

Cancer du sein triple négatif: Etude clinico-épidémiologique et histopronostique de 90 cas

Triple negative breast cancer: A clinico-epidemiological and histopronostic study of 90 cases

Sihem Darouich¹, Olfa El Amine El Hadj², Ilhem Betaieb², Aida Goucha², Tarek Dhiab³, Khaled Rahal³, Amor Gamoudi², Ahmed El May²

1-Unité de Foetopathologie, Hôpital Universitaire Habib Bougatfa, Bizerte, Tunisie / Faculté de médecine de Tunis

2-Service d'immuno-histo-cytologie, Institut Salah Azaiez Tunis / Faculté de médecine Tunis El Manar

3-Service de Chirurgie Carcinologique, Institut Salah Azaiz / Faculté de médecine Tunis El Manar

R É S U M É

Objectif : L'objectif de cette étude est de décrire les caractéristiques clinico-épidémiologiques, histopronostiques et évolutives des cancers du sein triple négatif (CSTN) dans la population tunisienne.

Méthodes: Etude rétrospective d'une cohorte de 90 cas de CSTN diagnostiqués sur une période de deux ans entre Janvier 2008 et Décembre 2009 à l'Institut Salah Azaiz de Tunis.

Résultats: L'incidence du CSTN est de 14%. L'âge moyen des patientes est de 53,67 ans. Des antécédents familiaux de cancer du sein sont rapportés dans 10% des cas. La majorité des tumeurs sont classées T2 (41%), de type carcinome canalaire infiltrant (99%) et de grade SBR II (54%). L'envahissement ganglionnaire est observé dans 44% des cas. Le traitement chirurgical est conservateur chez 46% des patientes et radical chez 54% des patientes opérées. La radiothérapie et la chimiothérapie, essentiellement de type FEC, sont administrées chez 80% et 97% des patientes, respectivement. Un suivi moyen de 33,51 mois montre une rémission complète, une récurrence loco-régionale et une poursuite évolutive sous chimiothérapie dans 61%, 12% et 9% des cas, respectivement. Des métastases systémiques sont diagnostiquées dans 21% des cas.

Conclusion: Le CSTN est souvent diagnostiqué à un stade avancé et présente une tendance à la rechute précoce. L'hétérogénéité de la réponse à la chimiothérapie reflète sa complexité moléculaire. Le développement des thérapies ciblées s'impose pour améliorer le pronostic qui demeure sombre chez les non répondeurs.

M o t s - c l é s

Cancer du sein ; triple négatif ; Immunohistochimie ; Traitement.

S U M M A R Y

Purpose: The aim of this study was to describe the clinico-epidemiological and histopronostic characteristics of triple negative breast cancer (TNBC) and to evaluate the therapeutic results in tunisian women.

Methods: We reported the results of a retrospective study including 90 patients treated for TNBC between January 2008 and December 2009 in the Salah Azaiz Institute of Tunis.

Results: TNBC occurred in 14% of diagnosed breast cancers. The mean age at diagnosis was 53.67 years. Family history of breast cancer was reported in 10% of cases. The majority of tumors were classified as T2 (41%) and associated with invasive ductal carcinoma histological type (99%) and SBR grade-II (54%). Tumor lymph node metastases were detected in 44% of patients. Among operated patients, 46% of patients underwent conservative surgery and 54% radical surgery. Chemotherapy and postoperative radiotherapy were given in 97% and 80% of patients, respectively. After a median follow-up of 33.51 months, 61% of patients remained free of disease, 12% had loco-regional recurrence, 9% had disease progression during chemotherapy and 21% developed systemic disease.

Conclusion: TNBC diagnosis is often made in the advanced stage and has a tendency to recur after treatment. The variable response to chemotherapy is due to the molecular tumor heterogeneity. The development of targeted therapies is necessary to improve outcome of chemoresistant TNBC.

Key - words

Breast cancer; Triple negative; Immunohistochemistry; Treatment.

Le cancer du sein est très hétérogène sur les plans clinique, morphologique, moléculaire et pronostique. L'analyse immunohistochimique en routine des récepteurs hormonaux et de l'oncoprotéine HER2, nécessaire à l'application de la thérapie ciblée, a permis de définir un groupe de type « triple négatif » (CSTN). Ce dernier est défini par l'absence de l'expression des récepteurs hormonaux et de la surexpression de HER2 [1]. Les analyses moléculaires des profils d'expression transcriptomiques ont permis de subdiviser ce groupe en deux sous-types: basal-like (BL) et non BL [2]. Le cancer de type BL représente environ 75 % des CSTN [3, 4]. Il exprime les cytokératines basales, incluant CK 5/6, CK14, et CK17, et l'EGFR [5, 6]. Parmi les CSTN non BL, deux sous-types moléculaires intrinsèques sont récemment décrits: apocrine moléculaire et claudin-low [7, 8]. Les CSTN représentent environ 10 à 25 % des carcinomes mammaires [9-11]. Comparativement aux autres sous-types des carcinomes mammaires, ils sont diagnostiqués à un âge plus jeune (< 50 ans), de plus mauvais pronostic et associés à un haut risque de rechute et à une mortalité élevée dans les trois à cinq années suivant le diagnostic de la maladie [12, 13]. Les sites métastatiques les plus communs sont le poumon, le foie, l'os et le système nerveux central. L'absence de thérapie ciblée constitue un challenge majeur dans la prise en charge des patients. Les perspectives actuelles visent à identifier des cibles thérapeutiques spécifiques afin d'améliorer le pronostic de ce type de cancer.

L'objectif de ce travail rétrospectif était d'étudier les caractéristiques clinico-épidémiologiques, pathologiques et pronostiques du CSTN dans une cohorte de 90 patientes et les comparer aux données de la littérature.

MÉTHODES

Il s'agissait d'une étude clinico-pathologique rétrospective portant sur les patientes atteintes de CSTN. Nous avons inclus dans cette étude tous les patients avec CSTN colligées à l'Institut Salah Azaiz (ISA) sur une période de deux ans allant du 1er Janvier 2008 au 31 Décembre 2009. Nous avons exclus les cas avec dossier non retrouvés ou ceux qui sont perdus de vue. Les renseignements cliniques ont été recueillis à partir des dossiers médicaux, incluant les paramètres suivants : âge, indice de masse corporelle, parité, statut hormonal, âge de la ménarche, âge à la première grossesse, antécédents personnels de pathologie mammaire et familiaux de cancer du sein, circonstance de découverte, caractéristiques cliniques, type histologique et phénotype moléculaire et grading SBR de la tumeur, bilan d'extension (radiographie pulmonaire, échographie abdomino-pelvienne, scintigraphie osseuse, TDM thoraco-abdomino-pelvien), classification TNM de l'UICC 2009, moyens thérapeutiques et suivi des patientes. Le marquage immunohistochimique des récepteurs

hormonaux et du proto-oncogène HER-2/neu a été évalué chez toutes les patientes. L'amplification de l'oncogène HER2 étant définie en immunohistochimie par un score 3+, en cas de résultat équivoque (score 2+), une technique d'hybridation *in situ* à révélation chromogénique (CISH) a été réalisée. L'amplification est certaine à partir de 6 copies. Les données statistiques ont été analysées avec le logiciel Microsoft Excel 2007. Le test du Chi2 a été utilisé pour comparer les pourcentages avec une signification statistique définie à $p \leq 0,05$.

RÉSULTATS

Le CSTN a été identifié chez 105 patientes parmi 760 cas de carcinomes mammaires infiltrants diagnostiqués, soit une incidence de 14%. Seuls 90 cas ont été retenus dans cette étude par défaut de disponibilité des renseignements cliniques dans les autres cas. Les caractéristiques clinico-épidémiologiques et anatomopathologiques de la série d'étude ont été résumées dans les tableaux 1 et 2.

L'âge moyen était de 53,67 ans avec une médiane de 53 ans, un pic d'âge entre 50 et 59 ans et des extrêmes allant de 26 à 89 ans (Figure 1).

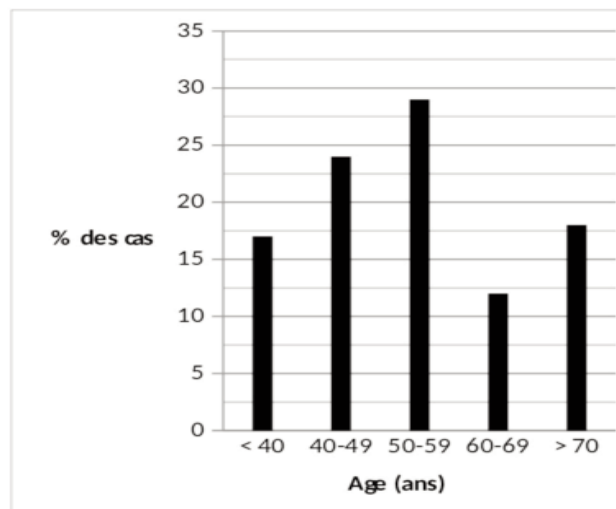


Figure 1: Répartition des patientes selon les tranches d'âge

La majorité des patientes étaient ménopausées (61%), paucipares (38%) et en surpoids ou obèses (78%). De même, la majorité avaient leurs ménarches à un âge compris entre 12 et 15 ans (59%) et un âge à la première grossesse inférieur à 30 ans (63%). Onze patientes (11%) étaient sous contraception orale de durée variable allant de 6 mois à 10 ans. Quinze patientes n'étaient pas sous contraception hormonale (17%).

Toutefois, la prise de contraceptif n'a pas été précisée chez 64 patientes (72%).

Tableau 1 : Caractéristiques clinico-épidémiologiques des patientes atteintes de cancer du sein triple négatif (n=90)

Caractéristiques	Nombre de patientes (%)	Nx	1 (1)
Age au diagnostic (ans)		Traitement chirurgical	
<40	15 (17)	Conservateur (tumorectomie)	38 (42)
40-49	22 (24)	Radical (Patey)	44 (49)
50-59	26 (29)	Radiothérapie	72 (80)
60-69	11 (12)	Chimiothérapie	87 (97)
>70	16 (18)	Néoadjuvante	26 (29)
Index de masse corporelle		Adjuvante	61 (68)
< 25	17 (19)	Pronostic	
25-30	32 (36)	Survie globale moyenne	33,51 (5-58)
≥ 30	38 (42)	(extrêmes, mois)	
Non précisé	3 (3)	Survie sans récurrence moyenne	18,10 (6-43)
Parité		(extrêmes, mois)	
Nullipare	10 (11)	Rechutes loco-régionales	11 (12)
Primipare	11 (12)	Métastases systémiques	19 (21)
Paucipare (2-4)	34 (38)	pulmonaires	10
Multipare (5-6)	16 (18)	hépatiques	9
Grande multipare (≥7)	11 (12)	osseuses	9
Non précisée	8 (9)	cérébrales	4
Statut hormonal		Poursuite évolutive locorégionale	8 (9)
Ménopausée	55 (61)	Sous chimiothérapie	
Non ménopausée	30 (33)	Patientes en phase terminale au terme	4 (4)
Enceinte	1 (1)	de suivi	
Allaitante	1 (1)	Décès	1 (1)
Non précisé	5 (6)		
Age de la ménarche (ans)			
<12	15 (17)		
12-15	53 (59)		
>15	8 (9)		
Non précisé	14 (15)		
Age à la première naissance (ans)			
<30	57 (63)		
≥30	12 (13)		
G0P0	8 (9)		
Non précisé	13 (15)		
Antécédents personnels de cancer			
Cancer du sein controlatéral	2 (2)		
Cancer de l'ovaire	1 (1)		
Antécédents familiaux (1er et 2ème degrés)	9 (10)		
Circonstance de découverte			
Nodule du sein	82 (91)		
Sein inflammatoire (associé au nodule)	6 (7)		
Mastodynies	4 (5)		
Ecoulement mamelonnaire sanglant	1 (1)		
Dépistage	3 (3)		
Taille tumorale TNM			
T0	2 (2)		
T1 (≤2)	13 (15)		
T2 (2-5)	37 (41)		
T2 multiple (bifocale)	2 (2)		
T3 (>5)	7 (8)		
T4/T4d	28 (31)/6 (7)		
Tx	1 (1)		
Stade ganglionnaire TNM			
N0	17 (19)		
N1	67 (75)		
N2	3 (3)		
N3c	2 (2)		

Des antécédents personnels de pathologie mammaire ont été rapportés chez 4 patientes : mastopathie complexe (1 cas), cancer du sein controlatéral de type carcinome canalaire infiltrant (2 cas) avec un délai de bilatéralité de 8 et 20 ans et adénocarcinome séreux de l'ovaire (1 cas). Des antécédents familiaux de cancer du sein ont été relevés dans 9 cas (10%). La découverte fortuite d'un nodule mammaire constituait le principal signe révélateur (91% des cas). La tumeur était localisée au niveau du sein gauche dans 53% des cas, avec une prédominance du quadrant supéro-externe (32%). La taille clinique tumorale moyenne était de 3,63 cm (1,5-15 cm). Les tumeurs étaient classées T2 dans la majorité des cas (41%). Le carcinome inflammatoire représentait 21 % des tumeurs classées T4. Le cancer était bifocal dans deux cas et bilatéral dans un autre cas. Dans ce dernier cas, la patiente a développé un carcinome canalaire infiltrant (CCI) (classé T4bN1M0) du sein gauche et un carcinome intracanaire avec des foyers de microinvasion (classé T0N0M0) sur une mastopathie complexe du sein droit révélé par une maladie de Paget. Des adénopathies axillaires ont été palpées chez 72 patientes (80%).

Tableau 2 : Caractéristiques histopronostiques de cancer du sein triple négatif

Caractéristiques	Nombre de patientes (%)
Type histologique (n = 90)	
Carcinome canalaire infiltrant	89 (99)
Carcinome médullaire infiltrant	1 (1)
Grade SBR modifié par Elston et Ellis (n = 90)	
Grade I	2 (2)
Grade II	48 (54)
Grade III	33 (37)
Non précisé	7 (8)
Atteinte ganglionnaire histologique (n = 71)	
N-	40 (56)
N+ ≤ 3	20 (28)
N+ > 3	11 (16)
Effraction capsulaire	15 (21)
Composante intracanaulaire (n = 90)	16 (18)
Comédocarcinome	6
Solide	2
Cribiforme	1
Hétérogène	5
Non précisé	2

Les ganglions régionaux ont été classés N1 chez la majorité des patientes (75%). La mammographie a été pratiquée dans 86 cas. La majorité des tumeurs étaient suspectes de malignité (72 cas, soit 84%), montrant une opacité mal limitée, à contours irréguliers ou flous, voire manifestement malignes (aspect stellaire, distorsion architecturale, présence de calcifications poussièreuses, irrégulières et linéaires, épaissement cutané en regard de la tumeur). Les spicules, les microcalcifications et la distorsion architecturale ont été signalés dans 17 cas (20%), 15 cas (17%) et 3 cas (4%), respectivement. En complément à la mammographie, l'échographie mammaire a été pratiquée dans 55 cas, permettant de suspecter la malignité dans la plupart des cas (50 cas, soit 91%). La tumeur se présentait sous forme de masse hypoéchogène homogène ou hétérogène ou hypoéchogène centrée par une formation hyperéchogène, à contours irréguliers, ou sous forme de lésion kystique cloisonnée à paroi épaissie, souvent à grand axe vertical. Elle a typiquement montré une atténuation des échos en postérieur, un aspect vascularisé au doppler et dans certains cas des microcalcifications et un épaissement des plans cutané et sous-cutané.

Le bilan d'extension a permis d'identifier des métastases hépatiques chez 4 patientes, dont une patiente présentait aussi une métastase ganglionnaire sus-claviculaire et une autre une localisation osseuse associée. Par ailleurs, des métastases ganglionnaires sus-claviculaires ont été objectivées chez 3 autres patientes au moment du diagnostic sans localisation systémique associée.

Le diagnostic de CSTN a été porté sur une pièce de

tumorectomie dans 55 cas (61%), de biopsie dans 33 cas (37%), de mastectomie dans un cas et de galactophorectomie dans un cas. La taille tumorale macroscopique moyenne était de 2,96 cm (1-9 cm). A l'examen histologique, la tumeur était de type CCI dans la quasi-totalité des cas (99%) et bifocale dans 4 cas (5%). Le grade SBR modifié a été évalué dans 83 cas de CCI, dont 58% étaient de grade II.

Le curage ganglionnaire axillaire a été réalisé dans 71 cas (79%). L'examen histologique a objectivé des métastases ganglionnaires dans 31 cas (44%), dont 11 cas (36%) avaient plus de 3 ganglions envahis et 15 cas (48%) une effraction capsulaire. La composante *in situ* était associée à la tumeur dans 18% des cas, essentiellement de type comédocarcinome. Quatre-vingt-deux patientes (91%) ont été opérées. Le traitement était conservateur (tumorectomie) chez 38 patientes (46%). Le curage ganglionnaire axillaire a été pratiqué chez toutes ces patientes sauf deux. La tumorectomie a été réalisée en post-chimiothérapie néoadjuvante dans deux cas et suivie de mastectomie après une chimiothérapie adjuvante dans deux autres cas. Une mastectomie radicale type Patey a été pratiquée chez 44 patientes (54%), en post-chimiothérapie néoadjuvante chez 15 patientes dont deux en situation palliative. L'irradiation loco-régionale à la dose de 50 Gy avec un complément de 14 Gy sur le lit tumoral le cas échéant a été pratiquée chez 72 patientes (80%). Elle était associée à une CT adjuvante dans 54 cas, à une CT néoadjuvante dans 15 cas, et à un traitement chirurgical conservateur sans CT dans 3 cas. La CT (antracyclines/taxanes) a été administrée sous forme de traitement adjuvant dans 61 cas (70%) et néoadjuvant dans 26 cas (30%). En traitement adjuvant, 23 patientes ont reçu 6 cures de FEC₁₀₀ (Fluorouracil/Epirubicine/Cyclophosphamide), 27 patientes ont reçu 3 cures séquentielles de FEC₁₀₀/Taxol, 7 patientes ont reçu 4 cures de AC (Adriamycine/Cyclophosphamide) et 4 patientes ont reçu 6 cures de EC₇₅ (Epirubicine/Cyclophosphamide). En traitement néoadjuvant, 22 patientes ont reçu 3 à 7 cures de FEC₁₀₀, 2 patientes ont reçu 3 ou 4 cures séquentielles de FEC₁₀₀/Taxol, une patiente a reçu 4 cures séquentielles de AC/Larotaxel, et une patiente a reçu une cure de EC₇₅ puis 3 cures de FEC₁₀₀.

La majorité des patientes ont été perdues de vue au terme d'un suivi moyen de 1 à 2 ans après la fin du traitement. Dans les limites du suivi, la survie globale moyenne était de 33,51 mois, et la survie sans récurrence moyenne chez les patientes en rechute locale et/ou systémique était de 18,10 mois. Une rémission loco-régionale et systémique a été observée chez 55 patientes (61%) avec un suivi moyen de 40,21 mois (5-58 mois), dont 19 patientes perdues de vue après un recul moyen de 26,64 mois (5-46 mois), et 36 patientes toujours suivies avec un recul moyen de 47,40 mois (29-58 mois). Une récurrence loco-régionale a été détectée chez 11 patientes (12 %), dont 10 patientes ont été perdues de vue après un recul moyen de 19,54 mois (7-35 mois) et

une patiente, ayant développé des métastases pulmonaires, est décédée au terme d'un suivi de 25 mois. Des métastases systémiques ont été diagnostiquées chez 19 patientes (21%), dont deux patientes étaient métastatiques au foie ou au ganglion sus-claviculaire au moment du diagnostic, avec un suivi moyen de 21,50 mois (6-47 mois). Les métastases pulmonaires, notées chez 10 patientes, étaient associées à une pleurésie dans 3 cas. Une métastase pleurale a été confirmée par une biopsie pleurale dans un cas. Neuf patientes étaient polymétastatiques avec des métastases osseuses et hépatiques dans 3 cas, des métastases osseuses et pulmonaires dans 2 cas, des métastases pulmonaires, hépatiques et cérébrales dans 2 cas, des métastases osseuses, hépatiques et cérébrales dans un cas, des métastases osseuses, hépatiques, cérébrales et ostéo-médullaires dans un cas. L'analyse de taux de récurrence locale et systémique a montré que l'âge < 40 ans et la taille tumorale T3-T4 constituent des indicateurs de mauvais pronostic (**Figure 2**).

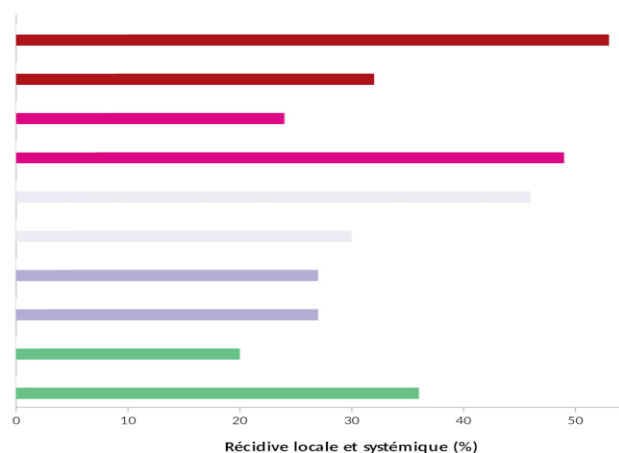


Figure 2 : Analyse des récurrences locales et systémiques

Une poursuite évolutive loco-régionale voire aussi systémique (cancer réfractaire à la CT) a été observée chez 8 patientes, dont 2 patientes étaient métastatiques au moment du diagnostic (l'une au foie et au ganglion sus-claviculaire et l'autre au foie et à l'os) avec un suivi moyen de 19,33 mois (9-30 mois). Dans notre série, une CT première a été administrée chez 26 patientes. La réponse clinique et histologique à la CT néoadjuvante à base d'antracyclines seules ou associées à des taxanes était excellente (absence de résidu tumoral sur pièce de mammectomie) chez 4 patientes (15%). La réponse aux antracyclines était partielle (réduction de la taille tumorale) chez 6 patientes (23%). La résistance à plusieurs lignes de CT (antracyclines, taxanes, platines, vinca-alcaloïdes, antifolates, agents alkylants) a été observée chez 16 patientes (62%), dont 10 patientes ont

bénéficié d'un Patey palliatif. Le traitement chirurgical radical était techniquement non réalisable chez 6 patientes à cause de la poursuite évolutive loco-régionale. Parmi ces cas réfractaires à la CT première, 3 cas étaient en phase terminale, sous traitement symptomatique. Enfin, l'évolution a été marquée par la bilatéralisation métachrone de la tumeur dans un contexte de poursuite évolutive loco-régionale ; elle était localement avancée et inflammatoire chez une patiente et de type carcinome inflammatoire chez deux patientes dont l'une était enceinte et l'autre était métastatique aux poumons et au foie.

DISCUSSION

Dans cette étude rétrospective, nous avons analysé les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, pathologiques et pronostiques du CSTN chez 90 patientes. L'incidence de ce cancer était d'environ 14%. Dans la littérature, le CSTN représente 10 à 25% des cancers du sein infiltrants selon les séries [9-12]. La prévalence de ce type de cancer varie en fonction des races et paraît plus élevée chez les femmes afro-américaines que les femmes caucasiennes [1, 14], avec un âge souvent inférieur à 50 ans, voire moins de 40 ans au moment du diagnostic [1, 12, 15, 16]. D'après notre série, la plupart des patientes étaient ménopausées (61%) avec un âge moyen de 53,67 ans et un pic d'âge entre 50 et 59 ans. Toutefois, la tranche d'âge 40-49 ans était affectée de façon comparable (24 versus 29%). Ainsi, les femmes âgées entre 40 et 59 ans, représentant 53% de notre population, sont à plus haut risque de CSTN. Par ailleurs, 15 patientes (17%) étaient âgées de moins de 40 ans. Ce fait constitue un indicateur de susceptibilité génétique ; une analyse moléculaire des gènes de prédisposition dans ce groupe de patientes permettra d'identifier les familles à haut risque de cancer du sein. Certains facteurs de risque sont significativement corrélés au CSTN tels que l'obésité, le jeune âge à la première grossesse et la multiparité. Les femmes atteintes de CSTN ont souvent une surcharge pondérale [11, 17, 18]. Dans notre série, 78% de nos patientes étaient en surpoids ou obèses. Contrairement aux cancers hormonodépendants, la multiparité constitue un facteur de risque de CSTN, et le nombre de parité est positivement corrélé au risque de ce cancer [17, 19]. En revanche, la nulliparité constitue un facteur protecteur [19, 20]. Dans notre série, la majorité des patientes (38%) étaient paucipares (2 à 4 parités). Au-delà de 4 parités, le risque semble décroître avec 18 et 12% chez les multipares et les grandes multipares, respectivement. L'allaitement semble interférer avec le risque de CSTN chez les femmes multipares. En effet, Shinde et al. [19] ont montré que les femmes atteintes de CSTN présentent une parité plus importante et une durée d'allaitement par enfant plus courte comparativement aux femmes

atteintes de cancer du sein non triple négatif. Dans notre étude, nous n'avons pas pu évaluer le paramètre allaitement qui n'a pas été précisé dans la majorité des cas. Contrairement aux cancers hormonodépendants, l'âge à la première grossesse est plus jeune chez les femmes atteintes de CSTN [17]. En concordance avec les données de la littérature, la plupart de nos patientes (63%) avaient un âge à la première grossesse inférieur à 30 ans. Par ailleurs, il est admis que la puberté précoce et la ménopause tardive ne constituent pas un facteur de risque du CSTN [21]. La majorité de nos patientes (59%) étaient ménarches à un âge compris entre 12 et 15 ans. Quant à l'âge de la ménopause de nos patientes, il n'a pas été précisé dans la majorité des cas.

L'implication de la contraception orale en tant que facteur de risque de CSTN reste controversée. Dolle et al. [20], ont rapporté que la contraception orale d'une durée minimale de 1 an augmente le risque de CSTN de 2,5 fois, mais n'augmente pas de façon significative le risque de cancer du sein non triple négatif. De même, le risque relatif de CSTN associé à la contraception orale pendant une durée supérieure ou égale à 1 an semble corrélé à l'âge de la femme. En effet, ce risque est de 4,2 chez les femmes de moins de 40 ans atteintes de CSTN, tandis qu'il n'est augmenté significativement ni chez les femmes de même âge atteintes de cancer du sein non triple négatif, ni chez les femmes âgées entre 41 et 45 ans qu'elles soient atteintes de CSTN ou de cancer du sein non triple négatif. Par contre, Phipps et al. [21] n'ont pas trouvé d'association entre le CSTN et la contraception orale. Dans notre série, cette association n'a pu être étudiée étant donné que la prise de contraceptif hormonal n'a pas été précisée chez 72 % des patientes.

Le CSTN est fréquemment associé à une histoire familiale de cancer du sein. La prédisposition héréditaire à ce type de cancer est essentiellement liée à la mutation du gène BRCA1 [22]. Dans notre étude, des antécédents personnels de carcinome infiltrant du sein controlatéral ont été notés dans deux cas et des antécédents familiaux de cancer du sein ont été rapportés dans 10% des cas.

La circonstance de découverte du CSTN était une masse mammaire palpable dans la majorité des cas (91%). La tumeur mammaire n'a été révélée par un dépistage clinique ou radiologique que dans 3 cas. Certes, ce fait reflète un défaut de dépistage dans notre pays, mais aussi une croissance rapide de la tumeur triple négative. Le profil clinique du CSTN est défavorable avec une taille tumorale souvent importante au moment de diagnostic, supérieure à 2 cm [9, 12]. La majorité de nos patientes présentaient une tumeur de 2 à 5 cm (41 %) avec une taille moyenne de 3,63 cm. La mammographie et l'échographie mammaire ont permis de suspecter la malignité de la tumeur dans 84 et 91% des cas, respectivement. Toutefois, les spiculations et les calcifications n'ont été décrites que dans 20 % et 17 %, respectivement. D'après certaines études, ces anomalies paraissent moins communément associées au CSTN [23-

25]. La faible incidence des calcifications dans le CSTN serait corrélée à une faible association avec le carcinome canalaire *in situ* [26].

Sur le plan histologique, le CSTN est hétérogène, de type CCI dans la majorité des cas. Dans près de 90 % des cas, ces cancers sont de taille macroscopique importante, peu différenciés, de haut grade histologique, présentant un polymorphisme cellulaire marqué, une activité mitotique élevée, des figures mitotiques atypiques, et un profil moléculaire plus agressif avec un phénotype basal-like prédominant, une faible expression de Bcl2, une surexpression de p53, des mutations du gène du rétinoblastome et un taux élevé de Ki67 [9, 27, 28]. Conformément aux données de la littérature, le CSTN de notre série était de type CCI dans la quasi-totalité des cas (99%) avec une taille macroscopique moyenne de 2,96 cm et un grade SBR II/III dans la majorité des cas (98%). Dans notre série, les sous-types moléculaires du CSTN, l'expression de p53, la cytokératine 5/6 et l'indice de prolifération Ki67 n'ont pas été étudiés en immunohistochimie. En effet, cette série est ancienne et pendant cette période ces anticorps ne sont pas faits systématiquement contrairement à ce qu'on fait actuellement. Toutefois, ces marqueurs pronostiques sont en cours d'étude sur une plus large série de CSTN. Les adénopathies étaient palpables chez 80% des patientes. Toutefois, l'envahissement ganglionnaire a été objectivé seulement dans 44 % des cas, dont 48 % des ganglions envahis présentaient une effraction capsulaire. La relation entre le CSTN et les métastases ganglionnaires est moins clairement établie; le statut ganglionnaire ne semble pas corrélé à la taille tumorale [29]. Cela suggère que le CSTN dissémine préférentiellement par voie hématogène [12]. Le CSTN est souvent diagnostiqué à un stade avancé avec un pronostic plus sombre comparativement au cancer du sein non triple négatif [9, 30]. Dans notre série, seules 42% des patientes ont bénéficié d'un traitement chirurgical conservateur. Vingt-neuf pour cent des patientes ont nécessité une CT première avant de bénéficier d'un traitement chirurgical conservateur ou radical. En revanche, 9% des patientes étaient en poursuite évolutive loco-régionale et systémique sous chimiothérapie.

Le CSTN est habituellement chimiosensible en raison de l'index mitotique élevé, avec un taux important de rémission histologique complète en situation néoadjuvante [30]. Il est particulièrement sensible aux anthracyclines [31]. Le schéma actuellement validé est un régime séquentiel FEC/taxane [32]. Dans notre série, la réponse clinique et histologique à la CT néoadjuvante à base d'antracyclines/taxanes était hétérogène; excellente ou partielle chez 38% des patientes et mauvaise chez 62% des patientes ayant présenté une poursuite évolutive loco-régionale, voire aussi systémique. Ainsi, malgré leur chimiosensibilité, le CSTN est de moins bon pronostic en raison d'une progression rapide chez les non-répondeurs. L'hétérogénéité de la réponse à la CT reflète

l'hétérogénéité et la complexité moléculaire du CSTN qui inclut différentes entités intrinsèques, basal-like et non basal-like [2]. D'où l'intérêt de phénotyper ce type de cancer afin d'adapter la CT. Les rechutes du CSTN surviennent particulièrement dans les trois années suivant le diagnostic [12, 33]. En concordance avec la littérature, les récides loco-régionales se sont révélées chez 12% des patientes avec un suivi moyen de 19,54 mois (7-36 mois), et les rechutes métastatiques systémiques chez 19% des patientes avec un suivi moyen de 22,57 mois (6-47 mois). La survie globale et la survie sans rechute à 5 ans n'ont pu être évaluées vu la courte durée de suivi (suivi moyen de 33,51 mois avec des extrêmes allant de 3 à 58 mois). Toutefois, il est important de signaler que la moyenne de survie sans récidence chez les patientes en rechute locale et/ou systémique était de 18,10 mois et que des métastases ganglionnaires sus-claviculaires et systémiques ont été détectées au moment de diagnostic dans 8% des cas. Ces constats témoignent de la tendance du CSTN à la rechute précoce, localement et à distance.

Les métastases cérébrales semblent plus fréquentes chez les patientes atteintes de CSTN avec une fréquence estimée à 6-46 % des métastases [34]. Dans notre série, des métastases cérébrales ont été objectivées chez 4 patientes au cours du suivi, soit 21% des métastases.

La réponse du CSTN en rechute systémique à la CT demeure décevante. Dans une étude rétrospective de 3726 patients avec un suivi médian de 14.8 ans, la survie médiane des patients atteints de CSTN était seulement de 6 mois [35].

CONCLUSION

Cette étude documente notre expérience clinique du CSTN à l'ISA entre Janvier 2008 et Décembre 2009. Ce type de cancer semble prédominer chez les femmes

ménopausées d'âge moyen inférieur à celui des femmes atteintes de cancer hormonodépendant, obèses, paucipares, et celles ayant eu leur première grossesse avant l'âge de 30 ans. La taille tumorale est d'emblée importante au moment du diagnostic (>3cm) dans la majorité des cas, contrastant avec un taux relativement faible d'envahissement ganglionnaire. La rechute locale et systémique est de survenu précoce, notée dans les trois premières années suivant le diagnostic. Les sites métastatiques de prédilection sont les poumons, le foie, l'os et le cerveau. Près de la moitié des patientes en rechute systémique sont polymétastatiques. En situation néoadjuvante, certains cas ont répondu partiellement ou totalement à la chimiothérapie. Par contre, la plupart des cas ont rechuté précocement ou poursuivi leur évolution sous chimiothérapie.

La survie après rechute à distance est plus courte comparativement aux autres sous types de cancer du sein, et les options thérapeutiques sont limitées et décevantes. Les études moléculaires démontrent que le CSTN est un groupe hétérogène de différentes entités biologiques. De nouvelles thérapies ciblées sont en cours d'étude et font l'objet d'essais cliniques, tels que les inhibiteurs de PARP (poly (ADP-ribose) polymérase) et d'EGFR, et les agents anti-angiogéniques. La validation de nouveaux traitements et leur application en clinique constitue une priorité universelle vue la mortalité élevée liée à ce type de cancer.

Enfin, la mammographie de dépistage doit être de pratique systématique afin de détecter le cancer du sein à un stade précoce et d'améliorer la prise en charge des patientes et le pronostic de la maladie.

Déclaration d'intérêts:

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

1. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer registry. *Cancer* 2007;109:1721-28.
2. Perou C M. Molecular stratification of triple-negative breast cancers. *The Oncologist* 2011;16:61-70.
3. [3] Bertucci F, Finetti P, Cervera N, Esterni B, Hermitte F, Viens P, et al. How basal are triple-negative breast cancers? *Int J Cancer* 2008;123:236-40.
4. Bidard FC, Conforti R, Boulet T, Michiels S, Delaloue S, André F. Does triple-negative phenotype accurately identify basal-like tumor? An immunohistochemical analysis based on 143 triple negative breast cancers. *Ann Oncol* 2007;18:1285-6.
5. Rakha E, Reis-Filho JS. Basal-like breast carcinoma, from expression profiling to routine practice. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:860-7.
6. Cheang MD, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res* 2008;14:1368-76.
7. Farmer P, Bonnefoi H, Becette V, Tubiana-Hulin M, Fumoleau P, Larsimont D, et al. Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis. *Oncogene* 2005;24:4660-71.
8. Prat A, Parker J, Karginova O, Fan C, Livasy C, Herschkowitz JI, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010;12:R68.
9. 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* 2006;295:2492-502.
10. Rakha EA, El-Rehim DA, Paish C, Green AR, Lee AH, Robertson JF, et al. Basal phenotype identifies a poor prognostic subgroup of breast cancer of clinical importance. *Eur J Cancer* 2006;42:3149-56.

11. 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 Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:3319-24.
12. [Dent R, Trudeau M, Pritchard KL, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007;13:4429-34.
13. Haffty BG, Yang Q, Reiss M, Kearney T, Higgins SA, Weidhaas J, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5652-7.
14. Amirikia KC, Paul M, Jason B, Newman LA. Higher population-based incidence rates of triple-negative breast cancer among young African-american woman. *Cancer* 2011;117:2747-53.
15. Ithemelandu CU, Leffall LD Jr, Dewitty RL, Naab TJ, Mezgebe HM, Makambi KH, et al. Molecular breast cancer subtypes in premenopausal and postmenopausal African-American women: age-specific prevalence and survival. *J Surg Res*. 2007 Nov;143:109-18.
16. Bown RL, Duffy SW, Ryan DA, Hart IR, Jones JL. Early onset of breast cancer in a group of british black women. *Br J Cancer* 2008;98:277-81.
17. Trivers KF, Lund MJ, Porter PL, Liff JM, Flagg EW, Coates RJ, et al. The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. *Cancer Causes Control* 2009;20:1071-82.
18. Pierobon M, Frankenfeld CL. Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013 Jan;137:307-14.
19. Shinde SS, Forman MR, Kuerer HM, Yan K, Peintinger F, Hunt KK, et al. Higher parity and shorter breastfeeding duration: association with triple-negative phenotype of breast cancer. *Cancer* 2010;116:4933-43.
20. Dolle JM, Daling JR, White E, Brinton LA, Doody DR, Porter PL, et al. Risk factors for triple-negative breast cancer in women under age 45. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1157-66.
21. Phipps AI, Chlebowski RT, Prentice R, McTiernan A, Wactawski-Wende J, Kuller LH, et al. Reproductive history and oral contraceptive use in relation to risk of triple-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:470-7.
22. Atchley DP, Albarracín CT, Lopez A, Valero V, Amos CI, Gonzalez-Angulo AM, et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4282-8.
23. Sook Ko ES, Lee BH, Kim HA, Noh WC, Kim MS, Lee SA. Triple-negative breast cancer: correlation between imaging and pathological findings. *Eur Radiol* 2010;20:1111-7.
24. Kojima Y, Tsunoda H. Mammography and ultrasound features of triple-negative breast cancer. *Breast Cancer* 2011;18:146-51.
25. 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). *Diagn Interv Imaging* 2012;93:183-90.
26. Yang WT, 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.
27. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2007;109:25-32.
28. Dawson SJ, Provenzano E, Caldas C. Triple negative breast cancers: clinical and prognostic implications. *Eur J Cancer* 2009;45:27-40.
29. Foulkes WD, Metcalfe K, Hanna W, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, et al. Disruption of the expected positive correlation between breast tumor size and lymph node status in BRCA-1 related breast carcinoma. *Cancer* 2003;98:1569-77.
30. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1275-81.
31. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 2007;13:2329-34.
32. Metzger-Filho O, Tutt A, de Azambuja E, Saini KS, Viale G, Loi S, et al. Dissecting the heterogeneity of triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:1879-87.
33. Haffty BG, Yang Q, Reiss M, Kearney T, Higgins SA, Weidhaas J, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5652-7.
34. Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer* 2008;113:2638-45.
35. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2010;28:3271-7.