la capécitabine post–néoadjuvante, le platine n'améliorait pas les résultats chez les patientes atteintes de CSTN de sous–type basal avec une maladie résiduelle après la CTN, et qu'il était associé à une toxicité plus sévère.

d. Schémas thérapeutiques avec 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 [133]. 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 [134]. 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 [135]. Par conséquent, chez les patients présentant un BRCA1/2 déficient, l'inhibition de la PARP conduit à une létalité synthétique.

L'essai OlympiA est une étude multicentrique de phase III, randomisée et en double aveugle qui évalue l'effet de l'inhibiteur de la poly(ADP–ribose) polymérase (PARPi) olaparib

par rapport au placebo en tant que traitement post-CTN chez des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce à haut risque clinicopathologique HER2-négatif et une mutation génétique BRCA [136].

Les patientes atteintes de CSTN pouvaient être incluses s'ils présentaient un risque clinique élevé après une chimiothérapie adjuvante ou s'ils présentaient une maladie invasive résiduelle après CTN. L'essai a rapporté une amélioration significative de la survie globale après une médiane de 3,5 ans (HR 0,68 ; IC à 98,5 % 0,47-0,97, p=0,009). Les analyses de sous-ensembles pour les paramètres de survie ont montré des avantages dans les principaux sous-groupes [137].

En outre, l'essai ouvert non randomisé de phase II NEOTALA a évalué l'efficacité du talazoparib chez les patientes avec mutation germinale BRCA1/2 et cancer du sein HER2-négatif [138]. Les patients ont reçu du talazoparib en néoadjuvant pendant 24 semaines, suivi d'une intervention chirurgicale. Pour les 48 patients évaluable, tous souffraient de CSTN et un taux de pCR de 45,8 % a été rapporté (49,2 % dans la population en intention de traiter). Cet essai de phase précoce pourrait représenter une option de traitement non-chimiothérapie intéressante, mais des essais cliniques de confirmation plus importants avec des résultats à long terme sont nécessaires. Une analyse de suivi des biomarqueurs de l'essai [139] a révélé une forte concordance (97,8 %) entre la tumeur et la mutation germinale BRCA et une prévalence élevée (98 %) de mutations TP53. Cela met en évidence le rôle central de mutations BRCA et TP53. Cela met en évidence le rôle central des mutations BRCA et TP53 dans ce contexte et soutient l'évaluation du statut germinale BRCA pour l'éligibilité moléculaire au talazoparib chez les patientes atteintes de TNBC.

En outre, le statut de mutation BRCA1/2 peut également être utilisé pour prédire les résultats du traitement. Dans l'étude de biomarqueurs rétrospectifs GeparOcto [140], des taux de PCR plus élevés ont été observés chez les patientes présentant des variantes du gène BRCA1/2 que chez les patientes n'en possédant pas (60,4 % vs. 46,7 % ; rapport de cotes [OR],

1,74; IC à 95 %, 1,13–2,68; $p = 0,01$). Par contre, les variantes des gènes de prédisposition au cancer du sein non BRCA 1/2 n'étaient pas associées à la réponse thérapeutique (tableau). Cela est particulièrement vrai pour les patientes atteintes de TNBC et de cancer du sein HR-positif/HER2-négatif, ce qui suggère que le test gremlin BRCA1/2 devrait être envisagé avant le début du traitement.

Tableau XXVIII : Publications clés mettant en évidence les biomarqueurs prédictifs et pronostiques dans le cancer du sein au stade précoce dans le cadre du traitement néoadjuvant. [141] :

Référence	Type de publication	Nombre	Sous-types de cancer du sein	Biomarqueurs étudiés	Points forts
Myers et al [141]	Grande cohorte rétrospective d'un seul établissement	1426	HER2-positif, TNBC, HR- positive/HER2- négative	Statut de la mutation <i>BRCA1/2</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Une pCR a été obtenu chez 42 % des porteurs de <i>BRCA1</i>, 2 % des porteurs de <i>BRCA2</i> et 26 % des non-porteurs ($p = 0,001$). • Parmi les patientes atteintes d'une maladie cN+, la pCR ganglionnaire était plus fréquente chez les porteuses de BRCA1/2 que chez les non-porteuses (55 % contre 43 %, $p = 0,015$) ; ce phénomène a été observé dans les sous-types HR+/HER2- et TNBC. • Le statut <i>BRCA1</i> et le sous-types TNBC et HER2+ étaient indépendamment associés à la pCR.

Pohl-Rescigno et al [140]	Analyse secondaire Essai de GeparOcto	914	HER2-positif, TNBC, HR positive/HER2-négative	statut de la mutation <i>BRCA1/2</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Des taux de RCP plus élevés ont été observés chez les patients présentant des variantes <i>BRCA1/2</i> que chez les patients n'en présentant pas (60,4 % contre 46,7 % ; OR, 1,74, IC à 95 %, 1.13-2.68 ; $p = 0.01$). • Les variantes des gènes de prédisposition au cancer du sein <i>non-BRCA1/2</i> n'ont pas été associées à la réponse au traitement. • Les patients atteints de cancer du sein avec variants <i>BRCA1/2</i> ont obtenu les taux de RCP les plus élevés dans le groupe PMCb (74,3 % contre 47,0 % sans variants <i>BRCA1/2</i> ; OR, 3,26, IC à 95 %, 1,44-7,39 ; $p = 0,005$) et dans le groupe idEPC (64,7 % contre 45,0 % ; OR,

					<p>2,24, IC à 95 %, 1,04-4,84 ; $p = 0,04$).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un statut positif de la variante <i>BRCA1/2</i> a également été associé à des taux élevés de pCR chez les patients atteints d'un cancer HR-positif/HER2-négatif (31,8 % contre 11,9 % sans variante <i>BRCA1/2</i> ; OR, 3,44, 95 % CI, 1.22-9.72 ; $p = 0.02$).
--	--	--	--	--	---

B. Les perspectives :

1. Immunothérapie :

Récemment, l'immunothérapie est apparue comme une voie thérapeutique prometteuse pour le TNBC. Initialement, le traitement de première intention du cancer du sein métastatique consistait en une chimiothérapie, sans qu'aucune information moléculaire ne dicte le régime. Aujourd'hui 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 [142]. En bloquant cette interaction, les agents d'immunothérapie tels que le pembrolizumab (anticorps anti-PD-1) agissent en augmentant l'immunité antitumorale.

L'essai pivot de phase III KEYNOTE-522, randomisé et contrôlé par placebo, a étudié l'ajout du pembrolizumab, inhibiteur de PD-1, à une CTN à base d'anthracycline/taxane et de carboplatine, suivi du pembrolizumab ou d'un placebo après la chirurgie, dans le cas d'un cancer du sein de stade II/III au stade précoce (TNBC) [143]. L'essai a fait état d'une augmentation significative de la pCR et, par la suite, d'une amélioration significative de la SSE [144] (tableau). Les résultats ont été considérés comme modifiant la pratique. Une amélioration a été observée dans les sous-groupes PD-L1 positifs et négatifs dans le cadre du traitement néoadjuvant, contrairement au traitement métastatique, où les résultats en termes de survie se sont améliorés chez les patients atteints de cancer du sein et de maladie PD-L1 positive uniquement [145]. On attend avec impatience les données de l'essai sur la survie à long terme.

Néanmoins, l'incertitude persiste quant à l'approche optimale pour les patients qui n'obtiennent pas de pCR et quant à la durée optimale de l'ICI ; indépendamment de la pCR ; en tant que composante d'un traitement adjuvant ultérieur. Par exemple, dans l'essai néoadjuvant GeparNuevo comparant le durvalumab, inhibiteur de PD-L1, au placebo administré avec la CTN, une augmentation modérée de la pCR de 9,2 % s'est traduite par une amélioration de l'iDFS (survie sans maladie invasive), de la DFS (survie sans maladie) et de la SG (survie globale), même si le calendrier n'incluait pas la poursuite du traitement adjuvant par ICI [146].

D'autre part, l'essai IMpassion031 comparant l'atezolizumab, inhibiteur de PD-L1, à un placebo administré avec nab-paclitaxel-EC (epuribucine -cyclophosphamide) suivi d'atezolizumab ou d'un placebo après la chirurgie a montré une amélioration significative de

la pCR seulement, sans une amélioration significative de l'SSE avec une forte tendance pour la SG [147][148].

L'essai ALEXANDRA/IMpassion030 portant sur l'ajout de l'atezolizumab à la chimiothérapie adjuvante classique a récemment rapporté des résultats finaux négatifs [149], suscitant des spéculations quant à la nécessité de la présence d'une tumeur primaire pertinente pour provoquer une réponse immunitaire adéquate, comme cela a été démontré précliniquement [150] et cliniquement pour le mélanome [151]. De même, l'essai A- BRAVE n'a pas réussi à montrer une amélioration de la DFS avec l'avelumab adjuvant par rapport à l'observation pour les patientes atteintes d'un CSTN précoce et d'une maladie résiduelle après une CTN ou à haut risque après une chirurgie primaire et une chimiothérapie adjuvante [152]. Néanmoins, la SG a été significativement améliorée pour l'ensemble de la population. Le traitement ICI post-néoadjuvant reste controversé, étant donné que la capécitabine [153] et l'olaparib (pour le cancer du sein associé à mutation germinale BRCA) [136] sont des traitements post-CTN recommandés pour les patientes atteintes de cancer du sein triple négatif et de maladie résiduelle, selon les essais initiaux, avec un bénéfice documenté en termes de survie [136,153].

L'essai de phase III SACIA (GBG 102, NCT04595565) est en cours pour évaluer le traitement post-CTN avec le sacituzumab govitecan (SG), un ACC (anticorps conjugué) qui s'est avéré efficace dans le cancer du sein métastatique précédemment traité par une chimiothérapie à base de taxane/anthracycline, en comparaison avec le contrôle (traitement au choix du médecin). L'importance d'une éventuelle combinaison d'ICI avec la capécitabine post-CTN ou un traitement par ACC devra être déduite de l'étude de phase III ASCENT-05/OptimICE-RD (AFT- 65, GBG 119, NCT05633654) récemment lancée, comparant SG+ pembrolizumab vs. pembrolizumab ± capécitabine (selon la décision du médecin traitant) chez les patients atteints de cancer du sein et d'une maladie résiduelle après la CTN. Plusieurs autres essais étudient actuellement le rôle d'un ACC avec ou sans ICI dans le cadre

néoadjuvant et post-néoadjuvant (par exemple, NeoSTAR (NCT04230109), I-SPY2 (NCT01042379), TROPION-Breast03 (NCT05629585), et TROPION-Breast04 (NCT06112379))....

De plus, une réponse définitive à la question de savoir si un traitement ICI adjuvant est nécessaire chez les patients ayant obtenu une pCR est attendue avec des essais de non-infériorité tels que l'essai de phase III OptimICE-PCR (NCT05812807), qui compare l'effet du pembrolizumab à l'observation chez les patients atteints d'un cancer du sein à un stade précoce ayant obtenu une pCR après une CTN incluant le pembrolizumab.

En résumé, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour élucider l'impact de l'immunothérapie adjuvante sur la survie à long terme et pour identifier des biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement.

Actuellement, les biomarqueurs sont étudiés dans le cadre post-néoadjuvant pour détecter la maladie résiduelle mineure (MRD) post-opératoire afin d'aider à guider les décisions thérapeutiques. Par exemple, chez les patientes atteintes de cancer du sein et de MRD après une CTN, la détection de l'ADN tumoral circulant (ADNct) a été associée de manière significative à une SSR et une SG plus faibles [145,155] (tableau). C'est pourquoi la détection de l'ADNct fait actuellement l'objet d'études afin d'ajuster l'immunothérapie après le traitement primaire du cancer du sein. Par exemple , l'essai de phase II c-TRAK-TN (NCT03145961) porte sur la détection de l'ADNct pour adapter l'immunothérapie après la fin du traitement primaire du cancer du sein triple négatif. Par exemple, l'essai de phase II c-TRAK-TN (NCT03145961) inclut une composante de surveillance sérielle de l'ADNct ainsi qu'une composante thérapeutique avec le pembrolizumab pendant un an en cas de détection d'ADNct, afin d'évaluer la capacité de l'ADNct à détecter les cellules cancéreuses après le traitement standard, en complément du pembrolizumab dans le TNBC à un stade précoce.

L'augmentation des TIL a également été étudiée en tant que biomarqueurs pour guider les plans de traitement ultérieurs. Par exemple, l'augmentation des TIL permet de distinguer

les patientes atteintes d'un cancer du sein de stade I qui ont besoin d'un traitement adjuvant de celles qui présentent un faible risque de récurrence et pour lesquelles un traitement supplémentaire n'est pas bénéfique [156,157]. De plus, il a été démontré dans l'essai GeparNuevo qu'une augmentation des TILs prédit des taux de RCP plus élevés dans l'ensemble [158], et une méta-analyse récente a montré que cela se traduit par des améliorations significatives de la DFS et de la OS [159] (Tableau). En utilisant les données de séquençage de l'exome entier et de séquençage de l'ARN de la même étude, il a été montré que la charge mutationnelle de la tumeur ainsi que les profils d'expression des gènes immunitaires ou les TILs sont également des prédicteurs indépendants de la pCR [160]. Il est donc nécessaire de poursuivre les analyses de la charge mutationnelle de la tumeur en combinaison avec les paramètres immunitaires afin d'adapter les thérapies dans le cas du cancer du sein triple négatif.

Tableau XXIX : Essais cliniques examinant l'efficacité de l'immunothérapie dans le cadre néoadjuvant pour le TNBC à un stade précoce.

Procès	N	Intervention	Contrôle	Traitement post-opératoire	Résultats
KEYNOTE-522 [143,144] (NCT03036488)	1174	Pembrolizumab toutes les 3 semaines plus paclitaxel et carboplatine pendant quatre cycles, suivi de quatre cycles de pembrolizumab plus AC/EC tous les 3 semaines pour 12 semaines	Placebo toutes les 3 semaines plus paclitaxel et carboplatine pendant quatre cycles, suivi de quatre cycles de placebo plus AC/EC toutes les 3 semaines pendant 12 semaines	Pembrolizumab ou placebo toutes les 3 semaines jusqu'à 9 cycles	Augmentation significative du taux de pCR (63,0 % contre 55,6 %) Augmentation significative de l'EFS (84,5% contre 76,8%)
NeoTRIP Michel-Ange [161] (NCT002620280)	280	Carboplatine AUC 2 et nab-paclitaxel le jour 1 et le jour 8 toutes les 3 semaines avec atézolizumab le jour 1 toutes les 3 semaines pendant huit cycles	Carboplatine AUC 2 et nab-paclitaxel le jour 1 et jour 8 toutes les 3 semaines pour 8 cycles	4 cycles d'une anthracycline régime selon choix de l'enquêteur	Augmentation non significative du pCR taux (48,6% contre 44,4%)

Cancer du sein triple négatif : Expérience du service de gynécologie obstétrique du CHU Mohammed VI de Marrakech

<p>GeparNuevo [146,158] (NCT02685059)</p>	<p>174</p>	<p>Durvalumab toutes les 4 semaines ajouté au nab-paclitaxel chaque semaine pendant 12 semaines, suivi de durvalumab toutes les 4 semaines plus EC toutes les 2 semaines</p>	<p>Placebo toutes les 4 semaines ajouté au nab-paclitaxel chaque semaine pendant 12 semaines, suivies d'un placebo toutes les 4 semaines plus CE toutes les 2 semaines</p>	<p>Selon la norme de soins (ne fait pas partie de l'étude)</p>	<p>Augmentation non significative du pCR taux (53,4 % contre 44,2 %) Gains significatifs en termes de survie : iDFS à 3 ans (85,6 % contre 77,2 %) DDFS à 3 ans (91,7 % contre 78,4 %) OS à 3 ans (95,2 % contre 83,5 %)</p>
<p>IMpassion0 31 [147] (NCT03197935)</p>	<p>333</p>	<p>Atezolizumab toutes les 2 semaines ajouté à nab-paclitaxel toutes les semaines pendant 12 semaines, suivi d'atezolizumab toutes les 2 semaines plus AC toutes les 2 semaines pendant quatre cycles</p>	<p>Placebo toutes les 2 semaines ajouté au nab-paclitaxel une fois par semaine pendant 12 semaines, suivies d'un placebo toutes les 2 semaines plus AC toutes les 2 semaines pour 4 cycles</p>	<p>Bras d'intervention : atézolizumab toutes les 3 semaines pour 11 cycles Bras de contrôle : surveillance jusqu'à 1 an après le début de thérapie</p>	<p>Augmentation significative du taux de pCR (58% contre 41%)</p>
<p>J-SPY2 [162] (NCT01042379)</p>	<p>29 (TNBC) 180 (contrôle)</p>	<p>Pembrolizumab toutes les 3 semaines pendant 4 cycles simultanés avec du paclitaxel hebdomadaire pendant 12 semaines, suivis d'AC toutes les 2 à 3 semaines pendant 4 cycles</p>	<p>Paclitaxel hebdomadaire pour 12 semaines, suivies de AC toutes les 2 à 3 semaines pendant 4 cycles</p>	<p>Selon la norme de soins (ne fait pas partie de l'étude)</p>	<p>Augmentation du taux de pCR (60% contre 22%)</p>

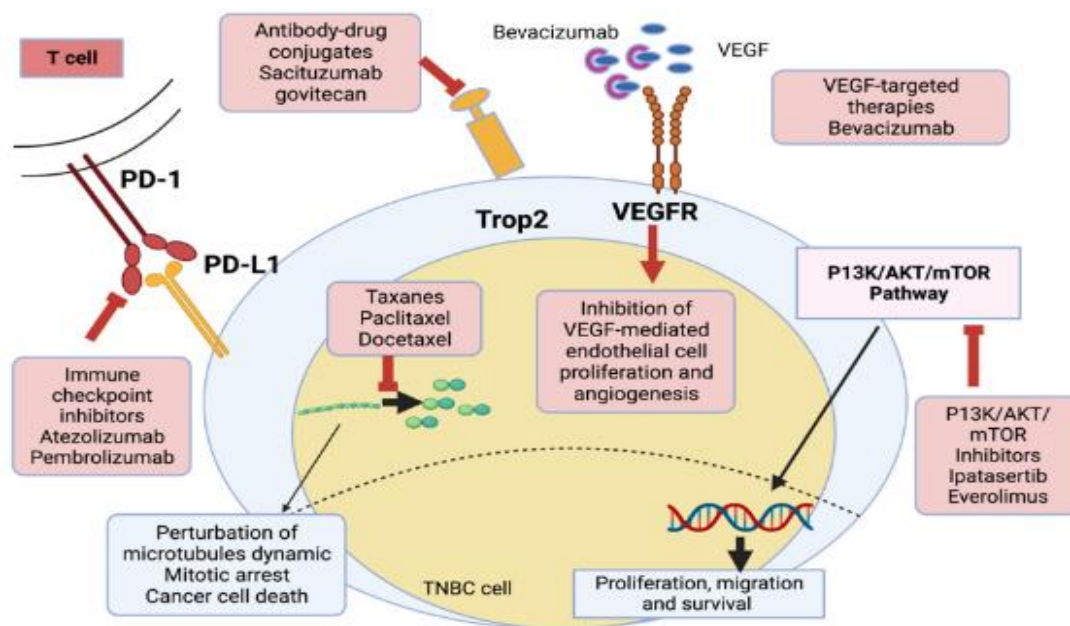


Figure 31 : Divers approches thérapeutiques du cancer du sein triple négatif (TNBC) précoce et avancé ont été proposées [127]

V. Pronostic du cancer du sein triple négatif :

Le cancer du sein triple négatif (TNBC) représente environ 10 à 20 % des cancers du sein et se caractérise par l'absence de récepteurs hormonaux (œstrogène et progestérone) ainsi que du récepteur HER2. Il s'agit d'une forme agressive de cancer du sein, associée à un pronostic plus défavorable en raison de l'absence de cibles thérapeutiques spécifiques, ce qui limite les options de traitement adjuvant. Le TNBC touche souvent des patientes plus jeunes, et le risque de récurrence est élevé, en particulier dans les trois premières années suivant le diagnostic. Lors du diagnostic, les TNBC sont habituellement de haut grade avec des tumeurs plus volumineuses et avec un profil plus agressif : faible expression de BCL2 (tumeurs BL), forte expression de p53 et Ki67 élevé. Dans ce sous-groupe, contrairement aux autres sous-

types tumoraux, il existerait une relative indépendance du risque d'atteinte ganglionnaire vis-à-vis de la taille tumorale [4].

1. Risque de récurrence locorégionale :

La corrélation entre le statut TN et une augmentation du risque de récurrences locorégionales reste débattue. Cependant, même si certains auteurs tel qu'Haffty [164] ne constatent pas de majoration du risque de récurrences locorégionales mais bien un sur-risque d'évolution métastatique, un faisceau croissant de données cliniques évoque le contraire (étude réalisée sur 482 cancers du sein, dont 117 cancers du sein triple négatifs avec un suivi médian de 7,9 années). Tan et al. En 2008 [165], sur 245 cancers du sein TN et BL, ne retrouvent pas non plus d'impact sur la rechute locorégionale mais ne précisent pas le type de traitement local. Kyndi et al. [166] ont rapporté, sur une population de 1 000 patientes, un moins bon taux de contrôle locorégional après radiothérapie adjuvante, tant chez les tumeurs TN ($p = 0,002$) que les tumeurs RH-/HER2+ ($p = 0,0003$). Un résultat similaire était retrouvé chez 519 patientes dans l'étude de Solin et al. [167], avec des taux d'échec local à 8 ans de 8 % contre 4 % dans le reste de la population ($p = 0,041$). Il est intéressant de noter que dans l'étude de Voduc et al. [168], ce sur-risque semble concentré sur les BL alors que les autres tumeurs TN ne présentaient pas d'augmentation du risque de récurrence locorégionale.

2. Risque de métastase à distance :

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

plus faible, persistait dans le temps. Cette donnée est confirmée dans les études de Nofech-Mozes et d'Esserman [169], [170]

Ainsi, si on compare le taux de survie à 3 ans entre un groupe de tumeurs TN et un groupe de tumeurs non-TN, il est respectivement de 76,8 % versus 93,5 % ($p < 0,0001$), de même, si on compare des carcinomes BL et non-BL, le taux de survie à 3 ans est respectivement de 77,4 % versus 93,4 % ($p < 0,0001$) [171]. Comparativement aux autres sous-types tumoraux, les tumeurs TN donnent plus fréquemment des métastases viscérales, notamment hépatiques et cérébrales, peut-être moins de métastases osseuses (mais cette donnée n'est pas retrouvée dans l'étude de Dent [172]) et très peu de métastases séreuses [172], [173]. Ici aussi, certaines modulations peuvent être faites si l'on considère les tumeurs BL comparativement aux autres tumeurs TN non-BL. Ainsi, Kennecke rapporte dans une série de 3 726 patientes que les tumeurs BL présentent un taux plus important de métastases cérébrales, pulmonaires et ganglionnaires, mais avec significativement moins de métastases osseuses et hépatiques, alors que les tumeurs TN non-BL présentent un profil relativement similaire, mais avec des taux plus importants de métastases hépatiques [174]. Pour ce qui est du risque de développer des métastases cérébrales, il resterait inférieur à celui des tumeurs HER2+, mais cependant nettement plus élevé que celui des tumeurs RH+ [175]. Le pronostic des métastases cérébrales est plus sombre dans les cancers du sein TN que pour les autres tumeurs mammaires [176]. Après cette période de 3 à 5 ans, le risque de rechute diminue rapidement et les rechutes à plus de 10 ans après le diagnostic initial sont exceptionnelles. Au final, les survivantes à long terme (au-delà de 10 ans) dans la population TN ou BL pourraient avoir une survie comparable à la population non-TN ou non-BL [171]. Il apparaît donc qu'en tant que groupe, les tumeurs TN et BL ont un pronostic péjoratif ; cependant, le pronostic devrait être évalué au sein des différents sous-types répondant à la définition de TNBC.



CONCLUSION

En conclusion, le cancer du sein triple négatif (TNBC) représente un défi thérapeutique majeur en raison de son agressivité clinique et de son pronostic défavorable. Ces tumeurs, définies par l'absence de récepteurs hormonaux (ER et PR) et HER2, ne répondent pas aux options thérapeutiques conventionnelles comme l'hormonothérapie et les thérapies ciblant HER2, ce qui limite les possibilités de traitement à la chimiothérapie cytotoxique. Malgré l'efficacité souvent observée en chimiothérapie néo-adjuvante, le risque de rechute et la survie globale de ces patientes restent préoccupants.

Notre étude, en cohérence avec les tendances générales observées dans la littérature, met en lumière la nature particulièrement agressive de ces tumeurs et leur évolution souvent défavorable, même en présence de traitements chimiothérapeutiques. Ces résultats soulignent l'importance d'approches thérapeutiques plus diversifiées et ciblées pour améliorer le pronostic des patientes atteintes de TNBC.

Il devient crucial de développer des stratégies thérapeutiques plus innovantes et de mieux comprendre la biologie de ce sous-groupe de tumeurs par l'identification de nouvelles signatures moléculaires. L'avenir du traitement des TNBC réside potentiellement dans des essais cliniques internationaux qui rassemblent les expertises d'anatomo-pathologistes, d'oncologues, et de chercheurs fondamentaux pour caractériser de manière optimale ce type de cancer. Cette coopération est nécessaire pour identifier des cibles thérapeutiques spécifiques et pour concevoir des traitements qui tiennent compte de la complexité biologique du TNBC.



RÉSUMÉ

Notre travail est sous forme d'une étude rétrospective et descriptive portant sur 112 cas de cancer du sein triple négatif sur une période de 6 ans (de 2018 à 2023) au sein du service de gynécologie obstétrique du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech.

La fréquence du cancer du sein triple négatif dans notre série était de 13 %, La population étudiée était exclusivement féminine, l'âge moyen était de l'ordre de 49,3 ans, 53% des patientes étaient multipares, et 64% des patientes étaient pré ménopausées. Le Diabète était l'antécédent médicale le plus fréquent (30%).

19% des cas avaient un antécédent personnel de cancer du sein, et 9.8% des patientes avaient un antécédent familial de cancer du sein et / ou ovaire.

Sur le plan clinique, le délai de consultation moyen est de 4.16 mois. Le motif de consultation le plus fréquent était l'autopalpation d'un nodule du sein observé chez 102 patientes, soit 91% des cas étudiés, la taille moyenne de la tumeur à l'examen clinique était 38 mm 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 104 patientes (soit 93% de l'échantillon étudié).

Sur le plan thérapeutique, toutes les patientes ont subi un traitement chirurgical, il s'agissait d'une mastectomie de type pâtey dans 67,9%, et d'une chirurgie conservatrice dans 32,1%. Le curage ganglionnaire a été réalisé chez 96.4%. Et 77.7% ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante contre 22.3% ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante, et 66% ont bénéficié d'une radiothérapie.

Le taux de décès et de récurrence dans notre étude était de 24% et 29% respectivement avec un taux de recul moyen calculé estimé à 46 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.

Summary

Our work is a retrospective and descriptive study of 112 cases of triple-negative breast cancer over a 6 year period (from 2018 to 2023) in the gynecology and obstetrics department of Mohammed VI University Hospital in Marrakech.

The frequency of triple-negative breast cancer in our series was 13%. The study population was exclusively female, with a mean age of 49.3 years. Multiparity was observed in 53% of patients, and 64% of patients were premenopausal. Diabetes was the most common medical history (30%). Personal history of breast cancer was present in 19% of cases, and 9.8% of patients had a family history of breast and/or ovarian cancer.

Clinically, the average consultation delay was 4.16 months. The most frequent reason for consultation was self-palpation of a breast nodule, reported in 102 patients, representing 91% of the cases studied. The average tumor size on clinical examination was 38 mm. The left side was more affected (50% of cases).

Radiologically, all patients underwent an ultrasound-mammography combination, with a predominance of tumors classified as ACR 5 in 63% of cases.

Histologically, invasive ductal carcinoma was the most frequent type, accounting for 93% of the sample (104 patients).

Therapeutically, all patients underwent surgical treatment: 67.9% had a Patey-type mastectomy, and 32.1% had conservative surgery. Axillary dissection was performed in 96.4% of cases. Additionally, 77.7% received neoadjuvant chemotherapy, 22.3% received adjuvant chemotherapy, and 66% received radiotherapy.

In our study, the mortality and recurrence rates were 24% and 29%, respectively, with a calculated mean follow-up period of 46 months.

Currently, the treatment of triple-negative breast cancer is undergoing a transformation with the advent of PDL1 inhibitors, which have improved overall survival. However, the prognosis remains poor, especially in advanced stages.

ملخص

عملنا هو دراسة وصفية استرجاعية شملت 112 حالة من سرطان الثدي الثلاثي السلبي خلال فترة 6 سنوات (من 2018 إلى 2023) (في قسم أمراض النساء والتوليد بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش).

بلغت نسبة حدوث سرطان الثدي الثلاثي السلبي في دراستنا 13%. تكونت العينة المدروسة بالكامل من النساء، وكان متوسط أعمار المريضات حوالي 49.3 سنة. كانت 53% من المريضات متعدّدات الولادات، و64% منهن كنّ في مرحلة ما قبل انقطاع الطمث. كان داء السكري هو السوابق المرضية الأكثر شيوعًا بنسبة 30%. كما أن 19% من الحالات كانت لديها سوابق شخصية للإصابة بسرطان الثدي، و9.8% من المريضات كانت لديهن سوابق عائلية لسرطان الثدي و/أو المبيض على الصعيد السريري، بلغ متوسط تأخر التشخيص 4.16 أشهر. وكان السبب الأكثر شيوعًا للزيارة الطبية هو ملاحظة كتلة في الثدي عبر الفحص الذاتي، حيث وُجدت لدى 102 مريضة، أي بنسبة 91% من الحالات المدروسة، وكان متوسط حجم الورم عند الفحص السريري 38 ملم، مع 50% تركز الحالات في الثدي الأيسر بنسبة 50%.

أما من الناحية الإشعاعية، فقد أجري لجميع المريضات تصوير الثدي بالأشعة الصوتية ACR 5. والماموغرافيا، حيث تبين أن 63% من الأورام كانت مصنفة من الناحية التشريحية المرضية، كان النوع الأكثر شيوعًا هو السرطان القنوي الغازي، حيث وُجد لدى 104 مريضات، أي بنسبة 93% من العينة المدروسة.

وعلى المستوى العلاجي، خضعت جميع المريضات للعلاج الجراحي، حيث شمل استئصال بنسبة 67.9%، والجراحة التحفظية بنسبة 32.1%. كما أُجري تنظيف العقد Patey الثدي بنمط الليمفاوية لدى 96.4% من المريضات، واستفادت 77.7% من المريضات من العلاج الكيميائي قبل الجراحة، مقابل 22.3% تلقين العلاج الكيميائي بعد الجراحة، بينما خضعت 66% للعلاج الإشعاعي. بلغت نسبة الوفيات في دراستنا 24% ونسبة الانتكاسة 29%، مع متوسط فترة متابعة تُقدر بـ شهرًا. في الوقت الراهن، يشهد علاج سرطان الثدي الثلاثي السلبي تطورًا كبيرًا مع ظهور العلاج 46 ما أدى إلى تحسين البقاء على قيد الحياة. ورغم ذلك، لا يزال PDL1 المناعي بواسطة مثبطات التشخيص قاتمًا خاصًا في المراحل المتقدمة.



ANNEXES



Fiche d'exploitation :

I-DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUE :

- IP :
- N° dossier :
- Nom prénom :
- Sexe : femme homme
- Age : ans
- Origine géographique : urbain rurale
- Niveau socio-économique :
- Etat matrimonial : célibataire marié divorcé veuve
- Gestité : parité : nombre d'enfant :
- Ménopause : oui non Age : ans

➤ Antécédents :

- Personnels :
- Médicaux

HTA : oui non

Diabète : oui non

Contraception : oui non

THS : oui non

Atcd de cancer de l'endomètre : oui non

Atcd de cancer du sein : oui non

Atcd de cancer de l'ovaire : oui non

Autre :.....

- Chirurgicaux : oui non

- Toxique :

Tabac alcool autre :.....

- Familiaux :

Atcd de cancer du sein : oui non

Cancer du sein triple négatif : Expérience du service de gynécologie obstétrique du CHU Mohammed VI de Marrakech

Atcd de cancer de l'ovaire : oui non

Atcd de cancer de l'endometre : oui non

Autre :

II- DONNEES DIAGNOSTIQUE :

- o Délais entre signe clinique et consultation: jour
- o Date du diagnostic initial : / /
- o circonstances de diagnostic:
 - Fortuite : oui non
 - Nodule : oui non
 - Autopalpation : tuméfaction mammaire ADP axillaire
 - Mastodynie : oui non
 - Ulcération : oui non
 - Galagtorragie : oui non
 - Sein inflammatoire: oui non
 - Peau d'orange : oui non
 - Rétraction mammaire : oui non
 - Lésion exématiforme : oui non
 - AEG : oui non
 - Douleur osseuses : oui non

1) Examen physique :

- Inspection :

Peau d'orange : oui non

Signe inflammatoire : oui non

Mamelon : rétracté déviation écoulement

- Palpation :

Nodule dur : oui non

Irrégulier : oui non

Douleur : oui non

ADP axillaire : oui non

Ganglion de Troisier : oui non

Cicatrice de mastectomie : oui non

- Reste de l'examen : normal anormal

2) Examens paracliniques–diagnostic :

a) Mammographie :

Réalisé : oui non

Anomalies cutanées : oui non

Désorganisation architecturale : oui non

Présence d'image spéculée : oui non

Présence des microcalcifications : oui non

Unifocale : oui non

Unilatérale : oui non

Bilatérale : oui non

ACR : 1 2 3 4 5

b) Echographie mammaire & aires axillaires :

Réalisé : oui non

Anomalie :

Taille de la tumeur :

c) Biopsie mammaire :

Microbiopsie :

Macrobiopsie au mamotom :

Examen extemporané :

d) Examen Anatomopathologique :

Type histologique :

Grade SBR : 1 : 2 : 3 :

Ki 67% :

Taille tumorale :

Nombre de ganglion envahit :

Emboles tumoraux : vasculaire nerveux absents

- ❖ Le statut ganglionnaire axillaire :

Nombre de ganglion totale :

Nombre de ganglion envahit sur le nombre total des ganglions :

Ganglion sentinelle : oui non

- ❖ Caractéristiques immuno–histochimique :

RH : RE: RP :
HER 2 : 1+ 2+ 3+
FISH :

3) Bilan d'extension

a) examen clinique :

b) TDM thoraco abdominale:

Réalise : oui non

Métastases hépatique : oui non

c) Scintigraphie osseuse :

Réalise : oui non

Date diagnostic des métastases : / /

L'intervalle entre le diagnostic initial et le diagnostic des métastases :

III-DONNEES DU TRAITEMENT :

o Chirurgie :

oui non

Avant TTT systémique Après TTT systémique

Tumorectomie : oui non

Mastectomie : oui non

Curage ganglionnaire : oui non

Chirurgie des métastases : oui non

Oncoplastie : oui non

Ganglion sentinelle : oui non

Date :

o Radiothérapie :

oui non

néoadjuvante :

adjuvante:

nombre des cures:

o Chimiothérapie :

oui non

néoadjuvante :

adjuvante :

nombre des cures :

Cancer du sein triple négatif : Expérience du service de gynécologie obstétrique du CHU Mohammed VI de Marrakech

RCP : oui non

IV-DONNEES DU SUIVIE:

Joignable : oui non

Décès : oui non

date :

cause :

Récidive : oui non

date :

Rémission : oui non

Taux de recule :

Classification histologique OMS 2012

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



BIBLIOGRAPHIE



1. **Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., 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, 71(3), 209–249. (2021).
2. **Fondation Lalla Salma.**
Registre des cancers Rabat–Grand Casablanca RCRGC 2013–2017
3. **Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al.**
Molecular portraits of human breast tumours
Nature 2000;406:747–52.
4. **Dent, R., Trudeau, M., et al.**
Triple–negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence.
Clinical Cancer Research, 13(15), 4429–4434.
5. **Kapur, A., et al.**
New Horizons in the Management of Triple–Negative Breast Cancer.
Oncology (Williston Park), 36(1), 10–16.
6. **Adams, S., Schmid, P., et al.**
7. **Pembrolizumab** monotherapy for previously untreated, PD–L1–positive, metastatic triple–negative breast cancer: cohort B of the phase II KEYNOTE–086 study.
Annals of Oncology, 30(3), 405–411.
8. **Bareche, Y., Buisseret, L., Gruosso, T., et al.**
Unravelling triple–negative breast cancer molecular heterogeneity using an integrative multiomic analysis.
Annals of Oncology, 29(4), 895–902.
9. **Turner, N. C., Ro, J., Andre, F., et al.**
Palbociclib in Hormone–Receptor–Positive Advanced Breast Cancer.
New England Journal of Medicine, 379(20), 1923–1934.
10. **Sancho–Garnier H, Colonna M.**
Épidémiologie des cancers du sein.
Presse Médicale. 1 oct 2019;48(10):1076–84.
11. **Cancer Today .**
Disponible sur: <https://gco.iarc.who.int/today/>
12. **Bray F, Ferlay J, Laversanne M, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, et al.**
Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration.
Int J Cancer. 1 nov 2015;137(9):2060–71.
13. **American Cancer Society.**
Information and Resources about for Cancer: Breast, Colon, Lung, Prostate, Skin n.d.
<https://www.cancer.org/> (accessed January 3, 2023).

14. **Données globales d'épidémiologie des cancers.**
Epidémiologie des cancers.
Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
15. **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. 9 sept 2020;37:41.
16. **Yin L, Duan J, Bian XW, Yu SC.**
Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress.
Breast Cancer Res. 9 juin 2020;22.
17. **Freres P, Collignon J, Gennigens C, Scagnol I, Rorive A, Barbeaux A, et al.**
Triple negative breast cancer.
Rev Med Liege. mars 2010;65(3):120-6.
18. **Bakkach J.**
Triple negative breast cancer in North of Morocco: clinicopathologic and prognostic features.
BMC Women39s Health. 22 oct 2016; Disponible sur:
https://www.academia.edu/57341045/Triple_negative_breast_cancer_in_North_of_Morocco_clinicopathologic_and_prognostic_features
19. **Khalil A, Bendahhou K, Saile R, Mestaghanmi H, Abdelatif B.**
Cancer du sein triple négatif : Profil épidémio-cliniques, histologiques et thérapeutiques.
2016.
20. **Akasbi Y, Bennis S, Abbass F, Znati K, Joutei KA, Amarti A, et al.**
Clinicopathological, therapeutic and prognostic features of the triple-negative tumors in moroccan breast cancer patients (experience of Hassan II university hospital in Fez).
BMC Res Notes. 16 nov 2011;4:500.
21. **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 Women39s Health.2012;12(1).
22. **Thésés-Algérie:**
Disponible sur: <https://www.theses-algerie.com>
23. **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. 12 mai 2022;42:30.
24. **Gueye M, Gueye SMK, Mbaye M, Niasse Dia F, Faye Diémé ME, Niang MM, et al.**
Aspects cliniques et pronostiques des cancers du sein triple négatifs à l'unité de sénologie du CHU-le-Dantec de Dakar.
J Afr Cancer Afr J Cancer. 1 févr 2013;5(1):42-7.

25. **Howard FM, Olopade OI.**
Epidemiology of Triple-Negative Breast Cancer:
A Review. *Cancer J Sudbury Mass.* 1 févr 2021;27(1):8-16.
26. **Kossai M, Penault-Llorca F.**
Actualités en anatomie et cytologie pathologiques dans le cancer du sein.
Rev Francoph Lab. 1 déc 2023;2023(557):44-50.
27. **Masson E. EM-Consulte.**
Cancer du sein luminal et apport des classifications intrinsèques moléculaires : comment identifier les tumeurs lumineuses A et B en 2015 ?
Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/987278/cancer-du-sein-luminal-et-apport-des-classificatio>
28. **Sørli T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al.**
Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets.
Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100(14):8418-23.
29. **Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ.**
Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011.
Ann Oncol. 1 août 2011;22(8):1736-47.
30. **Cortet M.**
Sous-types moléculaires de cancers du sein : quels enjeux pour faire évoluer le dépistage en France. *Imag Femme.* 1 mars 2021;31(1):6-12.
31. **Jenkins EO, Deal AM, Anders CK, Prat A, Perou CM, Carey LA, et al.**
Age-Specific Changes in Intrinsic Breast Cancer Subtypes: A Focus on Older Women.
The Oncologist. 1 oct 2014;19(10):1076-83.
32. **Dalenc F, Sarradin V, Nicolaï V, Franchet C, Ung M.**
PARPi, immunothérapies et anticorps monoclonaux conjugués dans les cancers du sein triple-négatifs.
Bull Cancer (Paris). 1 janv 2021;108(1):67-79.
33. **Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, Estrada MV, Johnson KN, Shyr Y, et al.**
Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection.
PloS One. 2016;11(6): e0157368.
34. **Elbachiri M, Fatima S, Bouchbika Z, Benchekroun N, Juhadi H, Tawfiq N, et al.**
Cancer du sein chez l'homme: à propos de 40 cas et revue de la littérature.
Pan Afr Med J
35. **Age – Facteurs de risque**
Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Age>

36. **Hernandez–Aya LF, Chavez–Macgregor M, Lei X, Meric–Bernstam F, Buchholz TA, Hsu L, et al.**
Nodal status and clinical outcomes in a large cohort of patients with triple–negative breast cancer.
J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 juill 2011;29(19):2628-34.
37. **Khalil AI, Bendahhou K, Mestaghanmi H, Saile R, Benider A.**
Cancer du sein au Maroc: profil phénotypique des tumeurs.
Pan Afr Med J ;25(74).
38. **Canadian Breast Cancer Network.**
Quelle est l'influence de la race et de l'ethnicité sur le cancer du sein ?
Disponible sur: <https://www.cbcn.ca/fr/blog/our-stories/race-ethnicity>
39. **Pathak DR, Speizer FE, Willett WC, Rosner B, Lipnick RJ.**
Parity and breast cancer risk: Possible effect on age at diagnosis.
Int J Cancer. 1986;37(1):21-5.
40. **Maggie C U Cheang , David Voduc, Chris Bajdik, Samuel Leung, Steven McKinney, Stephen K Chia, Charles M Perou, Torsten O Nielsen.**
Basal–like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple–negative phenotype
Clin cancer res. 2008 Mar 1;14(5):1368–76.
41. **Barnard ME, Boeke CE, Tamimi RM.**
Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes.
Biochim Biophys Acta .
Rev Cancer. 2015;1856(1):73-85.
42. **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(7):1521-6.
43. **Millikan RC, Newman B, Tse CK, Moorman PG, Conway K, Smith LV, et al.**
Epidemiology of basal–like breast cancer.
Breast Cancer Res Treat. 2008;109(1):123-39.
44. **Scopus – Document details**
Reproductive behaviors and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta–analysis of epidemiological studies.
Disponible sur : <https://www-scopus-com.eressources.imist.ma/record/display.uri?eid=2-s2.0-84982187262&origin=inward&txGid=f3097c7b9f0a997f67081febcec0f6ff>
45. **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 Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(4):1157-66.

46. **Key TJ, Verkasalo PK, Banks E.**
Epidemiology of breast cancer.
Lancet Oncol. 1 mar 2001;2(3):133-40.
47. **Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Abramson V, Aft R, Agnese D, et al.**
NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2023: Featured Updates to the NCCN Guidelines.
J Natl Compr Canc Netw. 1 juin 2023;21(6):594-608.
48. **Weymuller V, Caille A, Diguisto C, Chas M, Jourdan ML, Arbion F, et al.**
Influence of hormonal factors on triple-negative breast cancer prognosis.
Gynecol Obstet Fertil Senol. mai 2019;47(5):471-7.
49. **Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al.**
Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study.
JAMA. 7 juin 2006;295(21):2492-502.
50. **McPherson K, Steel CM, Dixon JM.**
ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics.
BMJ. 9 sept 2000;321(7261):624-8.
51. **Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al.**
Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies.
Am J Hum Genet. mai 2003;72(5):1117-30.
52. **Lee E, McKean-Cowdin R, Ma H, Spicer DV, Van Den Berg D, Bernstein L, et al.**
Characteristics of Triple-Negative Breast Cancer in Patients With a BRCA1 Mutation: Results From a Population-Based Study of Young Women.
J Clin Oncol. 20 nov 2011;29(33):4373-80.
53. **LAAMOURI B.**
Les cancers du sein localement avancés (T4b) : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et pronostiques.
Thèse en médecine. Université de Tunis El Manar 2011.
54. **KARIMI F.**
Attitude thérapeutique devant le cancer du sein localement avancé non inflammatoire.
Thèse de médecine 203. Casablanca 1998.
55. **TAJEDDINE F.**
Place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés.
Thèse de médecine 17. Marrakech 2009.
56. **Houdebine S, Doutriaux I, Geffroy D, Labbe C, Nenciu D, Meingan P, et al.**
Dépistage du cancer du sein.
Médecine Nucl. 1 oct 2014;38(5):283-92.

57. **Rebecca Dent , Maureen Trudeau, Kathleen I Pritchard, Wedad M Hanna, Harriet K Kahn, Carol A Sawka, Lavina A Lickley, Ellen Rawlinson, Ping Sun, Steven A Narod.**
Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence.
Clin Cancer Res. 2007 Aug 1;13(15):4429-34.
58. **Karin Collett , Ingunn M Stefansson, Johan Eide, Audun Braaten, Hege Wang, Geir Egil Eide, Steinar Ø Thoresen, William D Foulkes, Lars A Akslen.**
A basal epithelial phenotype is more frequent in interval breast cancers compared with screen detected tumors.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 May;14(5):1108-12.
59. **Bakkali H, Marchal C, Lesur-Schwander A, Verhaeghe JL.**
Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins.
Cancer/Radiothérapie. 1 juin 2003;7(3):153-9.
60. **S. B. Ahmed *et al.*,**
Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes : analyse d'une série hospitalière de 729 patientes.
Santé Publique, vol. 14, n° 3, p. 231-241, 2002.
61. **J. P. N. Engbang *et al.*,**
Breast cancer in Cameroon, histo-epidemiological profile: about 3044 cases.
Pan Afr. Med. J., vol. 21, p. 242, 2015.
62. **M. E. Fouhi, A. Benider, K. Z. A. Gaëtan, et A. Mesfioui.**
Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer de sein au CHU Ibn Rochd, Casablanca.
Pan Afr. Med. J., vol. 37, p. 41, sept. 2020.
63. **F. Z. Mouh, M. Slaoui, R. Razine, M. El Mzibri, et M. Amrani.**
Clinicopathological, Treatment and Event-Free Survival Characteristics in a Moroccan Population of Triple-Negative Breast Cancer.
Breast Cancer Basic Clin. Res., vol. 14, p. 1178223420906428, 2020.
64. **F. Sanges *et al.***
Histologic subtyping affecting outcome of triple negative breast cancer: a large Sardinian population-based analysis.
BMC Cancer, vol. 20, n° 1, p. 491, juin 2020.
65. **Ahmadaye Ibrahim Khalil, Karima Bendahhou, Houriya Mestaghanmi, Rachid Saile, Abdellatif Benider.**
Cancer du sein bilatéral synchrone: expériences du centre Mohammed VI pour le traitement des cancers CHU Ibn Rochd Casablanca.

66. **M. Boisserie-Lacroix *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, vol. 18, n° 7, p. 802-811, 2013.
67. **M. J. Larsen *et al.***
Classifications within molecular subtypes enables identification of BRCA1 /BRCA2 mutation carriers by RNA tumor profiling.
PloS One, vol. 8, n° 5, p. e64268, 2013.
68. **J. Maksimenko *et al.***
Prognostic role of BRCA1 mutation in patients with triple-negative breast cancer.
Oncol. Lett., vol. 7, n° 1, p. 278-284, janv. 2014.
69. **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.
70. **Thomassin-Naggara I, Tardivon A, Chopier J.**
Standardized diagnosis and reporting of breast cancer.
Diagnostic and Interventional Imaging 2014;95:759-66.
71. **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.
72. **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.
73. **B. Gao *et al.***
Mammographic and clinicopathological features of triple-negative breast cancer », *Br. J. Radiol.*, vol. 87, n° 1039, p. 20130496, juill. 2014.
74. **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.
75. **E. S. Ko, B. H. Lee, H.-A. Kim, W.-C. Noh, M. S. Kim, et S.-A. Lee.**
Triple-negative breast cancer: correlation between imaging and pathological findings », *Eur. Radiol.*, vol. 20, n° 5, p. 1111-1117, mai 2010.
76. **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.

77. **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.
78. **Aissa A, Ben Lassoued M, Alouini R.**
Microbiopsie mammaire : fiabilité en fonction du BIRADS. *Imagerie de la Femme* 2014;24:1-13.
79. **E. Montagna et al.**
Heterogeneity of triple-negative breast cancer: histologic subtyping to inform the outcome. *Clin. Breast Cancer*, vol. 13, n° 1, p. 31-39, févr. 2013.
80. **S. Krishnamurthy, R. Poornima, V. R. Challa, et Y. G. B. Goud.**
Triple negative breast cancer – our experience and review.
Indian J. Surg. Oncol., vol. 3, n° 1, p. 12-16, mars 2012.
81. **F. K. Al-Thoubaity.**
Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study .
Ann. Med. Surg. 2012, vol. 49, p. 44-48, janv. 2020.
82. **A. Gangi, A. Chung, J. Mirocha, D. Z. Liou, T. Leong, et A. E. Giuliano.**
Breast-conserving therapy for triple-negative breast cancer.
JAMA Surg., vol. 149, n° 3, p. 252-258, mars 2014.
83. **TYPES HISTOLOGIQUES DES TUMEURS DU SEIN.**
Disponible sur :
https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/37660/9242761028_fre.pdf?sequence=1
84. **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.
85. **Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS.**
Triple-Negative Breast Cancer.
N Engl J Med 2010;363:1938-48.
86. **D. Frolik, R. Caduff, et Z. Varga .**
Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: its cell kinetics, expression of oncogenes and tumour suppressor genes compared with invasive ductal carcinomas and classical infiltrating lobular carcinomas.
Histopathology, vol. 39, n° 5, p. 503-513, nov. 2001.
87. **G. J et al.**
Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation-associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67.
Am. J. Pathol., vol. 138, n° 4, avr. 1991.

88. **B. Jm, K. Ir, et L. P.**
Association of pKi-67 with satellite DNA of the human genome in early G1 cells.
Chromosome Res. Int. J. Mol. Supramol. Evol. Asp. Chromosome Biol., vol. 6, n° 1, janv. 1998.
89. **D. E. MacCallum et P. A. Hall.**
The biochemical characterization of the DNA binding activity of pKi67.
J. Pathol., vol. 191, n° 3, p. 286-298, juill. 2000.
90. **M.Ndiaye et S. Dieng et Jaafar Ibn Talib Thiam et al.**
C102: Evaluation des facteurs pronostiques dans le cancer du sein chez la femme au Sénégal : A propos de 288 cas.
Disponible sur:
https://www.researchgate.net/publication/362065259_C102_Evaluation_des_facteurs_pronostiques_dans_le_cancer_du_sein_chez_la_femme_au_Senegal_A_propos_de_288_cas
91. **Penault-Llorca F.**
Prise en charge du cancer du sein: place du pathologiste.
Le cancer du sein, Paris: Springer Paris; 2007, p. 55-72.
92. **T. Derkaoui et al.**
Triple negative breast cancer in North of Morocco: clinicopathologic and prognostic features .
BMC Womens Health, vol. 16, n° 1, p. 68, oct. 2016.
93. **I. Bouallagui.**
Le cancer du sein triple négatif, une prise en charge spécialisée et pluridisciplinaire : ou comment définir le rôle central de l'onco-sénologue pour une prise en charge optimale.,
other, Université de Lorraine, 2017.
94. **F. Podo et al.**
Triple-negative breast cancer: present challenges and new perspectives.
Mol. Oncol., vol. 4, n° 3, p. 209-229, juin 2010.
95. **W. J. Gradishar et al.**
Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology .
J. Natl. Compr. Cancer Netw. JNCCN, vol. 20, n° 6, p. 691-722, juin 2022.
96. **R. E. Myers, M. Johnston, K. Pritchard, M. Levine, T. Oliver, et Breast Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative.**
Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline.
CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicale Can., vol. 164, n° 10, p. 1439-1444, mai 2001.
97. **E. Montagna et al.**
Breast cancer subtypes and outcome after local and regional relapse.
Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol., vol. 23, n° 2, p. 324-331, févr. 2012.
98. **H. Kennecke et al.**
Metastatic behavior of breast cancer subtypes .
J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol., vol. 28, n° 20, p. 3271-3277, juill. 2010.

99. **M. Smid et al.**
Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse.
Cancer Res., vol. 68, n° 9, p. 3108-3114, mai 2008.
100. **F. Heitz, P. Harter, A. Traut, H. J. Lueck, B. Beutel et al.**
Cerebral metastases (CM) in breast cancer (BC) with focus on triple-negative tumors.
101. **E. Ndounga.**
ETUDE DES CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES CLINIQUES ET EVOLUTIFS DES CANCERS DU SEIN TRIPLE NEGATIFS AU CENTRE HOSPITALIER ET UNIVERSITAIRE DE BRAZZAVILLE .
Rev. Afr. Malgache Rech. Sci. Santé, vol. 1, n° 2, Art. n° 2, oct. 2019
102. **Pankaj Kumar , Rupali Aggarwal**
An overview of triple-negative breast cancer.
103. **I.-K. R et B. Mm,**
A review of triple-negative breast cancer.
Cancer Control J. Moffitt Cancer Cent., vol. 17, n° 3, juill. 2010.
104. **K.-A. Won et C. Spruck.**
Triple-negative breast cancer therapy: Current and future perspectives. (Review) », *Int. J. Oncol.*, vol. 57, n° 6, p. 1245-1261, déc. 2020.
105. **S. Verma, L. Provencher, et R. Dent.**
Emerging trends in the treatment of triple-negative breast cancer in Canada: a survey .
Curr. Oncol., vol. 18, n° 4, p. 180-190, août 2011.
106. **N. Hirmas, J. Holtschmidt, et S. Loibl.**
Shifting the Paradigm: The Transformative Role of Neoadjuvant Therapy in Early Breast Cancer.
Cancers, vol. 16, n° 18, p. 3236, sept. 2024
107. **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G.**
Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: Meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials.
Lancet Oncol. 2018, 19, 27-39.
108. **Rastogi, P.; Anderson, S.J.; Bear, H.D.; Geyer, C.E.; Kahlenberg, M.S.; Robidoux, A.; Margolese, R.G.; Hoehn, J.L.; Vogel, V.G.; Dakhil, S.R.; et al.**
Preoperative chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J.
Clin. Oncol. 2008, 26, 778-785.
109. **FFKorde, L.A.; Somerfield, M.R.; Carey, L.A.; Crews, J.R.; Denduluri, N.; Hwang, E.S.; Khan, S.A.; Loibl, S.; Morris, E.A.; Perez, A.; et al.**
Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline.
J. Clin. Oncol. 2021, 39, 1485-1505.
110. **Bines, J.; Earl, H.; Buzaid, A.C.; Saad, E.D.**

Anthracyclines and taxanes in the neo/adjuvant treatment of breast cancer: Does the sequence matter?

Ann. Oncol. 2014, 25, 1079–1085.

111. **Heys, S.D.; Hutcheon, A.W.; Sarkar, T.K.; Ogston, K.N.; Miller, I.D.; Payne, S.; Smith, I.; Walker, L.G.; Eremin, O.; Aberdeen Breast, G.**

Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial.

Clin. Breast Cancer 2002, 3 (Suppl. S2), S69–S74.

112. **Sparano, J.A.; Zhao, F.; Martino, S.; Ligibel, J.A.; Perez, E.A.; Saphner, T.; Wolff, A.C.; Sledge, G.W., Jr.; Wood, W.C.; Davidson, N.E.**

Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer.

J. Clin. Oncol. 2015, 33, 2353–2360.

113. **Untch, M.; Jackisch, C.; Schneeweiss, A.; Conrad, B.; Aktas, B.; Denkert, C.; Eidtmann, H.; Wiebringhaus, H.; Kummel, S.; Hilfrich, J.; et al.**

Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSeptoGBG 69): A randomised, phase 3 trial.

Lancet Oncol. 2016, 17, 345–356.

114. **Untch, M.; Jackisch, C.; Schneeweiss, A.; Schmatloch, S.; Aktas, B.; Denkert, C.; Schem, C.; Wiebringhaus, H.; Kummel, S.; Warm, M.; et al.**

NAB-Paclitaxel Improves Disease-Free Survival in Early Breast Cancer: GBG 69–GeparSepto.

J. Clin. Oncol. 2019, 37, 2226–2234.

115. **Gianni, L.; Mansutti, M.; Anton, A.; Calvo, L.; Bisagni, G.; Bermejo, B.; Semiglazov, V.; Thill, M.; Chacon, J.I.; Chan, A.; et al.**

Comparing Neoadjuvant Nab-paclitaxel vs. Paclitaxel Both Followed by Anthracycline Regimens in Women With ERBB2/HER2– Negative Breast Cancer–The Evaluating Treatment With Neoadjuvant Abraxane (ETNA) Trial: A Randomized Phase 3 Clinical Trial.

JAMA Oncol. 2018, 4, 302–308.

116. **Gianni, L.; Mansutti, M.; Anton, A.; Martínez, L.C.; Bisagni, G.; Bermejo, B.; Semiglazov, V.; Thill, M.; Chacon, J.I.; Chan, A.; et al.**

Event-free survival analysis of the prospectively randomized phase III ETNA study with neoadjuvant nab-paclitaxel (nab-P) versus paclitaxel (P) followed by anthracycline regimens in women with HER2–negative high-risk breast cancer.

J. Clin. Oncol. 2019, 37 (Suppl. S15), 515.

117. **Loibl, S.; Schneeweiss, A.; Huober, J.; Braun, M.; Rey, J.; Blohmer, J.U.; Furlanetto, J.; Zahm, D.M.; Hanusch, C.; Thomalla, J.; et al.**

Neoadjuvant durvalumab improves survival in early triple–negative breast cancer independent of pathological complete response.

Ann. Oncol. 2022, 33, 1149–1158.

118. **Mittendorf, E.A.; Zhang, H.; Barrios, C.H.; Saji, S.; Jung, K.H.; Hegg, R.; Koehler, A.; Sohn, J.; Iwata, H.; Telli, M.L.; 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.
Lancet 2020, 396, 1090–1100.
119. **Gluz, O.; Nitz, U.; Liedtke, C.; Christgen, M.; Grischke, E.-M.; Forstbauer, H.; Braun, M.; Warm, M.; Hackmann, J.; Uleer, C.; et al.**
Comparison of Neoadjuvant Nab-Paclitaxel+Carboplatin vs. Nab-Paclitaxel+Gemcitabine in Triple-Negative Breast Cancer: Randomized WSG-ADAPT-TN Trial Results.
JNCI J. Natl. Cancer Inst. 2017, 110, 628–637.
120. **Blohmer, J.U.; Link, T.; Reinisch, M.; Just, M.; Untch, M.; Stotzer, O.; Fasching, P.A.; Schneeweiss, A.; Wimberger, P.; Seiler, S.; et al.**
Effect of Denosumab Added to 2 Different nab-Paclitaxel Regimens as Neoadjuvant Therapy in Patients With Primary Breast Cancer: The GeparX 2 × 2 Randomized Clinical Trial.
JAMA Oncol. 2022, 8, 1010–1018.
121. **Loibl, S.; O’Shaughnessy, J.; Untch, M.; Sikov, W.M.; Rugo, H.S.; McKee, M.D.; Huober, J.; Golshan, M.; von Minckwitz, G.; Maag, D.; et al.**
Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrightNess): A randomised, phase 3 trial.
Lancet Oncol. 2018, 19, 497–509.
122. **von Minckwitz, G.; Schneeweiss, A.; Loibl, S.; Salat, C.; Denkert, C.; Rezai, M.; Blohmer, J.U.; Jackisch, C.; Paepke, S.; Gerber, B.; et al.**
Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): A randomised phase 2 trial.
Lancet Oncol. 2014, 15, 747–756.
123. **Untch, M.; Schneeweiss, A.; Salat, C.; Rezai, M.; Zahm, D.M.; Klare, P.; Blohmer, J.U.; Tesch, H.; Khandan, F.; Fasching, P.A.; et al.**
Long-term survival analysis of the randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative (TNBC) and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto).
Ann. Oncol. 2017, 28, v49.
124. **Geyer, C.E.; Sikov, W.M.; Huober, J.; Rugo, H.S.; Wolmark, N.; O’Shaughnessy, J.; Maag, D.; Untch, M.; Golshan, M.; Lorenzo, J.P.; et al.**
Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrightNess, a randomized phase III trial.
Ann. Oncol. 2022, 33, 384–394.

125. **Shepherd, J.H.; Ballman, K.; Polley, M.C.; Campbell, J.D.; Fan, C.; Selitsky, S.; Fernandez–Martinez, A.; Parker, J.S.; Hoadley, K.A.; Hu, Z.; et al.**
CALGB 40603 (Alliance): Long–Term Outcomes and Genomic Correlates of Response and Survival After Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Carboplatin and Bevacizumab in Triple–Negative Breast Cancer.
J. Clin. Oncol. 2022, 40, 1323–1334.
126. **Gupta, S.; Nair, N.S.; Hawaldar, R.; Vanmali, V.; Parmar, V.; Gulia, S.; Ghosh, J.; Joshi, S.; Sarin, R.; Wadasadawala, T.; et al.**
Abstract GS5–01: Addition of platinum to sequential taxane–anthracycline neoadjuvant chemotherapy in patients with triple–negative breast cancer: A phase III randomized controlled trial.
Cancer Res. 2023, 83 (Suppl. S5), GS5–01.
127. **Mason, S.R.; Willson, M.L.; Egger, S.J.; Beith, J.; Dear, R.F.; Goodwin, A.**
Platinum–based chemotherapy for early triple–negative breast cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2023, 9, CD014805.
128. **Loibl, S.; Andre, F.; Bachelot, T.; Barrios, C.H.; Bergh, J.; Burstein, H.J.; Cardoso, M.J.; Carey, L.A.; Dawood, S.; Del Mastro, L.; et al.**
Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow–up.
Ann. Oncol. 2024, 35, 159–182.
129. **Korde, L.A.; Somerfield, M.R.; Carey, L.A.; Crews, J.R.; Denduluri, N.; Hwang, E.S.; Khan, S.A.; Loibl, S.; Morris, E.A.; Perez, A.; et al.**
Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline.
J. Clin. Oncol. 2021, 39, 1485–1505.
130. **Cortazar, P.; Zhang, L.; Untch, M.; Mehta, K.; Costantino, J.P.; Wolmark, N.; Bonnefoi, H.; Cameron, D.; Gianni, L.; Valagussa, P.; et al.**
Pathological complete response and long–term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis.
Lancet 2014, 384, 164–172.
131. **Masuda, N.; Lee, S.J.; Ohtani, S.; Im, Y.H.; Lee, E.S.; Yokota, I.; Kuroi, K.; Im, S.A.; Park, B.W.; Kim, S.B.; et al.**
Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy.
N. Engl. J. Med. 2017, 376, 2147–2159.
132. **Lluch, A.; Barrios, C.H.; Torrecillas, L.; Ruiz–Borrego, M.; Bines, J.; Segalla, J.; Guerrero–Zotano, A.; Garcia–Saenz, J.A.; Torres, R.; de la Haba, J.; et al.**
Phase III Trial of Adjuvant Capecitabine After Standard Neo–/Adjuvant Chemotherapy in Patients with Early Triple–Negative Breast Cancer (GEICAM/2003–11_CIBOMA/2004–01).
J. Clin. Oncol. 2020, 38, 203–213.

133. Mayer, I.A.; Zhao, F.; Arteaga, C.L.; Symmans, W.F.; Park, B.H.; Burnette, B.L.; Tevaarwerk, A.J.; Garcia, S.F.; Smith, K.L.; Makower, D.F.; et al.
Randomized Phase III Postoperative Trial of Platinum-Based Chemotherapy Versus Capecitabine in Patients with Residual Triple-Negative Breast Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy: ECOG-ACRIN EA1131.
J. Clin. Oncol. 2021, 39, 2539-2551.
134. J. C. Keenan *et al.*
Management of Metastatic Triple-negative Breast Cancer: Focus on Targeted Therapies .
Oncol. Haematol., vol. 18, n° 2, p. 98, 2022.
135. C. J. Lord et A. Ashworth,
PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic .
Science, vol. 355, n° 6330, p. 1152-1158, mars 2017,
136. T. Aa et W. Kb.
PARP inhibitors in breast cancer: Bringing synthetic lethality to the bedside. *Cancer*, vol. 124, n° 12, juin 2018,
137. Tutt, A.N.J.; Garber, J.E.; Kaufman, B.; Viale, G.; Fumagalli, D.; Rastogi, P.; Gelber, R.D.; de Azambuja, E.; Fielding, A.; Balmana, J.; et al.
Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer.
N. Engl. J. Med. 2021, 384, 2394-2405.
138. Geyer, C.E., Jr.; Garber, J.E.; Gelber, R.D.; Yothers, G.; Taboada, M.; Ross, L.; Rastogi, P.; Cui, K.; Arahmani, A.; Aktan, G.; et al.
Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer.
Ann. Oncol. 2022, 33, 1250-1268.
139. Litton, J.K.; Beck, J.T.; Jones, J.M.; Andersen, J.; Blum, J.L.; Mina, L.A.; Brig, R.; Danso, M.; Yuan, Y.; Abbattista, A.; et al.
Neoadjuvant Talazoparib in Patients With Germline BRCA1/2 Mutation-Positive, Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: Results of a Phase II Study.
Oncologist 2023, 28, 845-855.
140. Telli, M.L.; Litton, J.K.; Beck, J.T.; Jones, J.M.; Andersen, J.; Mina, L.A.; Brig, R.; Danso, M.; Yuan, Y.; Symmans, W.F.; et al.
Neoadjuvant talazoparib in patients with germline BRCA1/2 mutation-positive, early-stage triple-negative breast cancer: Exploration of tumor BRCA mutational status.
Breast Cancer 2024, 31, 886-897.
141. Pohl-Rescigno, E.; Hauke, J.; Loibl, S.; Möbus, V.; Denkert, C.; Fasching, P.A.; Kayali, M.; Ernst, C.; Weber-Lassalle, N.; Hanusch, C.; et al.
Association of Germline Variant Status With Therapy Response in High-risk Early-Stage Breast Cancer: A Secondary Analysis of the GeparOcto Randomized Clinical Trial.
JAMA Oncol. 2020, 6, 744-748.

142. Myers, S.P.; Sevilimedu, V.; Barrio, A.V.; Tadros, A.B.; Mamtani, A.; Robson, M.E.; Morrow, M.; Lee, M.K.
Pathologic complete response after neoadjuvant systemic therapy for breast cancer in BRCA mutation carriers and noncarriers.
npj Breast Cancer 2024, 10, 63
143. E. A. Mittendorf *et al.*
PD-L1 expression in triple-negative breast cancer .
Cancer Immunol. Res., vol. 2, n° 4, p. 361-370, avr. 2014,
144. Schmid, P.; Cortes, J.; Pusztai, L.; McArthur, H.; Kummel, S.; Bergh, J.; Denkert, C.; Park, Y.H.; Hui, R.; Harbeck, N.; et al.
Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer.
N. Engl. J. Med. 2020, 382, 810–821.
145. Schmid, P.; Cortes, J.; Dent, R.; Pusztai, L.; McArthur, H.; Kummel, S.; Bergh, J.; Denkert, C.; Park, Y.H.; Hui, R.; et al.
Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer.
N. Engl. J. Med. 2022, 386, 556–567.
146. Cortes, J.; Cescon, D.W.; Rugo, H.S.; Nowecki, Z.; Im, S.A.; Yusof, M.M.; Gallardo, C.; Lipatov, O.; Barrios, C.H.; Holgado, E.; et al.
Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): A randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial.
Lancet 2020, 396, 1817–1828.
147. Loibl, S.; Schneeweiss, A.; Huober, J.; Braun, M.; Rey, J.; Blohmer, J.U.; Furlanetto, J.; Zahm, D.M.; Hanusch, C.; Thomalla, J.; et al.
Neoadjuvant durvalumab improves survival in early triple-negative breast cancer independent of pathological complete response.
Ann. Oncol. 2022, 33, 1149–1158.
148. Mittendorf, E.A.; Zhang, H.; Barrios, C.H.; Saji, S.; Jung, K.H.; Hegg, R.; Koehler, A.; Sohn, J.; Iwata, H.; Telli, M.L.; 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.
Lancet 2020, 396, 1090–1100.
149. Barrios, C.; Harbeck, N.; Zhang, H.A.; Saji, S.; Jung, K.H.; Hegg, R.; Koehler, A.; Sohn, J.; Iwata, H.; Telli, M.L.; et al.
LBA1—Final analysis of the placebo-controlled randomised phase 3 IMpassion031 trial evaluating neoadjuvant atezolizumab (atezo) plus chemotherapy (CT) followed by open-label adjuvant atezo in patients (pts) with early-stage triple-negative breast cancer (eTNBC).
Ann. Oncol. 2023, 8, 101220.

150. **Ignatiadis, M.; Bailey, A.; McArthur, H.; El-Abed, S.; de Azambuja, E.; Metzger, O.; Chui, S.; Dieterich, M.; Perretti, T.; Steger, G.; et al.**
Abstract GS01-03: Adding atezolizumab to adjuvant chemotherapy for stage II and III triple-negative breast cancer is unlikely to improve efficacy: Interim analysis of the ALEXANDRA/IMpassion030 phase 3 trial.
Cancer Res. 2024, 84 (Suppl. S9), GS01-03.
151. **Liu, J.; Blake, S.J.; Yong, M.C.; Harjunpaa, H.; Ngiow, S.F.; Takeda, K.; Young, A.; O'Donnell, J.S.; Allen, S.; Smyth, M.J.; et al.**
Improved Efficacy of Neoadjuvant Compared to Adjuvant Immunotherapy to Eradicate Metastatic Disease.
Cancer Discov. 2016, 6, 1382-1399.
152. **Patel, S.P.; Othus, M.; Chen, Y.; Wright, G.P., Jr.; Yost, K.J.; Hynstrom, J.R.; Hu-Lieskovan, S.; Lao, C.D.; Fecher, L.A.; Truong, T.G.; et al.**
Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma.
N. Engl. J. Med. 2023, 388, 813-823.
153. **Conte, P.F.; Dieci, M.V.; Bisagni, G.; Schmid, P.; Fotia, V.; Piacentini, F.; Laurentiis, M.D.; Favaretto, A.G.; Tamberi, S.; Bianchi, G.V.; et al.**
A-BRAVE trial: A phase III randomized trial with avelumab in early triple-negative breast cancer with residual disease after neoadjuvant chemotherapy or at high risk after primary surgery and adjuvant chemotherapy.
J. Clin. Oncol. 2024, 42 (Suppl. S17), LBA500.
154. **Masuda, N.; Lee, S.J.; Ohtani, S.; Im, Y.H.; Lee, E.S.; Yokota, I.; Kuroi, K.; Im, S.A.; Park, B.W.; Kim, S.B.; et al.**
Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy.
N. Engl. J. Med. 2017, 376, 2147-2159.
155. **Papakonstantinou, A.; Gonzalez, N.S.; Pimentel, I.; Suñol, A.; Zamora, E.; Ortiz, C.; Espinosa-Bravo, M.; Peg, V.; Vivancos, A.; Saura, C.; et al.**
Prognostic value of ctDNA detection in patients with early breast cancer undergoing neoadjuvant therapy: A systematic review and meta-analysis.
Cancer Treat. Rev. 2022, 104, 102362.
156. **Radovich, M.; Jiang, G.; Hancock, B.A.; Chitambar, C.; Nanda, R.; Falkson, C.; Lynce, F.C.; Gallagher, C.; Isaacs, C.; Blaya, M.; et al.**
Association of Circulating Tumor DNA and Circulating Tumor Cells After Neoadjuvant Chemotherapy with Disease Recurrence in Patients with Triple-Negative Breast Cancer: Preplanned Secondary Analysis of the BRE12-158 Randomized Clinical Trial.
JAMA Oncol. 2020, 6, 1410-1415.

157. **Park, J.H.; Jonas, S.F.; Bataillon, G.; Criscitiello, C.; Salgado, R.; Loi, S.; Viale, G.; Lee, H.J.; Dieci, M.V.; Kim, S.B.; et al.**
Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with early-stage triple-negative breast cancers (TNBC) who did not receive adjuvant chemotherapy.
Ann. Oncol. 2019, 30, 1941–1949.
158. **de Jong, V.M.T.; Wang, Y.; Ter Hoeve, N.D.; Opdam, M.; Stathonikos, N.; Jozwiak, K.; Hauptmann, M.; Cornelissen, S.; Vreuls, W.; Rosenberg, E.H.; et al.**
Prognostic Value of Stromal Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Young, Node-Negative, Triple-Negative Breast Cancer Patients Who Did Not Receive (neo)Adjuvant Systemic Therapy.
J. Clin. Oncol. 2022, 40, 2361–2374.
159. **Loibl, S.; Untch, M.; Burchardi, N.; Huober, J.; Sinn, B.V.; Blohmer, J.U.; Grischke, E.M.; Furlanetto, J.; Tesch, H.; Hanusch, C.; et al.**
A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: Clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study.
Ann. Oncol. 2019, 30, 1279–1288.
160. **de Moraes, F.C.A.; Souza, M.E.C.; Sano, V.K.T.; Moraes, R.A.; Melo, A.C.**
Association of tumor-infiltrating lymphocytes with clinical outcomes in patients with triple-negative breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy: A systematic review and meta-analysis.
Clin. Transl. Oncol. 2024.
161. **Karn, T.; Denkert, C.; Weber, K.E.; Holtrich, U.; Hanusch, C.; Sinn, B.V.; Higgs, B.W.; Jank, P.; Sinn, H.P.; Huober, J.; et al.**
Tumor mutational burden and immune infiltration as independent predictors of response to neoadjuvant immune checkpoint inhibition in early TNBC in GeparNuevo.
Ann. Oncol. 2020, 31, 1216–1222.
162. **Gianni, L.; Huang, C.S.; Egle, D.; Bermejo, B.; Zamagni, C.; Thill, M.; Anton, A.; Zambelli, S.; Bianchini, G.; Russo, S.; et al.**
Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple-negative, early high-risk and locally advanced breast cancer: NeoTRIP Michelangelo randomized study.
Ann. Oncol. 2022, 33, 534–543.
163. **Nanda, R.; Liu, M.C.; Yau, C.; Shatsky, R.; Pusztai, L.; Wallace, A.; Chien, A.J.; Forero-Torres, A.; Ellis, E.; Han, H.; et al.**
Effect of Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy on Pathologic Complete Response in Women With Early-Stage Breast Cancer : An Analysis of the Ongoing Phase 2 Adaptively Randomized I-SPY2 Trial.
JAMA Oncol. 2020, 6, 676–684.

164. **O. Obidiro, G. Battogtokh, et E. O. Akala.**
Triple Negative Breast Cancer Treatment Options and Limitations : Future Outlook.
Pharmaceutics, vol. 15, n° 7, p. 1796, juin 2023.
165. **Haffty BG, Yang Q, Reiss M, Kearney T, Higgins SA, Weidhaas J, Harris L, Hait W, Toppmeyer D.**
Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer.
J Clin Oncol 2006;24(36):5652–5657.
166. **Tan DS, Marchio C, Jones RL, Savage K, Smith IE, Dowsett M, Reis-Filho JS.**
Triple negative breast cancer: molecular profiling and prognostic impact in adjuvant anthracyclinetreated patients.
Breast Cancer Research and Treatment 2008;111(1):27–44.
167. **Kyndi M, Sorensen FB, Knudsen H, Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J.**
Estrogen receptor, progesterone receptor, HER2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group.
J Clin Oncol 2008;26(9):1419–1426.
168. **Solin LJ, Hwang WT, Vapiwala N.**
Outcome after breast conservation treatment with radiation for women with triple-negative early-stage invasive breast carcinoma.
Clinical Breast Cancer 2009;9(2):96–100.
169. **Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H.**
Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse.
J Clin Oncol 2010;28(10):1684– 1691
170. **Nofech-Mozes S, Trudeau M, Kahn HK, Dent R, Rawlinson E, Sun P, Narod SA, Hanna WM.**
Patterns of recurrence in the basal and non-basal subtypes of triple-negative breast cancers.
Breast Cancer Research and Treatment 2009;118(1):131–137
171. **Esserman LJ, Moore DH, Tsing PJ, Chu PW, Yau C, Ozanne E, Chung RE, Tandon VJ, Park JW, Baehner FL et al.**
Biologic markers determine both the risk and the timing of recurrence in breast cancer.
Breast Cancer Research and Treatment 2011;129(2):607–616.
172. **Tischkowitz M, Brunet JS, Bégin LR, Huntsman DG, Cheang MC, Akslen LA, Nielsen TO, Foulkes WD.**
Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer.
BMC Cancer. 2007;7:134.
173. **Dent R, Hanna WM, Trudeau M, Rawlinson E, Sun P, Narod SA.**
Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer.
Breast Cancer Research and Treatment 2009;115(2):423–428

174. **Sihto H, Lundin J, Lundin M, Lehtimäki T, Ristimäki A, Holli K, Sillanpää L, Kataja V, Turpeenniemi-Hujanen T, Isola J et al.**
Breast cancer biological subtypes and protein expression predict for the preferential distant metastasis sites: a nationwide cohort study.
Breast Cancer Research 2011;13(5):R87.
175. **Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, Nielsen TO, Gelmon.**
Metastatic behavior of breast cancer subtypes.
J Clin Oncol 2010;28(20):3271–3277
176. **Heitz F, Rochon J, Harter P, Lueck HJ, Fisseler-Eckhoff A, Barinoff J, Traut A, LorenzSalehi F, du Bois A.**
Cerebral metastases in metastatic breast cancer: disease-specific risk factors and survival.
Ann Oncol 2011;22(7):1571– 1581
177. **Anders CK, Deal AM, Miller CR, Khorram C, Meng H, Burrows E, Livasy C, Fritchie K, Ewend MG, Perou CM et al.**
The prognostic contribution of clinical breast cancer subtype, age, and race among patients with breast cancer brain metastases.
Cancer 2011;117(8):1602–1611.

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، و أكتم
سريهم.

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 يصغرنى، وأكون أختا لكل زميل في المهنة الطبية متعاونين
على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقيّة مما يشينها تجاه
الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



أطروحة رقم 502

سنة 2024

سرطان الثدي الثلاثي السلبي: تجربة في قسم امراض
النساء والتوليد بمستشفى محمد السادس الجامعي بمراكش

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2024/11/20

من طرف

الآنسة سميرة احسو

المزودة في 1999/12/28 باوريكة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الثدي-- سرطان الثلاثي السلبي-العلاج المناعي

اللجنة

الرئيسة

ح. رايس

السيدة

أستاذة في التشريح المرضي

المشرف

ح. اسموكي

السيد

أستاذ في امراض النساء والتوليد

ب. فاخر

السيدة

أستاذة في امراض النساء والتوليد

م. الفظلي

السيد

أستاذ في الانكولوجيا الطبية

الحكام