

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2016

N° 176

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES Oncologie option Radiothérapie)

par

Benoît Samain

Né le 15 août 1985, à Bois-Guillaume

Présentée et soutenue publiquement le 28 octobre 2016

**CANCER DU SEIN TRIPLE NEGATIF : ETUDE RETROSPECTIVE
MONOCENTRIQUE CHEZ 465 PATIENTES PRISES EN CHARGE AU
CENTRE RENE GAUDUCHEAU**

Président : Monsieur le Professeur Marc-André MAHE

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Augustin MERVOYER

Remerciements :

Mes remerciements vont tout d'abord aux membres du jury qui ont accepté d'évaluer ce travail.

A Monsieur le Professeur Marc-André Mahé, président de ce jury de thèse.

Vous m'avez fait l'honneur de suivre et de présider cette thèse.

Merci pour vos enseignements, votre disponibilité et votre humanité.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de ma profonde admiration.

A Monsieur le Docteur Augustin Mervoyer, directeur de thèse.

Merci à toi de m'avoir proposé ce sujet de thèse et de m'avoir encadré pour la réalisation de ce travail.

Merci également pour ton accompagnement, ton soutien et tes encouragements tout au long de cet internat.

Sois certain de ma plus grande estime et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Mario Campone.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Merci de votre enseignement et de votre rigueur lors des staffs auxquels j'ai eu l'occasion d'apprendre à vos côtés.

Veuillez recevoir l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-François Mosnier.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Merci pour votre gentillesse et votre disponibilité.

Soyez assuré de ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Bernard Roullet.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Merci de votre disponibilité pour cette occasion et de votre gentillesse lors des présentations de mémoire de DES.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Philippe Bergerot.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Un grand merci pour cette année passée à Saint Nazaire qui a été source de nombreux conseils et d'un grand épanouissement dans ce métier. Je ne l'oublierai pas.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Agathe et Raphaël, qui m'apportent du bonheur au quotidien et illuminent mes journées. Notre famille est ce dont je suis le plus fier. Avec tout mon Amour.

A mes parents, qui m'ont entouré d'amour depuis toujours. Vous avez toujours cru en moi et su m'indiquer la route à suivre lorsque j'en avais besoin. Merci pour tout.

A Agnès (et Vincent), Claire et Antoine, pour notre enfance, nos engueulades, nos retrouvailles. Peu importe la distance, je vous sais toujours à mes côtés.

A mes regrettés grands-parents.

A mes beaux-parents, pour votre générosité et m'avoir accepté dans votre famille.

A Pauline, Damien et Louise, pour votre gentillesse et votre amour.

A mes amis, de Rouen, de Nantes, de Médecine et d'ailleurs... Que je vous vois quotidiennement ou plus rarement, vous comptez tous beaucoup pour moi.

A tous les médecins, manipulateurs, infirmières et secrétaires du service de radiothérapie de l'ICO : merci pour votre disponibilité, les connaissances transmises et les bons moments passés ensemble.

Au service de radiothérapie de La Roche sur Yon (avec une pensée toute particulière pour le **Docteur Christelle Cossardeaux**): merci de m'avoir fait découvrir cette spécialité. A très vite.

A toute l'équipe de radiothérapie de Saint Nazaire : un immense merci pour ces 2 semestres passés trop vite. Ce fut un grand plaisir de travailler avec vous tous.

Au service d'oncologie thoracique du 3^e Nord : quelle chance d'avoir débuté mon internat chez vous. Merci d'avoir accompagné mes premiers pas dans le métier.

A tous mes co-internes : merci pour tous ces mois passés ensemble.

Contexte :

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme avec plus de 48000 nouveaux cas diagnostiqués en 2012 en France. Il est responsable de près de 12000 décès par an.

Le cancer du sein triple négatif correspond à environ 15% de l'ensemble des cancers du sein.

Il touche préférentiellement des femmes plus jeunes et se distingue des autres sous-types histologiques par une agressivité plus importante et un pronostic plus sombre avec, notamment, un risque de rechute plus précoce dans les 3 premières années et un risque de décès plus important dans les 5 ans après le diagnostic.

Cette étude rétrospective monocentrique avait pour but de faire un état des lieux sur le devenir de 465 patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif et prises en charge au Centre René Gauducheau.

Nous avons donc étudié la survenue d'une récurrence (locorégionale et/ou métastatique et/ou contralatérale) chez ces patientes et leur survie globale.

Un autre objectif de l'étude était de déterminer des facteurs de risque de récurrence et de décès et de les confronter aux données de la littérature.

Enfin, nous avons recherché l'existence d'un potentiel effet protecteur de la radiothérapie sur la rechute locorégionale.

SOMMAIRE

I Introduction.....	8
I-1 Anatomie du sein	8
I-1-1 Description	8
I-1-2 Structures.....	8
I-1-3 Vascularisation	9
I-1-4 Innervation.....	12
I-2 Epidémiologie du cancer du sein.....	12
I-2-1 Incidence en France	12
I-2-2 Mortalité en France	13
I-3 Facteurs de risque	13
I-3-1 facteurs de risque personnels.....	13
I-3-2 Facteurs de risque génétiques et familiaux	14
I-3-3 Facteurs de risque comportementaux et environnementaux.....	15
I-4 Dépistage	15
I-5 Anatomopathologie.....	16
I-5-1 Types histologiques.....	16
I-5-2 Grade histopronostic	19
I-5-3 Statut hormonal	19
I-5-4 Statut HER2	20
I-5-5 Classification moléculaire	21
I-6 Bilan diagnostique.....	22
I-6-1 Clinique	22
I-6-2 Imagerie	22
I-6-3 Prélèvements	24
I-7 Classification TNM.....	26
I-8 Prise en charge thérapeutique.....	27
I-8-1 Chirurgie.....	27
I-8-2 Radiothérapie externe	28
I-8-3 Chimiothérapie	29
I-8-4 Traitement antihormonal.....	29
I-8-5 Thérapie anti-HER2	29
I-9 Cancer du sein triple négatif (CSTN).....	30

I-9-1 Epidémiologie.....	30
I-9-2 Imagerie	30
I-9-3 Anatomopathologie	30
I-9-4 Evolution	30
I-10 Objectifs de l'étude	30
II Matériels et méthodes	31
III Résultats.....	31
III-1 Caractéristiques de la population étudiée.....	31
III-1-1 Patientes	31
III-1-2 Tumeurs	31
III-2 Caractéristiques des traitements reçus.....	32
III-3 Résultats carcinologiques	35
III-3-1 Survie sans récurrence.....	35
III-3-2 Survie sans récurrence locorégionale.....	35
III-3-3 Survie globale.....	37
III-3-4 Effets de la radiothérapie.....	39
IV Discussion.....	40
BIBLIOGRAPHIE	43
SERMENT MEDICAL.....	50

Liste des abréviations :

ACR : American College of Radiology
AND: Acide désoxyribo-nucléique
BLBC: Basal like breast cancer
CSTN: Cancer du sein triple négatif
EGFR-2 : Epidermal Growth Factor Receptor-2
FISH : Fluorescence in situ hybridization
GS : Ganglion sentinelle
HAS : Haute Autorité de Santé
HER-2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
HR : Hazard ratio
ICO : Institut de Cancérologie de l'Ouest
ICRU : International Commission on Radiation Units
IRM : Imagerie par résonance magnétique
RH : Récepteur hormonal
RO : Récepteur aux oestrogènes
RP : Récepteur à la progestérone
TEP : Tomographie par émission de positons
THS : Traitement hormonal substitutif
TNM: Tumor, Nodes, Metastases

I Introduction

I-1 Anatomie du sein

I-1-1 Description

Les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum en avant des muscles pectoraux, en regard de l'espace compris entre la 3ème et la 7ème côtes, le mamelon se situant au niveau de la 9ème vertèbre dorsale. En position debout, sous l'influence de son propre poids, le sein tombe légèrement, ce qui crée le sillon infra-mammaire entre la moitié inférieure du sein et le thorax.

Cliniquement, et par convention de repérage, le sein est divisé en quatre quadrants : supéroexterne, supérointerne, inférointerne et inféroexterne (figure 1).

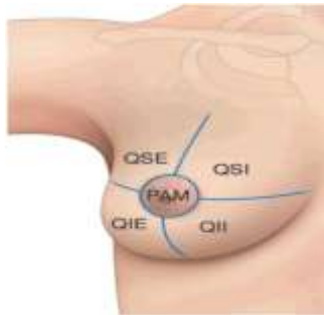


Figure 1: Division mammaire par quadrants (UMVF)

I-1-2 Structures

On distingue trois grandes structures: peau et plaque aréolo-mamelonnaire, glande mammaire, tissus adipeux et conjonctif.

I-1-2-a Revêtement cutané

Le revêtement cutané est épais en périphérie et s'amincit au voisinage de l'aréole.

Le mamelon est cylindrique, pigmenté, séparé de l'aréole par un sillon. A la surface du mamelon, les orifices d'abouchement des canaux galactophores sont disposés de façon circonférentielle. Chacun est bordé d'un épithélium kératinisant.

L'aréole est un disque cutané de 15 à 30 mm de diamètre plus ou moins pigmenté. Sa surface est irrégulière, on y observe de petites saillies (12 à 20), les tubercules de Morgagni. La peau adhère intimement à la glande par les ligaments de Cooper. Elle ne glisse pas sur les tissus sous-jacents car est dépourvue de tissu adipeux sous-jacent. Elle est séparée de la glande par le muscle mamillaire, constitué essentiellement de fibres circulaires. Le mamelon et l'aréole forment une unité, la plaque aréolo-mamelonnaire.

I-1-2-b Glande

Dans chaque sein, la glande mammaire est une masse de densité variable, discoïde aplatie d'avant en arrière et de contour irrégulier.

Elle est organisée en une vingtaine de lobes. Chaque lobe est composé de 20 à 40 lobules. Et chaque lobule contient 10 à 100 alvéoles.

L'unité de base est l'acinus ou alvéole. C'est une cavité arrondie en forme de cul de sac qui constitue la partie sécrétrice de la glande. Chaque acinus se draine par un canal intralobulaire ou alvéolaire (canal galactophore de troisième ordre). Les acini et les canaux intralobulaires forment un lobule qui se draine par un canal interlobulaire (canal galactophore de deuxième ordre). Plusieurs lobules se réunissent pour former un lobe glandulaire qui se draine par un canal galactophore de premier ordre. Les canaux galactophores convergent vers le mamelon et s'élargissent pour former les sinus lactifères, puis se rétrécissent et débouchent au niveau des pores du mamelon. (Figure 2)

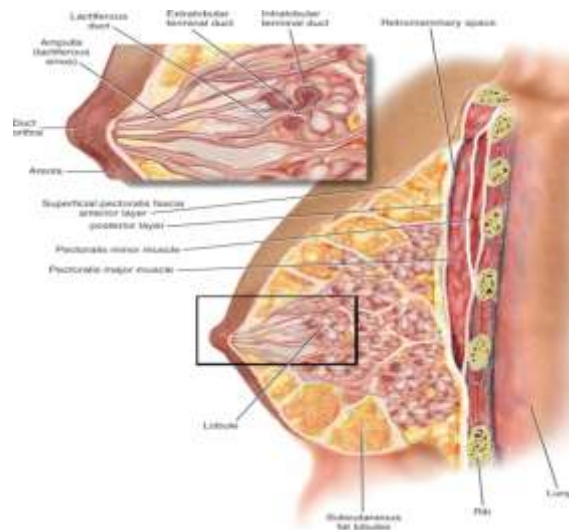


Figure 2: Anatomie du sein (d'après Stahl, The breast)

I-1-2-c Tissus adipeux et conjonctif

Etroitement liée au tissu glandulaire, la quantité de tissu adipeux est en grande partie responsable du volume des seins.

On distingue deux couches grasses. La couche antérieure pré-glandulaire n'existe pas au niveau de la plaque aréolo-mamelonnaire. Elle est cloisonnée par des travées conjonctives, les ligaments de Cooper, qui relient la peau à la glande en formant les crêtes de Ducret. La couche postérieure est limitée par le fascia superficialis et est séparée de l'aponévrose du grand pectoral par du tissu conjonctif. L'ensemble peau-glande-graisse glisse sur le grand pectoral.

I-1-3 Vascularisation

I-1-3-a Vascularisation artérielle

La vascularisation artérielle mammaire provient de trois troncs artériels.

L'artère thoracique interne, artère principale issue de la subclavière, aborde par ses collatérales les 2ème, 3ème, 4ème espaces intercostaux et la face postérieure de la glande, et vascularise un peu plus de la moitié supérieure de la glande.

L'artère axillaire vascularise la glande par l'artère thoracique latérale et ses propres collatérales. Elle aborde la glande mammaire à partir du creux axillaire dans sa partie externe et inférieure.

Les artères intercostales se ramifient le long du grand pectoral et abordent la glande par sa face postérieure.

Des rameaux profonds pénètrent l'épaisseur de la glande, se ramifient entre les lobes et les lobules et se terminent par un réseau capillaire péri-acineux. Autour de l'aréole, et à partir des vaisseaux principaux, la vascularisation s'organise en anneaux autour de l'aréole à partir de branches dirigées vers le mamelon et radiaires vers la périphérie.

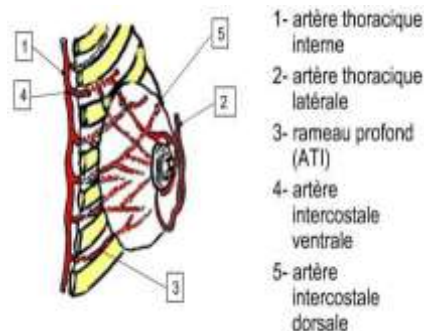


Figure 3: Vascularisation artérielle du sein (UMVF)

I-1-3-b Vascularisation veineuse

Le réseau veineux assure un drainage médian vers les veines thoraciques internes, latéral vers la veine axillaire et postérieur vers les veines intercostales. Le réseau superficiel péri-aréolaire et péri-mamelonnaire constitue le réseau de Haller, particulièrement visible. Le réseau profond, non visible, chemine entre les lobes.

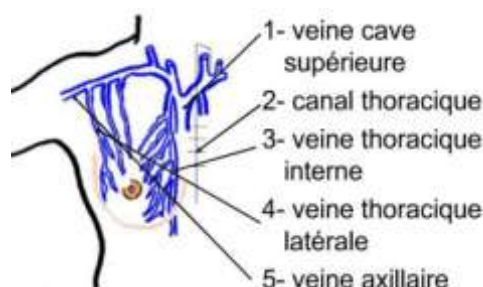


Figure 4: Vascularisation veineuse du sein (UMVF)

I-1-3-c Vascularisation lymphatique

Le drainage lymphatique mammaire s'effectue selon 2 grands réseaux : un réseau lymphatique cutané et un réseau lymphatique glandulaire.

Le réseau lymphatique cutané se divise en un double réseau : le plexus superficiel (ou dermique) et le plexus profond (ou sous-dermique). Ce réseau communique avec celui des territoires voisins. Il y a deux types de collecteurs : les collecteurs principaux se dirigeant vers les ganglions axillaires et les collecteurs accessoires se dirigeant vers les voies sus-claviculaire, mammaire interne et vers le sein opposé.

Le réseau lymphatique glandulaire comprend un réseau superficiel et un réseau profond anastomosés. Ils se drainent vers deux types de collecteurs, certains suivant les canaux galactophores et se jetant dans le plexus sous aréolaire, d'autres quittant la glande par sa périphérie. Les collecteurs se drainent vers les nœuds axillaires et nœuds mammaires internes.

Les ganglions lymphatiques du sein sont surtout situés à l'aisselle (ganglions axillaires), au-dessus de la clavicule (ganglions sus-claviculaires), sous la clavicule (ganglions infra-claviculaires), à l'intérieur du thorax, autour du sternum (ganglions mammaires internes).

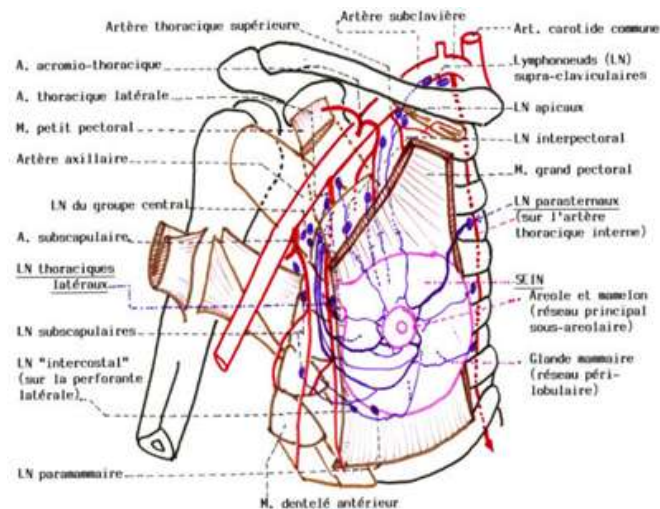


Figure 5: Réseau lymphatique mammaire (UMVF)

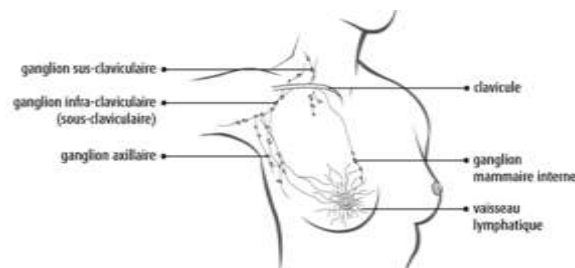


Figure 6: Ganglions lymphatiques du sein (UMVF)

I-1-3-d Ganglions axillaires

L'aisselle contient environ 30 à 50 ganglions lymphatiques. Le nombre varie d'une femme à l'autre. Les ganglions axillaires sont répartis en 3 niveaux selon leur proximité au muscle pectoral situé dans le thorax (niveaux de Berg), soit :

- Niveau I (région axillaire inférieure) dans la partie inférieure de l'aisselle, le long du bord externe du muscle pectoral.
- Niveau II (région axillaire centrale) dans la partie centrale de l'aisselle, sous le muscle pectoral.
- Niveau III (région axillaire supérieure) sous la partie centrale de la clavicule, au-dessus de la région mammaire et le long du bord interne du muscle pectoral.

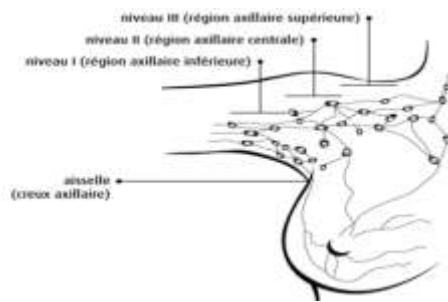


Figure 7: Ganglions axillaires, niveaux de Berg (UMVF)

I-1-4 Innervation

L'innervation mammaire comprend un réseau superficiel, cutané issu des plexus cervical et brachial et des nerfs intercostaux, et un réseau profond qui suit le trajet des vaisseaux dans la glande. Tous ces nerfs envoient de nombreuses ramifications vers l'aréole et le mamelon, zones extrêmement sensibles. L'excitation de ces nerfs entraîne l'érection du mamelon et la contraction des canaux galactophores à leur extrémité.

I-2 Epidémiologie du cancer du sein

En 2012, on a estimé le nombre de nouveaux cas de cancers diagnostiqués dans le monde à 14,1 M.

Le cancer du sein est le 2^{ème} cancer le plus fréquemment diagnostiqué dans le monde, derrière le cancer pulmonaire, avec une incidence de 1,7 M de nouveaux cas en 2012 (11,9% de l'ensemble des cancers). Il est responsable de 522000 décès annuels et représente la 1^{ère} cause de décès par cancer chez la femme dans le monde en 2012 (1).



Figure 8: Répartition des cancers du sein. Taux d'incidence standardisé sur l'âge pour 100 000 (GLOBOCAN 2012)

I-2-1 Incidence en France

En 2012, en France, 48763 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués (taux d'incidence = 88,0/100000 femmes). Il s'agit du cancer le plus fréquent chez la femme (31,5% des cancers féminins). L'âge moyen au diagnostic est de 63 ans (2).

L'incidence de ce cancer a beaucoup augmenté entre 1980 et 2000 (augmentation moyenne du taux d'incidence standardisé de 1,4% par an). Le nombre de nouveaux cas a ainsi doublé

entre 1980 (21387 nouveaux cas) et 2000 (42696 nouveaux cas). Il est en diminution depuis 2005 (diminution de 1,5% par an du taux d'incidence standardisé jusqu'en 2012).

I-2-2 Mortalité en France

Le cancer du sein situe également au 1er rang des décès par cancer chez la femme avec 11986 décès en 2012 (taux d'incidence = 15,7/100000 femmes). L'âge moyen au décès est de 72 ans.

La mortalité est restée relativement stable jusqu'aux alentours de 1995, puis a diminué significativement jusqu'en 2012. On constate en effet une diminution moyenne de la mortalité de 0,6% par an entre 1980 et 2012, et de 1,5% par an entre 2005 et 2012 (2).

	Sexe	Année						Taux annuel moyen d'évolution (%)	
		1980	1990	2000	2005	2010	2012	De 1980 à 2012	De 2005 à 2012
Incidence	Femme	56,3	75,3	92,6	97,8	90,9	88,0	1,4	-1,5
Mortalité	Femme	19,2	20,2	18,9	17,5	16,2	15,7	-0,6	-1,5
Mortalité observée	Femme	18,7	20,1	18,8	17,5	-	-	-	-

Tableau 1: Taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein en France selon l'année (standardisés monde pour 100 000 personnes-années) (d'après Binder-Foucaud et al, 2013)

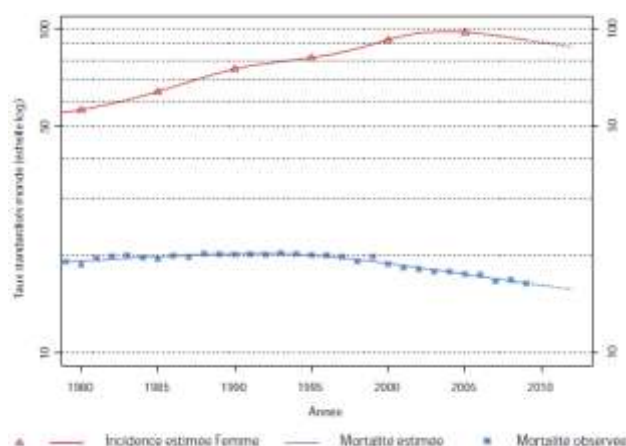


Figure 9: Tendance chronologique du cancer du sein en France (d'après Binder-Foucaud et al, 2013)

Le cancer du sein est plutôt de bon pronostic. Sa survie nette est de 89% à 5 ans pour les cancers diagnostiqués entre 2001 et 2004. Elle s'est améliorée au cours du temps puisqu'elle était de 81% en cas de diagnostic entre 1989 et 1991(3).

L'absence d'aggravation de la mortalité par cancer du sein est probablement liée aux politiques de dépistage précoce de cette pathologie et à l'amélioration des moyens de prise en charge thérapeutique(4).

I-3 Facteurs de risque

I-3-1 facteurs de risque personnels

Cette pathologie touche quasi-exclusivement des femmes (99% des cas). Le sexe féminin est donc le premier facteur de risque endogène de cancer du sein. S'agissant d'un cancer

hormono-dépendant, cela peut s'expliquer par la production moindre chez l'homme de progestérone et œstrogène, hormones impliquées dans la croissance des cellules tumorales mammaires(5,6).

L'âge est un autre facteur de risque important. Le risque de cancer du sein chez les jeunes femmes est peu élevé. Environ 10 % des cas de cancer du sein se manifestent chez les femmes âgées de moins de 35 ans et près de 20% avant 50 ans. L'incidence du cancer du sein augmente avec celui-ci de 30 à 70 ans avant de décroître après. Le cancer du sein se développe le plus souvent autour de 60 ans. Près de 50% des cancers du sein sont diagnostiqués entre 50 et 69 ans et environ 28% sont diagnostiqués après 69 ans. Le pic est observé entre 65 et 69 ans avec un taux d'incidence spécifique de 386,1*/100000femmes(2).

Les femmes avec des antécédents personnels de cancer du sein ont un risque 3 à 4 fois plus élevé de développer un cancer dans l'autre sein ou dans une autre partie du même sein différent d'une récurrence du premier cancer(5).

Les antécédents gynécologiques comme l'âge aux premières règles, l'âge à la ménopause ont été rapportés comme facteurs de risque du cancer du sein(7–9). La survenue des règles avant l'âge de 11 ans est un facteur de risque établi (risque relatif de 3) alors que chaque année gagnée par rapport à leur survenue diminue de 5 % le risque relatif. Ainsi, un âge de survenue de 15 ans ou plus a un effet protecteur. Un âge tardif de survenue de la ménopause (après 55ans) est un facteur de risque avéré, chaque année de délai de survenue augmentant de 3 % le risque de cancer du sein.

Certaines anomalies histologiques du sein, qualifiées de lésions bénignes proliférantes (les hyperplasies) peuvent être associées à une augmentation plus ou moins forte du risque de cancer du sein(10–12). En présence d'hyperplasie canalaire atypique ou d'hyperplasie lobulaire atypique, le risque de développer un cancer du sein est multiplié par quatre voir cinq.

Une forte densité mammaire est un facteur de risque de cancer du sein. Le risque d'avoir un cancer du sein est 3 à 5 fois plus important chez les femmes avec une densité mammaire importante comparé à celles ayant des seins moins denses(13,14).

I-3-2 Facteurs de risque génétiques et familiaux

Seule une petite partie des cancers du sein (5 à 10%) sont héréditaires, c'est-à-dire attribuable à une mutation génétique (qu'elle soit identifiée ou non).

L'existence d'antécédents de cancer du sein et/ou de l'ovaire dans la famille est un facteur de risque de la survenue de cancer du sein. Ainsi, un antécédent de cancer du sein au premier degré (mère, sœur, fille) augmente le risque relatif de cancer du sein de 2, deux antécédents du premier degré confèrent un risque de 3 et s'il y'a plus de trois antécédents (dans la même branche parentale, du premier et du deuxième degré) le risque relatif est au moins supérieur à 4 et fait envisager un problème génétique sous-jacent(15,16).

Dans 45 % des cas des formes héréditaires de cancers du sein, des mutations des gènes de susceptibilité BRCA1 et BRCA2 sont retrouvées(17). On estime qu'environ 2 femmes sur 1000 sont porteuses d'une mutation du BRCA1 ou du BRCA2.

Le gène BRCA1 est localisé sur le bras long du chromosome 17 (région 17q21). Il appartiendrait à la famille des gènes suppresseurs de cancer. Il est impliqué dans la majorité des familles ayant un cancer familial du sein ou un syndrome associant cancers du sein et de l'ovaire. Le risque pour les femmes de ces familles d'avoir un cancer est très élevé et à un âge plus jeune que le cancer sporadique. Le gène BRCA 2 situé sur le chromosome 13 (région 13q12-13) serait localisé à proximité du gène RB1. Ces mutations se transmettent de façon autosomique dominante.

En cas de mutation BRCA1, le risque de développer un cancer du sein jusqu'à l'âge de 70 ans est de 65 % et de 40 % pour un cancer de l'ovaire. Pour la mutation BRCA2, le risque est de 45 % pour un cancer du sein et 11 % pour le cancer de l'ovaire(18–20).

I-3-3 Facteurs de risque comportementaux et environnementaux

L'âge lors de la première grossesse, le nombre d'enfants et la pratique de l'allaitement maternel joueraient un rôle important dans la survenue du cancer du sein (20–22). Alors que le risque de cancer du sein augmente lors d'une première grossesse tardive, il semble diminuer lorsque la première grossesse intervient avant 30 ans. Selon les résultats de plusieurs études, les femmes ayant eu une première grossesse après 30 ans ont 1,5 fois plus de risque d'avoir un cancer du sein par rapport à celles ayant eu une grossesse à 20 ans ou moins. Le risque de cancer du sein serait diminué de 7 à 9 % pour chaque naissance et plus les grossesses surviennent à un jeune âge, plus le risque décroît.

La prise de THS augmenterait significativement le risque de survenue du cancer du sein (1.2 à 1.7 fois) (23–25). La durée des traitements influe sur le risque qui diminue après l'arrêt du traitement.

La surcharge pondérale, une alimentation riche en graisse, la consommation d'alcool, de tabac, de viande rouge et l'absence d'activité physique sont des facteurs de risque de survenue de cancers du sein évoqués dans plusieurs études (17,20,26,27).

Les tissus mammaires sont très sensibles aux rayonnements ionisant. L'exposition du tissu mammaire aux radiations ionisantes avant l'âge de 40 ans est susceptible de provoquer un cancer du sein dans les années ultérieures. Il a également été montré que l'effet des radiations ionisantes, chez les femmes exposées avant l'âge de 40 ans, est associé à un risque de cancer du sein multiplié par trois, pour une exposition évaluée à 1 Gy (28).

I-4 Dépistage

Dans le cadre des cancers, le dépistage est une action de prévention secondaire dont l'objectif est de diminuer la prévalence de la maladie en agissant au tout début de l'apparition du trouble ou de la pathologie.

En France, le dépistage du cancer du sein s'adresse aux femmes âgées de 50 à 74 ans ne présentant pas de signes cliniques de cancer du sein. Le choix de cette tranche d'âge est basé sur les recommandations de l'HAS (1999 et 2002). Lesdites recommandations s'appuient sur les résultats des essais et des méta-analyses qui suggèrent, par des analyses par classe d'âge faites à posteriori, que la réduction de la mortalité du cancer du sein, grâce au dépistage, n'est significative que dans le groupe de femmes de plus de 50 ans(29).

Le dépistage en l'absence de facteurs de risque consiste en : un examen clinique et une mammographie sur deux incidences (faces obliques externes) avec une double lecture des clichés jugés normaux par un deuxième lecteur.

En présence de mutations génétiques ou de facteurs de risque familiaux de cancer du sein, l'âge de début du dépistage du cancer du sein peut être ramené à 30 ans (29).

Ainsi, chez les femmes asymptomatiques à haut risque génétique et porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2, le dépistage du cancer du sein consiste en un examen clinique tous les 6 mois à partir de 25 ans (ou à partir de l'âge d'apparition du premier cancer dans la famille), une mammographie annuelle systématique à partir de 30 ans et une échographie mammaire systématique chez les femmes jeunes porteuses d'une mutation ou avec des seins denses (Recommandations St Paul de Vence 2007).

Les images issues de l'examen des seins par mammographie sont classées selon le système BI-RADS de l'American College of radiology (ACR) en 6 catégories.

ACR 0 : Des investigations complémentaires sont nécessaires : comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc. C'est une classification « d'attente », qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis, avant que le second avis soit obtenu ou que le bilan d'imagerie soit complet et qu'ils permettent une classification définitive.
ACR 1 : Mammographie normale.
ACR 2 : Il existe des anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire : • Opacité ronde avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste) • Ganglion intramammaire • Opacité(s) ronde(s) correspondant à un/des kyste(s) typique(s) en échographie • Image(s) de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux) • Cicatrice(s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture • Macrocalcifications sans opacité (adénofibrome, kyste, adiponécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcifications vasculaires, etc.) • Microcalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques¹ • Calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses
ACR 3 : Il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée : • Microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérolentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé • Petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome • Opacité(s) bien circonscrite(s), ronde(s), ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidienne en échographie • Asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse
ACR 4 : Il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique : • Microcalcifications punctiformes régulières nombreuses et/ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales • Microcalcifications pulvérolentes groupées et nombreuses • Microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuses • Image(s) spiculée(s) sans centre dense • Opacité(s) non liquidienne(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqués, ou ayant augmenté de volume • Distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable • Asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisé(s) à limites convexes ou évolutif(s)
ACR 5 : Il existe une anomalie évocatrice d'un cancer : • Microcalcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, nombreuses et groupées • Groupement de microcalcifications quelle que soit leur morphologie, dont la topographie est galactophorique • Microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité • Microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou microcalcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes • Opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers • Opacité spiculée à centre dense

Tableau 2: Classification en six catégories des images mammographiques selon le système BIRADS de l'AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY (ACR)

I-5 Anatomopathologie

Les cancers mammaires sont classés selon leur type histologique, leur grade, leur statut hormonal (RH) et leur statut HER2.

I-5-1 Types histologiques

A l'inverse des carcinomes in situ, les carcinomes infiltrants correspondent à une prolifération tumorale dépassant la membrane basale et envahissant le tissu conjonctif palléal. L'origine du cancer est l'unité ductulo-lobulaire.

Plusieurs types histologiques sont décrits, même si la grande majorité est de type canalaire.

I-5-1-a Carcinome canalaire infiltrant (CCI)

Aussi appelé Carcinome infiltrant de Type non spécifique (CITNS), il représente plus de 70% des carcinomes mammaires infiltrants.

Il reproduit l'architecture des acini mammaires. La majorité de ces cancers naît de la jonction entre canal galactophore terminal et lobules(30) (figure 10).



Figure 10: Schéma de Carcinome canalaire infiltrant (UMVF)

Le carcinome canalaire apparaît hétérogène d'une tumeur à l'autre et au sein d'une même lésion. Il est généralement constitué de cellules de grande taille et irrégulières entre elles, pourvues de cytoplasme abondant et d'éosinophiles (figure 11). Ces cellules sont souvent cohésives, s'agencant tantôt en tubes, en travée ou en massifs, plus rarement adoptant une architecture syncytiale(31). La composante in situ, présente dans plus de 80% des cas, est généralement intracanaulaire. En immuno-histochimie, les carcinomes canauxaires sont positifs pour la cadhérine E(32).

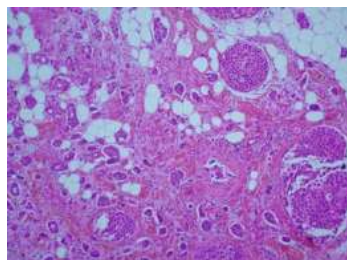


Figure 11: Carcinome canalaire infiltrant (HES x 50)

Le carcinome canalaire infiltrant se propage de proche en proche, détruisant progressivement les structures qu'il infiltre, remplacées progressivement par la stroma-réaction abondante fibreuse ou inflammatoire (figure 12). Lorsqu'elle est fibreuse, les fibres hyalines qui la constituent ont une capacité élastique qui assure une attraction du tissu mammaire (bandes fibreuses) constituant les spicules. En cas de stroma-réaction inflammatoire ou vasculaire, la tumeur tend à refouler le tissu mammaire et constitue un nodule plus ou moins bien délimité. Cette stroma-réaction est riche en vaisseaux, anormaux sur le plan fonctionnel et microscopique, à l'origine d'une plus grande perméabilité qui se traduit par une prise de contraste rapide en IRM et scanner après injection de produit de contraste.

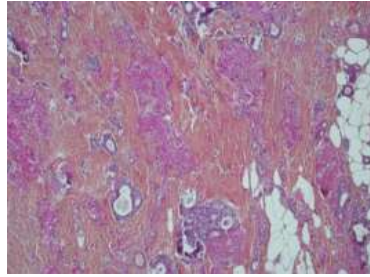


Figure 12: Infiltration tumorale et stroma-réaction d'un carcinome canalaire infiltrant (HES x 50)

I-5-1-b Carcinome lobulaire infiltrant

Moins fréquent, il représente 5 à 15% des carcinomes mammaires infiltrants. Le carcinome lobulaire, dans sa forme commune, associe un aspect cytologique et architectural caractéristique. Les cellules, peu nombreuses, sont généralement de petite taille, à noyaux arrondis et réguliers entre eux, et comportent des cytoplasmes peu abondants, souvent occupés par des vacuoles de mucosécrétion. Ces cellules non cohésives infiltrent le tissu mammaire sous forme d'éléments isolés ou se regroupent en file indienne. L'activité mitotique est extrêmement faible et les emboles vasculaires rares(31). En immuno-histochimie, les carcinomes lobulaires sont caractérisés par la perte d'expression pour la cadhérine E(32).

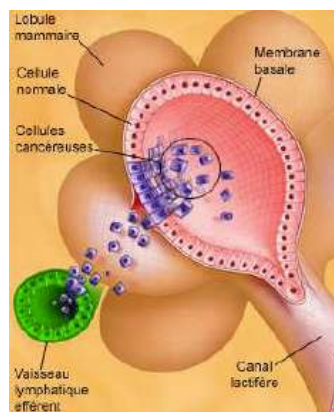


Figure 13: Schéma de carcinome lobulaire infiltrant (UMVF)

Les cellules infiltrent les lobules mammaires, les canaux, la graisse, le muscle sous-jacent sans les détruire et en induisant de minimes modifications. Elles se propagent le long des canaux et des axes vasculo-nerveux qu'elles préservent (figure 14). Cela explique le caractère multicentrique et multifocal rapporté au carcinome lobulaire. L'infiltration insidieuse des cellules est responsable de l'absence de tumeur visible facilement identifiable en clinique, en imagerie et en macroscopie. La lésion se traduit à un stade tardif par une plaque indurée, généralement mal délimitée et dont la taille est souvent inférieure à l'extension des lésions appréciée en microscopie. Cette infiltration insidieuse explique la taille plus grande de cette variété tumorale au moment du diagnostic. La stroma-réaction est modérée, principalement fibreuse et pauvre en vaisseaux, pouvant expliquer en partie la prise de contraste faible ou non caractéristique parfois observée en IRM et en scanner après injection de produit de contraste.

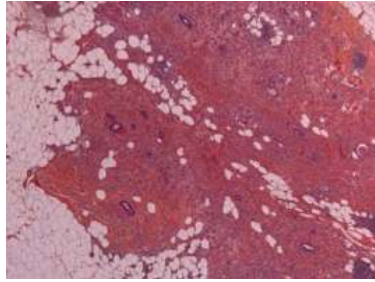


Figure 14: Carcinome lobulaire infiltrant (HES x 25)

I-5-2 Grade histopronostic

La classification originale de Scarff Bloom et Richardson (SBR) est basée sur trois critères histologiques différents:

- différentiation architecturale (de 1 à 3):
 - Tubes occupant plus de 75% du champ du microscope : 1
 - Tubes occupant 10 à 75% du champ du microscope : 2
 - Tubes occupant moins de 10% du champ du microscope : 3
- nombre de mitoses par champs au grossissement x400 (de 1 à 3) :
 - 0 à 6 mitoses pour 10 champs : 1
 - 7 à 12 mitoses pour 10 champs : 2
 - Plus de 12 mitoses pour 10 champs : 3
- pléiomorphisme cellulaire (de 1 à 3) :
 - noyaux réguliers et taille cellulaire < 2 fois noyau normal : 1
 - situations intermédiaires : 2
 - noyaux réguliers mais taille cellulaire > 3 fois noyau normal et nucléole proéminent ou noyaux de tailles irrégulières variant de 1 à 3 fois celles d'un noyau normal : 3

On aboutit ainsi à 3 grades différents :

- Grade I (total 3 à 5) : cancers bien différenciés
- Grade II (total 6-7) : cancers moyennement différenciés
- Grade III (total 8-9) : cancers indifférenciés

C'est un critère pronostic majeur des cancers du sein et de décision de traitement adjuvant. Elle a été modifiée par Elston et Ellis (score SBR(EE)) et adoptée de manière générale dans les critères de Nottingham.

I-5-3 Statut hormonal

La présence des récepteurs hormonaux d'œstrogène (RO) et de progestérone (RP) est recherchée par immunohistochimie.

On évalue, sur la lésion infiltrante, l'expression des RO et RP en pourcentage de cellules tumorales exprimant les récepteurs.

Le seuil de positivité est fixé à 10% de cellules marquées (quelle que soit l'intensité du signal).

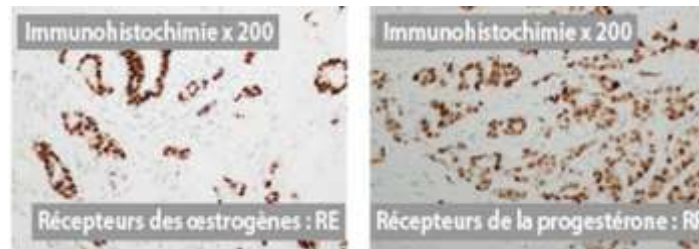


Figure 15: Récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone en immunohistochimie

I-5-4 Statut HER2

HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2) est une glycoprotéine membranaire appartenant à la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase de type I. Ces protéines jouent un rôle clé dans la prolifération, la migration et la survie des cellules.

Le gène codant cette protéine est un proto-oncogène appelé HER2/neu situé au niveau du chromosome 17q21- q22.

Dans le cancer du sein, le gène codant la protéine HER2 est amplifié chez 20 à 30% des patientes.

En l'absence de traitement systémique, ces tumeurs présentent un pronostic particulièrement sévère(33).

La surexpression de HER2 est corrélée avec la taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire et de façon générale un pronostic sévère. Cette amplification qui conduit à une surexpression de la protéine HER2 est donc associée à un pronostic clinique défavorable pour la patiente.

La recherche de cette amplification se fait par immunohistochimie avec mise en évidence de la protéine à l'aide d'un anticorps spécifique anti-HER2 (figure 16). Les résultats obtenus sont classés comme négatifs (score 0 et 1+), faiblement positifs (score 2+) et fortement positifs (score 3+). L'intensité 3+ est considérée comme positive. Les tests 2+ doivent être analysés par FISH (20 % des spécimens ayant un score 2+ montrent une réelle amplification par FISH).

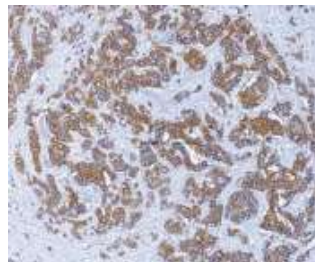


Figure 16: Recherche d'amplification d'HER2 en immunohistochimie

Le principe du test FISH est celui d'une hybridation de l'ADN du patient avec une sonde ADN fluorescente reconnaissant le gène HER2 et une deuxième sonde ADN reconnaissant le centromère du chromosome 17 (figure 17). L'énumération des signaux émis par les 2 sondes (HER2 et centromère 17) s'effectue en examinant les noyaux de la tumeur au microscope et permet d'obtenir un ratio du nombre de copies du gène HER2 par rapport à celui du chromosome 17. Un ratio supérieur à 2 est considéré comme positif(34).

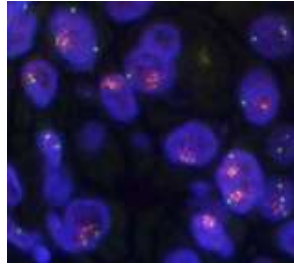


Figure 17: Amplification d'HER2 par FISH

Depuis la fin des années 90, la détermination du statut HER2 est faite de façon systématique, en raison de la cible thérapeutique représentée par le récepteur de type 2 à l'Epidermal Growth Factor (EGFR-2) quand il est surexprimé. En effet, depuis 2005, le développement du Trastuzumab a bouleversé le pronostic de ces patientes avec surexpression de HER2(35).

I-5-5 Classification moléculaire

En 2000, grâce à des techniques de biologie moléculaire (type microarray), Perou et al (36) ont classé les cancers du sein en 5 grands groupes distincts:

- Luminal A breast cancer: RO et/ou RP positifs et HER2 négatif
- Luminal B breast cancer: RO et/ou RP positifs et HER2 positif
- HER2 + breast cancer: RO et RP négatifs et HER2 positif
- Basal like breast cancer (BLBC): RO, RP et HER2 négatifs
- Normal like breast cancer

Cette classification est basée sur le fait qu'il existe 2 types de cellules épithéliales dans la glande mammaire humaine : luminal et basal.

Les cellules luminales expriment les récepteurs à l'oestradiol (RO) et à la progestérone (RP) et sont positives pour la kératine 8/18.

Les cellules basales sont positives pour les kératines 5/6 et 14/17.

Subtypes	ER, PR and HER2 status	Other IHC features	Cell of origin	Other characteristics
Luminal A	ER + or PR + or both, HER2-	Keratin 8/18 +ve	Luminal epithelial cell	Younger age Best prognosis Low rates of recurrence Higher survival rate
Luminal B	ER + or PR + or both, HER2+	Keratin 8/18 +ve	Luminal epithelial cell	Higher tumor grade Poorer prognosis
Basal like	ER-, PR-, HER2±	Keratin 5/6/17 +ve EGFR +ve	Basal/myoepithelial cell/ bipotent progenitor	15 % Younger age Associated with hereditary BRCA 1 Poorer prognosis compared to other types Spread to axillary nodes, less common to bones
Her2+	ER-, PR-, HER2+	-	Late luminal progenitor	20-25 % Poorer grade Lymph nodes positive Early distant metastases Poor prognosis Frequent relapse
Normal breast like	Tumors that do not fit into any of these categories	-	Luminal epithelial cell	6-10 % of all breast cancers Small tumors Good prognosis More common in postmenopausal Associated with fibroadenomas

Tableau 3: Classification des cancers du sein en biologie moléculaire (d'après Krishnamurthy et al, 2012)

Environ 80% des cancers du sein triple négatifs appartiennent au groupe BLBC. En effet la grande majorité des BLBC n'expriment pas les récepteurs hormonaux (56 à 80% des cas triples négatifs). Mais ils peuvent cependant exprimer faiblement les récepteurs hormonaux et HER2. Les cancers du sein «triple négatifs» et basal-like ne sont donc pas des synonymes, mais présentent de nombreux points communs au niveau épidémiologique, morphologique et clinique (37–39).

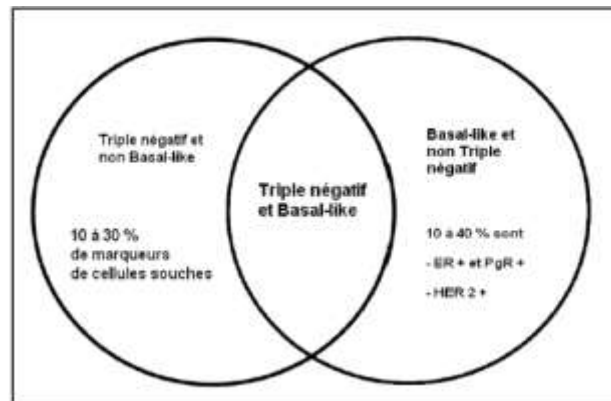


Figure 18: Comparaison des Cancers du sein Basal-like et Triple négatifs (d'après Reis-Filho et al, 2008)

I-6 Bilan diagnostique

I-6-1 Clinique

L'autopalpation mammaire amène fréquemment la patiente à retrouver une tuméfaction du sein.

L'examen clinique doit être bilatéral, quadrant par quadrant, et comparatif, avec réalisation d'un schéma orienté.

Les signes cliniques suspects à rechercher sont les suivants :

- Asymétrie mammaire : voussure, rétraction cutanée/mamelonnaire, inflammation locale, infiltration cutanée, ulcération
- Nodule induré, indolore
- Recherche d'adénopathie axillaire, sus-claviculaire

I-6-2 Imagerie

I-6-2-a Mammographie

Bilatérale et comparative, la mammographie est l'examen de référence en sénologie.

Deux incidences systématiques de face et 3/4 axillaire sont réalisées. D'autres incidences (dont le profil) sont optionnelles.

Le sénologue recherche une lésion suspecte ayant les caractéristiques suivantes (figure 19):

- opacité dense hétérogène, stellaire, à contours spiculés, souvent plus petite que la tumeur palpée
- contours irréguliers avec un halo clair péri tumoral
- micro-calcifications en amas

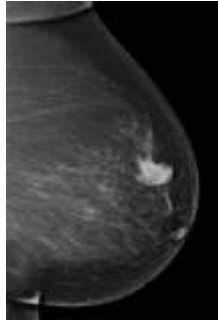


Figure 19: Opacité ACR5 du QSE du sein gauche (UMVF)

I-6-2-b Echographie mammaire et axillaire

Complémentaire de la mammographie, notamment chez la femme jeune avec seins denses, l'échographie permet de rechercher une lésion pathologique hypoéchogène, de forme irrégulière, à contours flous, d'axe vertical par rapport à la peau et avec atténuation postérieure du faisceau ultrasonore (figure 20). Le doppler recherche aussi une hypervascularisation.

Elle permet également un bilan d'extension locorégionale à la recherche d'adénopathie axillaire suspecte.

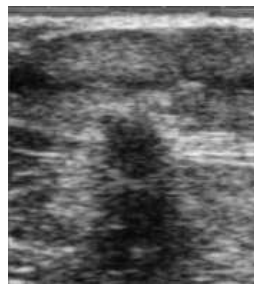


Figure 20: Image échographique suspecte de cancer du sein (UMVF)

I-6-2-c IRM mammaire

Non systématique, l'IRM mammaire, réalisée avec injection de gadolinium, a une bonne sensibilité (86%) et une excellente VPN (>95%) supérieures à la mammographie et à l'échographie.

Elle est particulièrement indiquée chez la femme jeune (<40 ans), en cas de seins denses, si le bilan sénologique conventionnel est normal malgré une forte suspicion clinique et chez les femmes à haut risque (mutation BRCA1/2, antécédents au 1^{er} degré).

Elle recherche une masse hétérogène, spiculée avec prise de contraste annulaire, un rehaussement rapide, intense et précoce puis phénomène de wash-out (figure 21).

Enfin, elle est aussi très utilisée pour la recherche de multifocalité et de bilatéralité.

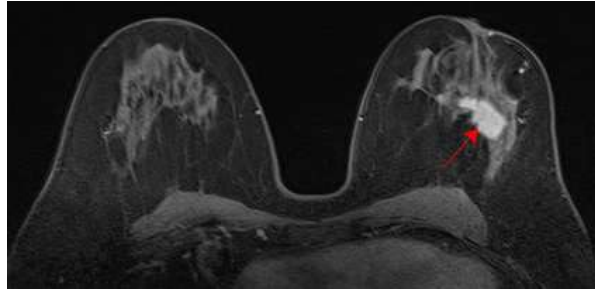


Figure 21: IRM mammaire en coupe axiale, après injection de gadolinium (UMVF)

La conclusion de ce bilan iconographique doit comporter la classification BiRADS de l'ACR (American College of Radiology).

ACR 0 : Des investigations complémentaires sont nécessaires : comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc. C'est une classification « d'attente », qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis, avant que le second avis soit obtenu ou que le bilan d'imagerie soit complété et qu'il permette une classification définitive. ACR 1 : Mammographie normale. ACR 2 : Il existe des anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire : • Opacité ronde avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste) • Ganglion intramammaire • Opacité(s) ronde(s) correspondant à un/des kyste(s) typique(s) en échographie • Image(s) de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux) • Cicatrice(s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture • Macrocalcifications sans opacité (adénofibrome, kyste, adiponécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcifications vasculaires, etc.) • Microcalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques¹ • Calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses ACR 3 : Il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée : • Microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérulentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé • Petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome • Opacité(s) bien circonscrite(s), ronde(s), ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidiennes en échographie • Asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse ACR 4 : Il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique : • Microcalcifications punctiformes régulières nombreuses et/ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales • Microcalcifications pulvérulentes groupées et nombreuses • Microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuses • Image(s) spiculée(s) sans centre dense • Opacité(s) non liquidiennes(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqués, ou ayant augmenté de volume • Distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable • Asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisé(s) à limites convexes ou évolutif(s) ACR 5 : Il existe une anomalie évocatrice d'un cancer : • Microcalcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, nombreuses et groupées • Groupement de microcalcifications quelle que soit leur morphologie, dont la topographie est galactophorique • Microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité • Microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou microcalcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes • Opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers • Opacité spiculée à centre dense
--

Tableau 4: Classification des images sénologiques selon le système BIRADS de l'ACR

I-6-2-d Bilan d'extension

Non systématique, il est indiqué en cas de tumeurs cT3/T4 ou cN+. Il est également indiqué, après chirurgie, en cas d'envahissement ganglionnaire macroscopique.

En revanche, il n'est pas indiqué en cas de tumeurs T1 et T2 sans envahissement ganglionnaire clinique, en dehors de point d'appel clinique.

En première intention, trois options sont possibles :

- radiographie thoracique, échographie abdominale et scintigraphie osseuse
- scanner thoracoabdominal et scintigraphie osseuse
- TEPscanner au 18FDG

I-6-3 Prélèvements

Le diagnostic définitif de cancer est anatomopathologique. Cela nécessite donc d'analyser des prélèvements tissulaires sous contrôle de l'imagerie.

Ils sont indiqués en cas de lésion suspecte au moins ACR4 ou en cas de lésion ACR3 chez une patiente à risque (mutation BRCA, antécédents familiaux) (40).

I-6-3-a Microbiopsies

Guidées par l'échographie, elles sont réalisées par aspiration à l'aide d'un pistolet automatique avec aiguilles fines de 18 à 14 G. Elles sont indiquées en cas d'images suspectes, en cas de nécessité de diagnostic histologique préopératoire ou en cas de chimiothérapie néo-adjuvante envisagée. Cette technique est fiable à 98% pour les nodules, mais elle a cependant ses limites puisqu'elle ne permet pas de recueillir des volumes assez importants. Elle est donc moins indiquée pour les microcalcifications et les lésions plus complexes.



Figure 22: Microbiopsie à l'aiguille d'une lésion du quadrant supéro-interne du sein gauche (UMVF)

I-6-3-b Macrobiopsies

Sous contrôle échographique ou stéréotaxique, elles sont réalisées par aspiration à vide avec des aiguilles de plus gros calibre de 8 à 11 G (Mammotome®). Contrairement à la microbiopsie, cette méthode permet de recueillir un plus grand volume d'échantillon (10 à 30 fois plus) et d'effectuer les prélèvements nécessaires en une seule ponction. Elle produit une précision de l'ordre du millimètre et une fiabilité proche de 100%. Elle est souvent pratiquée en cas de microcalcifications, mais aussi parfois pour l'extraction totale d'une lésion dans les cas complexes qui nécessitent une analyse complète.



Figure 23: Prélèvement macrobiopsique mammaire au mammotome

I-6-3-c Prélèvements sous guidage IRM

Il s'agit d'une macrobiopsie. L'IRM est réalisée avec injection de gadolinium, après compression du sein par une grille et mise en place du cube repère.

I-7 Classification TNM

Le stade du cancer est établi selon la classification TNM (Tumor, Nodes, Metastases) de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). La septième édition a été actualisée en 2010 (41), résumée dans le tableau 5.

Tumeur Primaire T

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

Tis : carcinome in situ : carcinome canalaire in situ (DCIS), carcinome lobulaire in situ (CLIS), maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente (Paget)

T1 : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T1mic : micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension

- **T1a** : 1 mm < tumeur ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension

- **T1b** : 5 mm < tumeur ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension

- **T1c** : 1 cm < tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T2 : 2 cm < tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension

T3 : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

- **T4a** : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral

- **T4b** : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein

- **T4c** : T4a + T4b

- **T4d** : cancer inflammatoire

Ganglions lymphatiques régionaux pN

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué

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

N1mi : micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm

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

- **N1a** : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires

- **N1b** : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

- **N1c** : N1a + N1b

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

- **N2a** : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm

- **N2b** : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

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

- **N3a** : ≥ 10 ganglions axillaires envahis (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires

- **N3b** : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

- **N3c** : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Métastases à distance (M)

- **Mx** : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

- **M0** : absence de métastases à distance

- **M1** : présence de métastase(s) à distance

Tableau 5: Classification TNM du cancer sein, 7e édition, 2010

I-8 Prise en charge thérapeutique

Tous les dossiers de patientes prises en charge pour un cancer du sein doivent être discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

A priori deux RCP seront réalisées pour chaque patiente : une avant la première étape thérapeutique et la seconde au décours.

La RCP comprend au minimum un représentant parmi les spécialistes suivants : chirurgiens (oncologues, gynécologues, plasticiens), oncologues médicaux, oncologues radiothérapeutes, anatomopathologistes et spécialistes de l'imagerie médicale (radiologues et/ou médecins nucléaires).

La RCP fixe les étapes et les délais des traitements sous la forme d'un plan personnalisé de soins (PPS) qui seront consignés par écrit dans un rapport de réunion et remis au patient.

I-8-1 Chirurgie

I-8-1-a Chirurgie conservatrice

La chirurgie conservatrice sera proposée à chaque fois qu'elle sera réalisable.

Son indication dépend des caractéristiques de la tumeur elle-même (possibilité d'une exérèse monobloc, avec berges saines et résultats esthétiques acceptables), du volume mammaire et du choix de la patiente : si les critères liés à la tumeur le permettent.

Le choix entre une chirurgie conservatrice ou non est alors réalisé en concertation avec la patiente, après une information complète sur les avantages et inconvénients de chacune des deux options.

La mastectomie partielle est réalisée selon la technique classique avec ou sans technique d'oncoplastie.

Elle peut se faire en chirurgie ambulatoire ou en hospitalisation conventionnelle.

I-8-1-b Chirurgie radicale (mastectomie)

Les indications du traitement radical sont les contre-indications au traitement conservateur ou le souhait de la patiente. Dans ce dernier cas de figure, elle doit avoir été clairement informée que, si le traitement radical diminue le risque de récurrence locale, il ne modifie pas la survie par rapport au traitement conservateur.

La chirurgie consiste en une mastectomie radicale modifiée avec préservation du muscle pectoral et de son aponévrose. Selon les indications, il est possible de réaliser une conservation de l'étui cutané et/ou de la plaque aréolo-mamelonnaire.

La patiente doit être informée de la possibilité d'une reconstruction immédiate ou différée.

I-8-1-c Chirurgie de l'aisselle

La biopsie du ganglion sentinelle (GS) est indiquée en cas de lésion unifocale inférieure à 50 mm, de maladie cN0/N1 avec échographie et cytologie ou biopsie ganglionnaire négatives.

La double détection colorée et isotopique est recommandée. L'injection peut être réalisée par voie péri-aréolaire, péri-tumorale ou intra-tumorale.

L'examen anatomopathologique du GS prélevé est réalisé en extemporané.

Le curage axillaire est réalisé en cas de non indications de biopsie du GS pour les cancers invasifs, et en cas de GS métastatique.

Le curage axillaire correspond à l'exérèse des ganglions axillaires situés au niveau des 2 premiers étages de Berg, en respectant la veine axillaire, le pédicule du grand dorsal et le nerf du grand dentelé.

I-8-2 Radiothérapie externe

Un délai maximum de 8 semaines est recommandé entre la chirurgie et la radiothérapie locorégionale. En cas de chimiothérapie adjuvante, la radiothérapie doit être débutée dans les six semaines suivant la fin de la chimiothérapie (idéalement dans les 4 semaines). Une simulation 3D est recommandée avec délinéation au minimum des organes critiques. Le scanner de repérage peut être réalisé sans injection avec des coupes d'épaisseur maximale de 5mm. Le traitement doit être effectué à l'aide d'un accélérateur linéaire en utilisant une énergie adaptée au volume mammaire. Il est important de respecter si possible les contraintes du rapport ICRU concernant l'homogénéité de la dose (entre 95% et 107% de la dose de référence).

I-8-2-a Radiothérapie après chirurgie conservatrice

Darby et al. (42) ont montré, dans leur méta-analyse concernant 10801 patientes, que la radiothérapie mammaire adjuvante post-chirurgie conservatrice réduisait le risque de récurrence de la maladie de 15% à 10 ans et le risque de mortalité par cancer à 15 ans de 4%. La réalisation d'un boost de radiothérapie au niveau du lit tumoral diminue encore de 50% le risque relatif de récurrence.

La radiothérapie adjuvante post-chirurgie conservatrice est donc fortement recommandée (43,44).

Le sein est irradié en totalité par 2 faisceaux tangentiels opposés, classiquement à la dose de 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy, 5 séances par semaine.

Un boost complémentaire sur le lit tumoral est réalisé à la dose de 16 Gy en 8 fractions de 2 Gy. Il est indiqué en cas de FDR de récurrence locale tels : âge de moins de 50 ans, grade III, embolies vasculaires (43,44).

I-8-2-b Radiothérapie après mastectomie

La méta-analyse menée, chez 8135 patientes, par l'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) a montré une réduction du risque de récurrence à 10 ans de 10% et du risque de décès par cancer du sein à 20 ans de 8% en cas de radiothérapie adjuvante post-mastectomie (45).

La radiothérapie de paroi thoracique est réalisée à la dose de 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy.

Elle est indiquée en cas de taille tumorale importante (T3/T4) et/ou d'envahissement ganglionnaire N+ (43,44).

En cas de tumeur N0, on tient compte des facteurs de risque de récurrence locorégionale qui sont : âge de moins de 40 ans, T3/T4, Grade III, multifocalité, embolies vasculaires et envahissement musculo-cutané.

I-8-2-c Radiothérapie ganglionnaire

Elle est indiquée en cas d'atteinte ganglionnaire N+ (44,46–48).

L'aire sus-claviculaire (SC) est irradiée à la dose de 46-50 Gy en cas de tumeur N+ ou de taille T3/T4 (44,46).

Overgaard et al.(49) ont ainsi montré une diminution de 75% du risque de récurrence supra-claviculaire à 10 ans en cas de radiothérapie sus-claviculaire.

L'irradiation de la chaîne mammaire interne (CMI) est plus controversée. Poortmans et al. (50) retrouvaient un bénéfice sur la survie sans récurrence et une diminution du risque de mortalité spécifique par cancer en cas d'irradiation susclaviculaire et de la chaîne mammaire interne (CMI) et recommandaient donc d'irradier cette dernière. A l'inverse, un essai français (51) ne retrouvait aucun bénéfice sur la survie globale en cas d'irradiation de la CMI et ne la recommandait donc pas.

La méta-analyse de Budach et al. (46) recommandait l'irradiation de la CMI en cas de tumeur N+ ou de localisation interne ou centrale.

La CMI est alors irradiée à la dose de 46-50 Gy.

L'irradiation du creux axillaire sera réalisée en cas d'envahissement ganglionnaire massif (au moins 4 ganglions positifs, plus 50% de ganglions envahis), de curage insuffisant (moins de 7 ganglions prélevés) ou de GS positif sans curage complémentaire (44).

I-8-3 Chimiothérapie

Ses indications dépendent des sous-groupes pronostiques (43).

Le bénéfice de la chimiothérapie est plus important dans les tumeurs non hormono-sensibles RH- (52,53).

Elle n'est pas indiquée dans les cancers du sein luminaux A. Elle est à discuter en cas d'envahissement ganglionnaire N2, ou de taille supérieure à T2, ou de grade III ou chez une patiente jeune (< 35 ans).

Pour les cancers luminaux B, elle est très souvent recommandée.

La chimiothérapie est indiquée en cas d'absence d'expression des récepteurs hormonaux (RH-) et notamment dans les cancers triples négatifs.

En cas de cancers du sein HER2+++ et/ou FISH/CISH amplifié, elle est associée au Trastuzumab, qui sera poursuivi pour une durée totale de 1 an.

Les protocoles de polychimiothérapies les plus souvent utilisés contiennent des anthracyclines et/ou des taxanes qui réduiraient d'un tiers la mortalité spécifique par cancer du sein (54,55) et sont notamment recommandés en cas de cancers triples négatifs (56).

I-8-4 Traitement antihormonal

Il est indiqué dans tous les cancers du sein hormono-dépendants (55,57)

Chez la patiente non ménopausée ou en aménorrhée chimio-induite, un traitement par Tamoxifène, 20 mg par jour, est proposé pour une durée de 5 à 10 ans (43). Une échographie pelvienne évaluant l'épaisseur de l'endomètre sera réalisée en bilan préthérapeutique.

Chez la patiente ménopausée, un traitement par Antiaromatase, 1 comprimé par jour est proposé pour une durée de 5 ans. Une ostéodensitométrie et un bilan lipidique seront réalisés au préalable.

I-8-5 Thérapie anti-HER2

Associé à la chimiothérapie, le Trastuzumab permet de diminuer de moitié le risque de récurrence par rapport à une chimiothérapie seule en cas de cancer du sein avec surexpression d'HER2, avec un gain de 10% sur la survie sans récurrence et de 9% sur la survie globale à 10 ans (58–60). Le Trastuzumab est administré pendant un an.

I-9 Cancer du sein triple négatif (CSTN)

I-9-1 Epidémiologie

Il concerne 10 à 17% des cancers du sein.

Il touche préférentiellement des femmes jeunes de moins de 50 ans, d'origine afro-américaine.

La mutation BRCA1 y est associée dans 57% des cas (61,62)

I-9-2 Imagerie

Le CSTN se distingue des autres types de cancers du sein sur le plan iconographique (63–66).

Il s'agit souvent d'une masse circonscrite de grande taille sans calcification ou spiculation caractéristique.

Il existe également moins de carcinome in situ associé.

I-9-3 Anatomopathologie

Comme vu précédemment, les CSTN sont très proches des BLBC qui n'expriment pas de récepteurs hormonaux dans 80% des cas (37,39,67).

Les CSTN correspondent plus souvent à des carcinomes infiltrants TNS plutôt qu'à des carcinomes lobulaires infiltrants (CLI).

Ils présentent des critères histologiques de mauvais pronostic : grade élevé (majorité de grade III), grande taille, architecture peu différenciée, fort index mitotique, rapport nucléocytoplasmique important, noyaux irréguliers et hyperchromatiques, nécrose.

I-9-4 Evolution

Le pronostic des CSTN est plus sombre que les autres entités.

Il existe un risque de rechute plus précoce avec un pic vers 2-3 ans, puis une diminution de ce risque de rechute les 5 années suivantes.

Il y a plus de rechutes à distance que de rechutes locales par rapport aux autres sous-types de cancer du sein (HR de 2,6 à 4,16) avec notamment un risque plus élevé de métastases cérébrales et pulmonaires.

Le risque de décès est plus important durant les 5 premières années, mais rare au-delà de 8 ans.

La survie médiane est de 4,2 ans (39,68–71).

I-10 Objectifs de l'étude

Par notre travail, nous souhaitons connaître le devenir des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif traitées au Centre René Gauducheau.

Nous avons donc étudié le taux de récurrence (locorégionale, métastatique et contralatérale), la survie sans récurrence et sans récurrence locorégionale et la survie globale de ces patientes.

Nous voulions aussi déterminer l'existence de facteurs pronostiques sur la survie sans récurrence locorégionale et la survie globale.

Enfin, nous avons essayé de déterminer un effet protecteur de la radiothérapie sur la récurrence locorégionale.

II Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique incluant les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif, non métastatique traitées au Centre René Gauducheau (Institut de Cancérologie de l'Ouest à Saint Herblain) de 1993 à 2014.

Nous nous sommes servis de la base de données de données BERENIS qui enregistre tous les cas de patientes prises en charge pour un cancer du sein au Centre Gauducheau.

La survie sans récurrence loco-régionale était définie comme la durée entre le diagnostic histologique de la maladie et la date de première récurrence homolatérale constatée au niveau du sein, de la peau ou des muscles de la paroi thoracique et/ou au niveau ganglionnaire.

La survie globale était définie comme la durée entre le diagnostic histologique et la date de décès de la patiente, quelle qu'en soit la cause.

Le test du log-rank a été utilisé pour les analyses univariées des facteurs pronostiques de survie. L'analyse multivariée des données de survie a utilisé le modèle de régression logistique de Cox.

Enfin, nous avons voulu étudier un éventuel effet de la radiothérapie sur la survie sans récurrence locorégionale, la survie sans récurrence et la survie globale en utilisant le test du χ^2 .

Une valeur du p de moins de 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

III Résultats

III-1 Caractéristiques de la population étudiée

III-1-1 Patientes

Entre 1993 et 2014, 465 patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif non métastatique d'emblée ont été prises en charge au Centre René Gauducheau.

L'âge moyen des patientes était de 56 ans (22-92). 151 avaient moins de 50 ans (32,5%).

Le suivi médian était de 4,69 ans (1 mois-21,6 ans).

III-1-2 Tumeurs

La taille histologique tumorale moyenne était de 18,3 mm (0-200).

217 tumeurs étaient de stade pT1 (46,7%), 161 de stade pT2 (34,6%), 29 de stade pT3 (6,2%) et 9 de stade pT4 (1,9%). 49 tumeurs étaient considérées comme pT0 (10,5%) chez des patientes prises en charge par chimiothérapie première.

84,5% de ces tumeurs étaient des carcinomes infiltrants TNS (393/465), 2,4% des carcinomes lobulaires infiltrants et 13,1% correspondaient à d'autres types histologiques (médullaire, colloïde).

Le grade histologique était haut (SBR III) pour 321 tumeurs (69%), intermédiaire (SBR II) pour 128 (27,5%) et bas (SBR I) pour 7 (1,5%). Il n'avait pas été déterminé pour 9 tumeurs.

La majorité des tumeurs était unifocale (76,1% soit 354).

90 patientes (19,4%) présentaient des embolies vasculaires.

Il n'y avait pas d'envahissement ganglionnaire (N0) chez 312 patientes (67,1%). 1 à 3 ganglions envahis (N1) étaient retrouvés chez 106 patientes (22,8%) et au moins 4 ganglions envahis (N2) chez 44 patientes (9,5%).

Le tableau 6 résume ces données.

Caractéristiques	Total (n=465, %)
<i>Type histologique</i>	
CITNS	393 (84,5)
CLI	11 (2,4)
Autres	61 (13,1)
<i>Taille histologique</i>	
pT0	49 (10,5)
pT1	217 (46,7)
pT2	161 (34,6)
pT3	29 (6,2)
pT4	9 (1,9)
<i>Grade SBR</i>	
I	7 (1,5)
II	128 (27,5)
III	321 (69,1)
Non connu	9 (1,9)
<i>Embolies vasculaires</i>	
Oui	90 (19,4)
Non	367 (78,9)
Non fait	8 (1,7)
<i>Focalité</i>	
Unifocal	354 (76,1)
Bifocal + multifocal	47 (10,1)
Multicentrique	59 (12,7)
Non connu	5 (1,1)
<i>Statut ganglionnaire</i>	
N0	312 (67,1)
N1 (1-3)	106 (22,8)
N2 (≥ 4)	44 (9,5)
Non connu	3 (0,6)

Tableau 6: Caractéristiques tumorales des patientes étudiées

III-2 Caractéristiques des traitements reçus

312 patientes (67,1%) ont eu une chirurgie conservatrice, 153 (32,9%) une mastectomie radicale.

La majorité des patientes a reçu de la chimiothérapie (90,1%) : 274 en situation adjuvante (58,9%) et 145 en situation néo-adjuvante (31,2%).

46 patientes n'ont pas eu de chimiothérapie : 13 par choix, 22 compte tenu de l'âge et/ou altération de l'état général ou des antécédents, 11 pour caractéristiques tumorales (7 pour une taille de moins de 10 mm et 4 pour histologie de bon pronostic ; 3 carcinomes adénoïdes kystiques et 1 carcinome médullaire).

423 patientes ont eu de la radiothérapie (91%) : 264 (56,8%) une irradiation locale seule (sein ou paroi thoracique), 159 (34,2%) une irradiation locorégionale.

Le tableau 7 résume ces données.

Traitements	Total (n=465, %)
<i>Chirurgie</i>	
Conservatrice	312 (67,1)
Radicale	153 (32,9)
<i>Chimiothérapie</i>	
Oui	419 (90,1)
Adjuvante	274 (65,4)
Néo-adjuvante	145 (34,6)
Non	46 (9,9)
<i>Radiothérapie</i>	
Oui	423 (91)
RT locale seule	264 (62,4)
RT locorégionale	159 (37,6)
Non	42 (9)

Tableau 7: Traitements reçus par les 465 patientes étudiées

Concernant les patientes ayant eu de la radiothérapie adjuvante, 94,3% de celles ayant eu une radiothérapie locale seule étaient N0 (249 patientes sur 264).

Parmi celles ayant eu une irradiation locorégionale (159 patientes), 81,2% présentaient un envahissement ganglionnaire axillaire : 56% étaient N1 (89 patientes) et 25,2% N2 (40 patientes). Seules 29 patientes étaient N0 (18,2%).

Le tableau 8 résume ces données.

	RT locale seule (sein/paroi thoracique)			RT locorégionale		
Statut ganglionnaire	RT après chirurgie conservatrice	RT après mastectomie	Total (%)	RT après chirurgie conservatrice	RT après mastectomie	Total (%)
N0	211	38	249 (94,3)	23	6	29 (18,2)
N1	4	7	11 (4,2)	46	43	89 (56)
N2	3	0	3 (1,1)	18	22	40 (25,2)
NF	0	1	1 (0,4)	1	0	1 (0,6)
Total	218	46	264	88	71	159

Tableau 8: Statut ganglionnaire des patientes traitées par radiothérapie adjuvante

Il existait une différence significative des taux d'envahissement ganglionnaire entre les patientes traitées par radiothérapie locale et radiothérapie locorégionale (5,3% vs 81,2% ; $p < 0,0001$).

La glande mammaire irradiée après chirurgie conservatrice (304 patientes) a reçu selon les protocoles de 30 à 50 Gy.

Les doses les plus souvent délivrées ont été 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy chez 63,8% d'entre elles (194 patientes) et 47 Gy en 20 fractions de 2,35 Gy dans 22,7% des cas (69 patientes).

Le boost délivré au niveau du lit tumoral était dans 70,4% des cas (214 patientes) de 16 Gy en 8 fractions de 2 Gy et dans 19,4% des cas (59 patientes) de 10 Gy en 5 fractions de 2 Gy.

La dose délivrée au niveau de la paroi thoracique en cas de radiothérapie post-mastectomie (119 patientes) était dans 49,6% des cas (59 patientes) de 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy ; de 47 Gy en 20 fractions de 2,35 Gy dans 30,3% des cas (36 patientes) et de 45 Gy en 15 fractions de 3 Gy chez 8,4% d'entre elles (10 patientes).

Chez les 159 patientes traitées par radiothérapie locorégionale, l'aire sus-claviculaire (SC) était la plus souvent irradiée, chez 150 d'entre elles (94,3%), devant la chaîne mammaire interne (CMI) irradiée chez 54 d'entre elles (34%) et l'aire axillaire irradiée chez 28 d'entre elles (17,6%). Seules 20 patientes (12,6%) ont eu une irradiation de toutes les aires ganglionnaires.

Le tableau 9 résume ces données.

Aires ganglionnaires irradiées	Après chirurgie conservatrice	Après mastectomie	Total (%)
<i>SC seule</i>	57	40	97 (61)
<i>CMI seule</i>	5	3	8 (5)
<i>Axillaire seule</i>	0	1	1 (0,6)
<i>SC + CMI</i>	12	14	26 (16,4)
<i>SC + Axillaire</i>	2	5	7 (4,4)
<i>CMI + Axillaire</i>	0	0	0 (0)
<i>SC + CMI + Axillaire</i>	12	8	20 (12,6)
Total	88	71	159

Tableau 9: Protocoles de radiothérapie ganglionnaire

L'aire sus-claviculaire était irradiée à la dose de 46 Gy en 23 fractions de 2 Gy dans 64% des cas (96 patientes) et à la dose de 47 Gy en 20 fractions de 2,35 Gy dans 18,7% des cas (28 patientes).

La chaîne mammaire interne recevait 46 Gy dans 77,8% des cas (42 patientes).

L'aire axillaire était traitée jusqu'à 46 Gy dans 64,3% des cas (18 patientes) et 50 Gy dans 25% des cas (7 patientes).

III-3 Résultats carcinologiques

III-3-1 Survie sans récurrence

85 patientes (18,3%) ont présenté une progression de leur maladie.
Le taux de survie sans récurrence à 5 ans était de 80,9%.

Il s'agissait d'une évolution métastatique chez 47 patientes (55,3%), d'une évolution locorégionale chez 32 patientes (37,6%) et d'une récurrence contralatérale chez 6 patientes (7,1%).

Le délai médian de la première récurrence était de 20 mois : 17 mois en cas d'évolution métastatique ; 21 mois pour une première rechute locorégionale et 57,5 mois en cas de récurrence contralatérale.

La localisation la plus fréquente de la première récurrence métastatique était le cerveau chez 12 patientes (25,6%) devant les os et le poumon chez 11 patientes chacun (23,4%).

III-3-2 Survie sans récurrence locorégionale

Le taux de survie sans récurrence locorégionale à 5 ans était de 91,34%.

Sur les 39 patientes ayant présenté une rechute locorégionale, 35 ont eu de la radiothérapie adjuvante.

20 patientes ont eu une récurrence locale isolée (8 seins, 12 parois thoraciques), 10 patientes une récurrence ganglionnaire homolatérale isolée et 9 patientes ont présenté une récurrence locale et ganglionnaire synchrone.

En cas de rechute ganglionnaire, l'aire axillaire était la plus souvent atteinte avec 12 récurrences à ce niveau devant l'aire sus-claviculaire (6 récurrences), l'aire jugulo-carotidienne (3 récurrences) et la chaîne mammaire interne (1 récurrence).

En analyse univariée, les principaux facteurs de risque d'évolution locorégionale étaient la taille tumorale élevée supérieure à 2 cm (HR = 1,04 ; $p < 0,001$), la présence d'embolies vasculaires (HR = 4,33 ; $p < 0,001$), l'envahissement ganglionnaire (HR = 5,07 ; $p < 0,001$) et la rupture capsulaire ganglionnaire (HR = 3,81 ; $p < 0,001$).

Parmi les paramètres de prise en charge, la mastectomie radicale était un facteur de risque d'évolution locorégionale (HR = 3,02, $p = 0,001$) tout comme l'irradiation des différentes aires ganglionnaires sus-claviculaire, chaîne mammaire interne et axillaire.

En revanche, la réalisation d'un boost de radiothérapie sur le lit de tumorectomie après chirurgie conservatrice était un facteur protecteur (HR = 0.32 ; $p = 0,001$).

Enfin, la chimiothérapie n'avait pas d'influence sur le contrôle local (HR = 0,84 ; $p = 0,741$).

En analyse multivariée, seuls la taille tumorale élevée (HR = 1,04 ; $p < 0,001$), la présence d'embolies vasculaires (HR = 2,03 ; $p = 0,048$) et l'envahissement ganglionnaire (HR = 3,33 ; $p = 0,002$) ressortaient comme facteurs de risque indépendants de récurrence locorégionale.

Le tableau 10 résume ces données.

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
Variables	HR	IC 95%	<i>p</i>	HR	IC 95%	<i>p</i>
<i>Type histologique</i>						
Non CITNS	1					
CITNS	1,46	0,57-3,75	0,432			
<i>Taille tumorale</i>						
T1	1					
T2/T3	1,04	1,03-1,05	< 0,001			
<i>Grade tumoral</i>						
SBR I/II	1					
SBR III	1,68	0,77-3,65	0,193			
<i>Focalité</i>						
Unifocal	1					
Non unifocal	1,24	0,60-2,54	0,563			
<i>Emboles vasculaires</i>						
Absents	1					
Présents	4,33	2,27-8,26	< 0,001			
<i>Envahissement gg</i>						
N0	1					
N+	5,07	2,57-10,02	< 0,001			
<i>Rupture capsulaire</i>						
Non	1					
Oui	3,81	1,88-7,72	< 0,001			
<i>Type de chirurgie</i>						
Conservatrice	1					
Radicale	3,02	1,60-5,70	0,001			
<i>Radiothérapie</i>						
Non	1					
Oui	0,68	0,24-1,90	0,457			
<i>RT susclaviculaire</i>						
Non	1					
Oui	2,88	1,47-5,63	0,002			
<i>RT CMI</i>						
Non	1					
Oui	2,32	1,05-5,11	0,038			
<i>RT axillaire</i>						
Non	1					
Oui	2,89	1,12-7,47	0,029			
<i>Chimiothérapie</i>						
Non	1					
Oui	0,84	0,30-2,37	0,741			

Tableau 10: Analyses univariée et multivariée concernant les facteurs de risque de récurrence locorégionale

III-3-3 Survie globale

Au moment de l'analyse, 78 patientes étaient décédées (16,8%).

Le délai médian de décès était de 60 mois.

Le taux de survie globale à 5 ans était de 81,03%.

En analyse univariée, la taille tumorale élevée (HR = 1,03 ; $p < 0,001$), la présence d'emboles vasculaires (HR = 2,59 ; $p < 0,001$), la multifocalité (HR = 1,74 ; $p = 0,023$), l'envahissement ganglionnaire (HR = 5,70 ; $p < 0,001$) et la rupture capsulaire (HR = 7,71 ; $p < 0,001$) étaient associés à un risque de décès plus précoce.

La mastectomie radicale (HR 3,80 ; $p < 0,001$) et la radiothérapie des différentes aires ganglionnaires étaient également associées à un plus mauvais pronostic.

Le boost de radiothérapie sur le lit tumoral était lui associé à un meilleur pronostic (HR = 0,25 ; $p < 0,001$) et la chimiothérapie n'avait pas d'influence sur la survie globale (HR = 0,94 ; $p = 0,881$).

L'analyse multivariée retrouvait la taille tumorale élevée (HR = 1,03 ; $p < 0,001$) et l'envahissement ganglionnaire (HR = 3,98 ; $p < 0,001$) comme seuls facteurs indépendants associés à une moins bonne survie globale.

Le tableau 11 résume ces données.

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
Variables	HR	IC 95%	<i>p</i>	HR	IC 95%	<i>p</i>
<i>Type histologique</i>						
Non CITNS	1					
CITNS	1,66	0,83-3,33	0,152			
<i>Taille tumorale</i>						
T1	1					
T2/T3	1,033	1,03-1,04	< 0,001	1,03	1,02-1,04	< 0,001
<i>Grade tumoral</i>						
SBR I/II	1					
SBR III	0,93	0,58-1,51	0,78			
<i>Focalité</i>						
Unifocal	1					
Non unifocal	1,74	1,08-2,80	0,023			
<i>Emboles vasculaires</i>						
Absents	1					
Présents	2,59	1,61-4,16	<0,001			
<i>Envahissement gg</i>						
N0	1					
N+	5,7	3,48-9,33	< 0,001	3,98	2,31-6,87	< 0,001
<i>Rupture capsulaire</i>						
Non	1					
Oui	7,71	4,89-12,15	< 0,001			
<i>Type de chirurgie</i>						
Conservatrice	1					
Radicale	3,8	2,41-6,00	< 0,001			
<i>Radiothérapie</i>						
Non	1					
Oui	0,66	0,32-1,37	0,262			
<i>RT susclaviculaire</i>						
Non	1					
Oui	4,45	2,70-7,34	< 0,001			
<i>RT CMI</i>						
Non	1					
Oui	3,53	2,12-5,89	< 0,001			
<i>RT axillaire</i>						
Non	1					
Oui	2,69	1,33-5,43	0,006			
<i>Chimiothérapie</i>						
Non	1					
Oui	0,94	0,43-2,05	0,881			

Tableau 11: Analyses univariée et multivariée concernant les facteurs de risque de décès

III-3-4 Effets de la radiothérapie

Au total 423 patientes (91%) ont donc reçu de la radiothérapie adjuvante. 42 (9%) n'en ont pas eu.

76 patientes ayant reçu de la radiothérapie ont présenté une progression de leur maladie, soit un taux de récurrence de 17,9%. Parmi celles n'ayant pas eu de radiothérapie, 21,4% ont récidivé. Il n'y avait pas de différence significative entre ces deux groupes.

Concernant la rechute locorégionale (39 patientes dont 35 ayant reçu de la radiothérapie), il n'y avait pas non plus de différence significative entre les 2 groupes (8,3% vs 9,5%).

Le même résultat était observé concernant la survie globale (16,6% de décès dans le groupe radiothérapie vs 19% dans le groupe sans radiothérapie).

Il en était de même concernant les survies sans récurrence, sans récurrence locorégionale et globale à 5 ans (p respectifs de 0,283; 0,457 et 0,358).

Concernant les récurrences après radiothérapie locorégionale, les 26 récurrences locales (sein ou paroi thoracique) ont eu lieu en territoire irradié.

Au niveau ganglionnaire, 84,2% des récurrences homolatérales ont eu lieu hors champ d'irradiation. Seules 3 patientes ont récidivé dans le champ de radiothérapie (2 au niveau sus-claviculaire, 1 au niveau axillaire).

16 récurrences ganglionnaires homolatérales ont eu lieu hors des champs de radiothérapie : 9 axillaires, 3 sus-claviculaires, 3 jugulo-carotidiennes et 1 mammaire interne.

Le tableau 12 résume ces données.

Aires ganglionnaires	Rechutes dans le champ de RT	Rechutes hors champ de RT	Total
<i>Sus-claviculaire</i>	2	3	5
<i>Chaîne mammaire interne</i>	0	1	1
<i>Axillaire</i>	1	9	10
<i>Jugulo-carotidienne</i>	0	3	3
Total	3	16	19

Tableau 12: Localisations des 19 récurrences ganglionnaires chez des patientes ayant eu de la radiothérapie adjuvante

Le taux de rechute locorégionale était en revanche plus important en cas d'irradiation locorégionale (13,8%) qu'en cas d'irradiation locale seule (4,9%), et ce de manière significative ($p < 0,01$). Résultat à mettre en parallèle avec le l'envahissement ganglionnaire des patientes plus important chez celles ayant eu de la radiothérapie au niveau des aires ganglionnaires.

IV Discussion

Cette étude rétrospective monocentrique s'est donc intéressée à quatre cent soixante-cinq patientes prises en charge pour un cancer du sein triple négatif à l'ICO de Nantes.

Près d'une patiente sur cinq a présenté une progression de sa maladie (18,9%). Ce taux de récurrence est comparable à ceux décrits dans d'autres études récentes sur le sujet (72–74). Ces récurrences sont survenues précocement dans l'histoire de la maladie avec un délai médian de 20 mois, proche du pic vers 2-3 ans décrit dans la littérature (68–71). Il s'agissait principalement de rechutes métastatiques, notamment au niveau cérébral. Les CSTN ont en effet tendance à évoluer en premier lieu à distance par rapport aux autres sous-types de cancer du sein comme l'ont démontré Dent et al. (68), Haffty et al. (69) ou Heitz et al. (71) avec des HR respectifs de 2,6; 2,14 et 4,16.

Le taux de récurrences locorégionales (8,4%) était aussi comparable aux taux décrits dans les autres études ; tout comme la survie sans récurrence locorégionale à 5 ans (91,34% vs 88 à 90,6% dans les études similaires) (72–74).

Comparé aux autres sous-types de cancer mammaire, le CSTN est considéré comme un facteur indépendant de récurrence locorégionale (70,75,76).

Dans notre étude, l'analyse multivariée a mis en évidence d'autres facteurs de risque indépendants de récurrence locorégionale : la taille tumorale supérieure à 2 cm (HR = 1,04 ; $p < 0,001$), la présence d'embolies vasculaires (HR = 2,03 ; $p = 0,048$) et l'envahissement ganglionnaire (HR = 3,33 ; $p = 0,002$). Ces facteurs pronostics péjoratifs ressortent aussi des autres études (72,73,77).

Sur les 465 patientes étudiées, 78 sont décédées soit un taux de décès de 16,8% et une survie globale à 5 ans de 81,03% comparables aux données d'Abdulkarim et al. qui étaient respectivement de 16,9% et 81% chez 768 patientes (72).

La durée médiane de survenue des décès était de 60 mois , équivalent aux données de la littérature (39,68,69,71).

Comme pour la récurrence locorégionale, la taille tumorale supérieure à 2 cm (HR = 1,03 ; $p < 0,001$) et l'envahissement ganglionnaire (HR = 3,98 ; $p < 0,001$) étaient des facteurs pronostics indépendants péjoratifs concernant le risque de décès. Encore une fois, Abdulkarim et al. observaient la même tendance avec la présence d'embolies vasculaires comme facteur pronostic péjoratif en plus.

En revanche, nous n'avons pas démontré d'effet protecteur de la radiothérapie concernant la survie sans récurrence locorégionale et la survie globale, en analyse multivariée comme en analyse univariée.

Pourtant, ce rôle protecteur de la radiothérapie adjuvante dans le cadre de la prise en charge des CSTN a été démontré dans plusieurs publications.

Ainsi, Abdulkarim et al. ont montré que l'absence de radiothérapie post mastectomie entraînait une majoration du risque de récurrence locorégionale à 5 ans avec un HR de 3,44 par

rapport à la réalisation d'une radiothérapie adjuvante après traitement conservateur ou mastectomie (72).

Chen et al. sont arrivés à la même conclusion avec un HR de 4,34 (73).

Bayoumi et al. ont retrouvé une différence significative ($p = 0,001$) entre les survies sans récurrence locorégionale à 5 ans en cas de radiothérapie adjuvante ou non qui étaient respectivement de 94% et 82% (74).

Dernièrement, la méta-analyse de O'Rourke et al. a mis en évidence un gain en survie sans récurrence locorégionale, respectivement, de 39% et 38% en cas de radiothérapie adjuvante post-chirurgie conservatrice et post-mastectomie versus mastectomie seule en cas de cancer du sein triple négatif. Un bénéfice sur la survie globale était également retrouvé chez les patientes jeunes et en cas de taille tumorale importante T3/T4 ou envahissement ganglionnaire massif (78)

Cette absence d'effet de la radiothérapie adjuvante dans notre travail est sans doute due à un manque de puissance statistique de l'étude.

En effet, la grande majorité des patientes suivies au centre Gauducheau a bénéficié de la radiothérapie (91%) dont 304 après chirurgie conservatrice (sur 332) et 119 après mastectomie radicale (sur 153). Le faible contingent (42 patientes) n'ayant pas reçu de radiothérapie adjuvante ne permettait pas de mener une analyse statistiquement significative sur le bénéfice de ce traitement.

Parmi ces patientes n'ayant pas reçu de radiothérapie adjuvante, seules 4 ont récidivé au niveau locorégional : 3 après mastectomie et 1 après chirurgie conservatrice, cette dernière ayant refusé l'irradiation adjuvante.

Parmi les 3 patientes ayant récidivé après mastectomie sans radiothérapie, une a présenté une évolution de sa maladie en cours de chimiothérapie et les 2 autres ne se sont pas vues proposer d'irradiation adjuvante en se basant sur les recommandations pour l'une (lésion pT1 unifocale sans embolie vasculaire, grade III, N0) et sur l'état général pour l'autre (87 ans et lourds antécédents cardio-vasculaires).

Enfin, parmi les 16 récurrences locorégionales hors champs de radiothérapie, 5 patientes auraient pu bénéficier d'une irradiation ganglionnaire plus élargie.

Ainsi, 3 patientes n'ayant eu qu'une irradiation locale présentaient un envahissement ganglionnaire initial (N1 ou N2), et comme autres facteurs de risque de récurrence locorégionale, un grade élevé, des embolies vasculaires ou une maladie multifocale.

2 autres patientes irradiées au niveau local et au niveau sus-claviculaire et de la CMI ont récidivé au niveau axillaire. Ces dernières auraient pu bénéficier d'un complément d'irradiation axillaire devant un envahissement ganglionnaire massif (N2) avec rupture capsulaire pour chacune d'entre elles.

Ce travail a donc permis d'étudier le devenir des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif prises en charge à l'ICO Gauducheau retrouvant des taux de survie sans récurrence et de survie globale et des facteurs de risque de récurrence comparables aux données de la littérature. L'effet bénéfique de la radiothérapie sur la récurrence locorégionale n'a, en revanche, pas été démontré du fait d'un trop faible effectif de patientes n'ayant pas reçu d'irradiation locorégionale.

Peut-être, ces patientes avec un cancer du sein triple négatif, devraient-elles bénéficier d'une irradiation plus large sur le plan locorégional. Le statut «triple négatif» n'est pas, actuellement, considéré comme un critère péjoratif suffisant retenu dans l'indication d'une radiothérapie locorégionale. Seules des études prospectives bien menées redéfinissant la prise en charge locorégionale du cancer du sein triple négatif permettraient de répondre à cette question.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. avr 2013;49(6):1374-403.
2. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013. [Internet]. [cité 4 août 2016]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012>
3. Grosclaude P, Remontet L, Belot A, Danzon A, Rasamimanana C, Bossard N. Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2007 - Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2013. [Internet]. [cité 4 août 2016]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-1989-2007>
4. Arveux P, Bertaut A. Évolutions récentes de l'incidence du cancer du sein. *Arch Mal Prof Environ*. févr 2015;76(1):45-6.
5. American Cancer Society. American Cancer Society recommendations for early breast cancer detection in women without breast symptoms [Internet]. [cité 4 août 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/moreinformation/breastcancerearlydetection/breast-cancer-early-detection-ac-s-recs>
6. Espié M, Tournant, Cuvier, Cottu. Épidémiologie des lésions malignes du sein [Internet]. EM-Consulte. [cité 17 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/1987/epidemiologie-des-lesions-malignes-du-sein>
7. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev*. 1993;15(1):36-47.
8. Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer*. 15 nov 1990;46(5):796-800.
9. Bouchardy C, Lê MG, Hill C. Risk factors for breast cancer according to age at diagnosis in a French case-control study. *J Clin Epidemiol*. 1990;43(3):267-75.
10. Worsham MJ, Raju U, Lu M, Kapke A, Botttrel A, Cheng J, et al. Risk factors for breast cancer from benign breast disease in a diverse population. *Breast Cancer Res Treat*. nov 2009;118(1):1-7.
11. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer*. 15 févr 1993;71(4):1258-65.

12. Cote ML, Ruterbusch JJ, Alosch B, Bandyopadhyay S, Kim E, Albashiti B, et al. Benign breast disease and the risk of subsequent breast cancer in African American women. *Cancer Prev Res Phila Pa.* déc 2012;5(12):1375-80.
13. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* juin 2006;15(6):1159-69.
14. Vachon CM, van Gils CH, Sellers TA, Ghosh K, Pruthi S, Brandt KR, et al. Mammographic density, breast cancer risk and risk prediction. *Breast Cancer Res BCR.* 2007;9(6):217.
15. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 29 mai 1997;71(5):800-9.
16. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet Lond Engl.* 27 oct 2001;358(9291):1389-99.
17. Brewster A, Helzlsouer K. Breast cancer epidemiology, prevention, and early detection. *Curr Opin Oncol.* nov 2001;13(6):420-5.
18. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. Anglian Breast Cancer Study Group. *Br J Cancer.* nov 2000;83(10):1301-8.
19. 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.
20. Espié M, Hamy A-S, Eskenazy S, Cuvier C, Giacchetti S. Épidémiologie du cancer du sein. *EMC - Gynécologie.* oct 2012;7(4):1-17.
21. Kobayashi S, Sugiura H, Ando Y, Shiraki N, Yanagi T, Yamashita H, et al. Reproductive history and breast cancer risk. *Breast Cancer Tokyo Jpn.* oct 2012;19(4):302-8.
22. Lambe M, Hsieh CC, Tsaih SW, Ekblom A, Trichopoulos D, Adami HO. Parity, age at first birth and the risk of carcinoma in situ of the breast. *Int J Cancer.* 29 juill 1998;77(3):330-2.
23. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* janv 2008;107(1):103-11.
24. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA.* 25 juin 2003;289(24):3243-53.
25. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet Lond Engl.* 21 sept 2002;360(9337):942-4.

26. Suzuki R, Orsini N, Mignone L, Saji S, Wolk A. Alcohol intake and risk of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status--a meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer*. 15 avr 2008;122(8):1832-41.
27. Kumar P, Aggarwal R. An overview of triple-negative breast cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 4 sept 2015;
28. Boice JD. Cancer following irradiation in childhood and adolescence. *Med Pediatr Oncol Suppl*. 1996;1:29-34.
29. Balu-Maestro C, Chapellier C, Souci J, Caramella T, Marcotte-Bloch C. [Breast cancer screening imaging: what do we do]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. févr 2010;39(1):3-10.
30. Wellings SR. A hypothesis of the origin of human breast cancer from the terminal ductal lobular unit. *Pathol Res Pract*. 1980;166(4):515-35.
31. Mersin H, Yildirim E, Gülben K, Berberoğlu U. Is invasive lobular carcinoma different from invasive ductal carcinoma? *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. mai 2003;29(4):390-5.
32. Gamallo C, Palacios J, Suarez A, Pizarro A, Navarro P, Quintanilla M, et al. Correlation of E-cadherin expression with differentiation grade and histological type in breast carcinoma. *Am J Pathol*. avr 1993;142(4):987-93.
33. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 9 janv 1987;235(4785):177-82.
34. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 nov 2013;31(31):3997-4013.
35. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 20 oct 2005;353(16):1659-72.
36. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 17 août 2000;406(6797):747-52.
37. Rakha EA, Tan DS, Foulkes WD, Ellis IO, Tutt A, Nielsen TO, et al. Are triple-negative tumours and basal-like breast cancer synonymous? *Breast Cancer Res BCR*. 2007;9(6):404.
38. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mai 2008;26(15):2568-81.
39. Reis-Filho JS, Tutt ANJ. Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology*. janv 2008;52(1):108-18.
40. Kinkel K, Tardivon A. Directive européenne sur l'interventionnel mammaire : version française de la Société européenne d'imagerie du sein (EUSOBI)*.

/data/revues/11631961/00180002/83/ [Internet]. 16 mai 2008 [cité 23 mars 2016]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/162291>

41. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. juin 2010;17(6):1471-4.
42. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 12 nov 2011;378(9804):1707-16.
43. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. sept 2015;26 Suppl 5:v8-30.
44. Belkacémi Y, Fourquet A, Cutuli B, Bourgier C, Hery M, Ganem G, et al. Radiotherapy for invasive breast cancer: guidelines for clinical practice from the French expert review board of Nice/Saint-Paul de Vence. *Crit Rev Oncol Hematol*. août 2011;79(2):91-102.
45. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 21 juin 2014;383(9935):2127-35.
46. Budach W, Kammers K, Boelke E, Matuschek C. Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer - a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2013;8:267.
47. Poortmans P. Postmastectomy radiation in breast cancer with one to three involved lymph nodes: ending the debate. *Lancet Lond Engl*. 21 juin 2014;383(9935):2104-6.
48. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Biete Sola A, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. janv 2015;114(1):3-10.
49. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 15 mai 1999;353(9165):1641-8.
50. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 23 juill 2015;373(4):317-27.
51. Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, Maingon P, Dubois J-B, Datchary J, et al. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 août 2013;86(5):860-6.

52. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, Citron ML, Budman DR, Goldstein LJ, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA*. 12 avr 2006;295(14):1658-67.
53. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Clarke M, Coates AS, Darby SC, Davies C, Gelber RD, et al. Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 5 janv 2008;371(9606):29-40.
54. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 4 févr 2012;379(9814):432-44.
55. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 14 mai 2005;365(9472):1687-717.
56. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. août 2015;26(8):1533-46.
57. International Breast Cancer Study Group, Colleoni M, Gelber S, Goldhirsch A, Aebi S, Castiglione-Gertsch M, et al. Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 13-93. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mars 2006;24(9):1332-41.
58. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 6 oct 2011;365(14):1273-83.
59. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. mars 2011;12(3):236-44.
60. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J-H, Sledge G, Geyer CE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 nov 2014;32(33):3744-52.
61. 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.
62. Kaplan HG, Malmgren JA. Impact of triple negative phenotype on breast cancer prognosis. *Breast J*. oct 2008;14(5):456-63.
63. 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*. févr 2008;246(2):367-75.

64. 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*. oct 2008;111(3):405-10.
65. Ko ES, Lee BH, Kim H-A, Noh W-C, Kim MS, Lee S-A. Triple-negative breast cancer: correlation between imaging and pathological findings. *Eur Radiol*. mai 2010;20(5):1111-7.
66. Dogan BE, Gonzalez-Angulo AM, Gilcrease M, Dryden MJ, Yang WT. Multimodality imaging of triple receptor-negative tumors with mammography, ultrasound, and MRI. *AJR Am J Roentgenol*. avr 2010;194(4):1160-6.
67. Diaz LK, Cryns VL, Symmans WF, Sneige N. Triple negative breast carcinoma and the basal phenotype: from expression profiling to clinical practice. *Adv Anat Pathol*. nov 2007;14(6):419-30.
68. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 août 2007;13(15 Pt 1):4429-34.
69. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 déc 2006;24(36):5652-7.
70. Kyndi M, Sørensen FB, Knudsen H, Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J, et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mars 2008;26(9):1419-26.
71. Heitz F, Harter P, Traut A, Lueck HJ, Beutel B, du Bois A. Cerebral metastases (CM) in breast cancer (BC) with focus on triple-negative tumors. *ASCO Meet Abstr*. 20 mai 2008;26(15_suppl):1010.
72. Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J, Deschênes J, Lesniak D, Sabri S. Increased Risk of Locoregional Recurrence for Women With T1-2N0 Triple-Negative Breast Cancer Treated With Modified Radical Mastectomy Without Adjuvant Radiation Therapy Compared With Breast-Conserving Therapy. *J Clin Oncol*. 20 juill 2011;29(21):2852-8.
73. Chen X, Yu X, Chen J, Yang Z, Shao Z, Zhang Z, et al. Radiotherapy can improve the disease-free survival rate in triple-negative breast cancer patients with T1-T2 disease and one to three positive lymph nodes after mastectomy. *The Oncologist*. 2013;18(2):141-7.
74. Bayoumi Y, AbdelSamie A, Abdelsaid A, Radwan A. Locoregional recurrence of triple-negative breast cancer: effect of type of surgery and adjuvant postoperative radiotherapy. *Breast Cancer Dove Med Press*. 2014;6:151-8.
75. Voduc KD, Cheang MCU, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2010;28(10):1684-91.

76. Wang S-L, Li Y-X, Song Y-W, Wang W-H, Jin J, Liu Y-P, et al. Triple-negative or HER2-positive status predicts higher rates of locoregional recurrence in node-positive breast cancer patients after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 juill 2011;80(4):1095-101.
77. Foulkes WD, Grainge MJ, Rakha EA, Green AR, Ellis IO. Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. *Breast Cancer Res Treat.* sept 2009;117(1):199-204.
78. O'Rorke MA, Murray LJ, Brand JS, Bhoo-Pathy N. The value of adjuvant radiotherapy on survival and recurrence in triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis of 5507 patients. *Cancer Treat Rev.* juin 2016;47:12-21.

SERMENT MEDICAL

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,
(tampon et signature)

NOM : SAMAIN

PRENOM : Benoit

Titre de Thèse : CANCER DU SEIN TRIPLE NEGATIF : ETUDE RETROSPECTIVE MONOCENTRIQUE CHEZ 465 PATIENTES PRISES EN CHARGE AU CENTRE RENE GAUDUCHEAU

RESUME

Introduction : Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme avec plus de 48000 nouveaux cas diagnostiqués par an en France. Le sous-type histologique triple négatif, de mauvais pronostic, correspond à environ 15% d'entre eux.

Objectif : Etudier le devenir des patientes prises en charge pour un cancer du sein triple négatif au centre René Gauducheau.

Résultats : 465 patientes prises en charge entre 1993 et 2014. 18,3% d'entre elles ont présenté une récurrence de leur maladie, et 16,8% sont décédées. Les taux respectifs de survie sans récurrence, de survie sans récurrence locorégionale et de survie globale à 5 ans étaient de 80,9% ; 91,34% et 81,03%. Une taille tumorale élevée, la présence d'embolies vasculaires et l'envahissement ganglionnaire étaient des facteurs de risque indépendants de récurrence. Le bénéfice sur la récurrence locorégionale de la radiothérapie réalisée chez 423 patientes (91%) n'a pas pu être démontré.

Conclusion : De pronostic péjoratif, le CSTN nécessiterait-il un traitement locorégional plus agressif?

MOTS-CLES

Cancer du sein triple négatif ; radiothérapie ; récurrence ; survie