

## Cancer du sein triple négatif au centre d'oncologie de Marrakech

### *Triple-negative breast Cancer in the Oncology center of Marrakech*

Affane M\*, Bendouro H\*, Omrani A\*,  
Khouchani M.\*

#### Correspondance:

mariamaff@hotmail.com

#### Summary

**Context** As a cancer with the absence of immunohistochemical labeling of estrogen receptor (ER), progesterone (PR) and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2), Triple-negative breast (TN) Cancer has a poor prognosis.

**Objective.** Clinical and pathological findings description in this type of cancer.

**Methods.** Retrospective analysis of 58 cases of TN breast cancer in the Oncology and radiotherapy Center of Marrakech, between January 2012 and December 2013.

**Results.** The average age at diagnosis was 46 years (range 28-72 years). One patient out of two was postmenopausal; 4% had a family history of breast cancer. According to the TNM classification, 41.2% were of T4d stage ; 57.1% had a nodal involvement classified N1; and 34.8% were metastatic. Histological analysis revealed 80% of invasive ductal carcinomas, and 50% of tumors were in the grade 3 according to the histopronostic classification of Scarff-Bloom-Richardson (SBR) 3. Surgical treatment involved 40% of patients with radical treatment applied in 87% of them. Neoadjuvant chemotherapy has been applied in those with a locally advanced breast cancer (inflammatory or not) (37%); and adjuvant chemotherapy in localized cancers (40%), adjuvant radiation has been applied in 64% of subjects. Relapse as metastasis was observed in 10 patients and 4 died.

**Conclusion.** Results from the present study are in agreement with data in the literature. However, multicenter studies including a larger number of subjects are needed to develop more appropriate guidelines.

**Keywords:** Breast cancer triple negative, Oncology Centre, Marrakech, Morocco

\* Service d'oncologie-radiothérapie de Marrakech, Maroc

#### Article information

Received date: July 24<sup>th</sup>, 2015

Accepted date: December 1<sup>st</sup>, 2015

#### Résumé

**Contexte.** Les cancers du sein triple-négatifs (TN) sont définis par l'absence de marquage en immunohistochimie des récepteurs aux œstrogènes (RE), à la progestérone (RP) et à l'Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2). Ce cancer a un pronostic plus péjoratif.

**Objectif.** Déterminer les caractéristiques anatomo-cliniques et thérapeutiques de ce type de cancer.

**Méthodes.** Etude rétrospective de 58 cas de cancer du sein TN suivis dans le service d'oncologie-radiothérapie de Marrakech, entre janvier 2012 et décembre 2013.

**Résultats.** L'âge moyen au moment du diagnostic était de 46 ans (extrêmes : 28-72 ans). Une patiente sur deux (50%) était ménopausée ; 4% avaient des antécédents familiaux de cancer du sein. Selon la classification clinique TNM, 41,2% étaient classées T4d ; 57,1% avaient un envahissement ganglionnaire clinique classé N1 ; et 34,8% étaient au stade métastatique. L'analyse anatomopathologique a retrouvé 80% de carcinomes canaux infiltrants, et 50% des tumeurs étaient de grade histopronostic de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) 3. Le traitement chirurgical a concerné 40% des patientes, avec traitement radical chez 87% d'entre elles. Une chimiothérapie néoadjuvante a été proposée chez celles qui présentaient un cancer du sein localement avancé (inflammatoire ou non) (37%) ; et une chimiothérapie adjuvante pour les cancers localisés (40%), l'irradiation adjuvante a concerné 64% des sujets. La récurrence sous forme de métastases a été notée chez 10 patientes et 4 sont décédées.

**Conclusion.** Les résultats de l'étude corroborent les données de la littérature, mais justifient néanmoins des études multicentriques sur un plus grand nombre de sujets, en vue d'élaborer des lignes directrices mieux adaptées.

**Mots clés :** Cancer du sein triple-négatif, Centre d'oncologie, Marrakech, Maroc

#### Historique de l'article

Reçu le 24 Juillet 2015

Accepté le 1 Décembre 2015

#### Introduction

Au début des années 2000, les analyses du profil d'expression ARN des cancers du sein ont permis de distinguer plusieurs sous-types moléculaires.

Les cancers du sein triple-négatifs (TN) sont définis par l'absence de marquage en immunohistochimie des

récepteurs aux œstrogènes (RE), à la progestérone (RP)  
et à l'Human Epidermal Growth Factor Receptor 2  
(HER2) (1).

Ce cancer présente des caractéristiques cliniques et évolutives distinctes et est notamment associé à un pronostic plus défavorable avec un risque plus élevé de récurrences locorégionales, de métastases à distance et de décès (2).

Cette étude se propose de faire le point des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et anatomopathologiques de cette variété de cancer du sein dans notre région.

### Objectif de l'étude

Le but de notre étude est de décrire les caractéristiques anatomocliniques et thérapeutiques de ce type de cancer.

### Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective de 58 cas de cancer du sein triple négatif colligés au service d'oncologie-radiothérapie de Marrakech, entre janvier 2012 et décembre 2013.

Les caractéristiques épidémiocliniques et le profil anatomopathologique ont été analysés. Les moyens thérapeutiques ont été également discutés.

Nous avons exclu de l'étude les patients qui ont été perdus de vue après le diagnostic initial.

L'absence de surexpression d'HER2 est définie, selon les dernières recommandations conjointes de l'Asco et du Collège des pathologistes américains, par un niveau d'expression 0 ou 1+ en immunohistochimie ou un niveau 2+ avec un test d'hybridation in situ négatif (3).

Le seuil de positivité des RE et RP par immunohistochimie reste discuté selon les régions du monde. En Amérique du Nord, l'expression des RE et des RP est considérée comme positive si au moins 1% des cellules tumorales sont positives. Alors qu'en France, le seuil de 10% de positivité reste le plus souvent retenu (4).

Dans notre étude, les RE et RP ont été considérés comme négatifs quand le marquage détecté en immunohistochimie était inférieur à 5%.

## Résultats

### Caractéristiques épidémiologiques

58 cas de cancer du sein TN étaient inclus dans notre étude, représentant 9,5% de l'ensemble des néoplasies mammaires. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 46 ans (28-72 ans). La tranche d'âge (30-40) était la plus touchée (32%). Cinquante pourcents des patientes étaient ménopausées et 40% sont des multipares. Une bonne majorité (73%) a rapporté un recours aux contraceptifs oraux. L'antécédent familial de cancer du sein a été retrouvé chez 4% des patientes.

### Caractéristiques anatomocliniques

Le délai moyen de consultation était de 9 mois (2-48 mois). La localisation au niveau du sein gauche était prédominante (67%).

Selon la classification clinique TNM, 41,2% des patientes étaient classées T4d, 57,1% avaient un envahissement ganglionnaire clinique classé N1 et 34,8% des patientes étaient au stade métastatique au moment du diagnostic. Vingt-cinq pourcent des patientes avaient uniquement des métastases osseuses, 37,5% avaient des métastases pulmonaires, 25% des patientes étaient atteintes de métastases hépatiques et osseuses et 12,5% avaient des métastases osseuses et pulmonaires. Le tableau 1 résume les résultats de la classification clinique TNM.

**Tableau 1 : Classification cTNM**

		%	
cT	T1	0	
	T2	11,8	
	T3	23,5	
	T4	T4a	0
		T4b	23,5
	T4c	0	
	T4d	41,2	
cN	N0	28,	
	N1	57,1	
	N2	7,1	
	N3	7,1	
cM	M0	65,2	
	M1	34,8	

*Article original*

L'analyse anatomopathologique a retrouvé 80% des carcinomes canaux infiltrants, 12% des carcinomes lobulaires infiltrants et 8% des carcinomes mixtes (canaux et lobulaires avec au moins 10% de la surface tumorale de type canalaire). Cinquante pour cent des tumeurs étaient de grade histopronostique de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) 3 et 43% étaient de grade SBR 2.

Quatre-vingt cinq pour cent des patientes présentaient un envahissement ganglionnaire à l'analyse histologique.

*Traitements*

*Chirurgie*

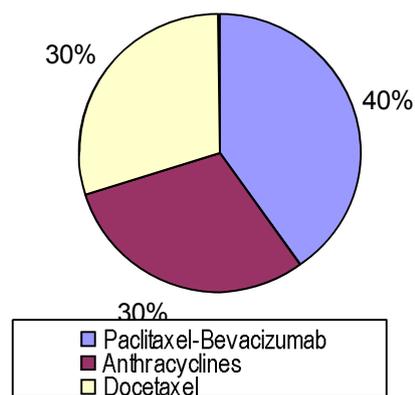
Quarante pour cent des patientes ont été opérées ; et de ce groupe, 87% ont eu un traitement radical contre une chirurgie conservatrice pour le reste.

*Chimiothérapie*

Les patientes présentant un cancer du sein localement avancé (inflammatoire ou non) ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante (37%). Quatre-vingt-dix pour cent de ces patientes ont reçu 3 cures d'anthracyclines puis 3 cures du docétaxel. Alors que les 10% restantes ont reçu une chimiothérapie à base d'anthracyclines seulement.

Seulement 12% de ces patientes ont eu une réponse pathologique complète (absence de cellules tumorales à l'examen histologique de la pièce opératoire).

Pour les cancers localisés (40%), une chimiothérapie adjuvante a été administrée (3 cures d'anthracyclines puis 3 cures du docétaxel). La chimiothérapie palliative était administrée chez les patientes atteintes de cancer au stade métastatique, les différents protocoles utilisés en première ligne sont illustrés dans la figure 1.



**Figure 1 :** Protocole de chimiothérapie en première ligne métastatique

Quatre-vingt-six pour cent des cas étaient en progression après une première ligne de chimiothérapie et 14% en réponse partielle.

Six protocoles de chimiothérapie ont été utilisés en deuxième ligne métastatique : docétaxel, anthracyclines, gemcitabine, capécitabine, navelbine et l'association paclitaxel-bevacizumab.

Deux drogues ont été utilisées en troisième ligne : navelbine et gemcitabine.

*Radiothérapie*

Concernant la radiothérapie, 64% des patientes ont bénéficié d'une irradiation adjuvante : mammaire ou pariétale avec ou sans irradiation ganglionnaire (selon les facteurs pronostiques). La dose totale était de 50 grays (paroi ou glande mammaire) avec un fractionnement moyen de 2 Gy par fraction.

Seules les patientes ayant eu un traitement conservateur ont reçu une surimpression du lit tumoral (dose moyenne 10 Gy).

*Récidives*

10 femmes ont eu une récurrence sous formes de métastases à distance (cerveau, foie) et quatre patientes sont décédées.

**Discussion**

Le cancer du sein triple négatif a représenté 9,5% de l'ensemble des néoplasies mammaires traitées entre 2012 et 2013.

Dans d'autres études menées au Maroc, l'incidence de ce cancer était de 16,5% (5). Au

Sénégal, Les cancers du sein TN représentaient 33,8% de l'ensemble des cancers mammaires (6). Aux États-Unis, cette incidence est de 15 à 20% (7, 8).

Les cancers du sein TN sont plus fréquemment associés à un âge au moment du diagnostic plus jeune et à un statut préménopausique (9, 10).

Dans les études américaines, ces cancers sont plus fréquents chez les Afro-Américaines, notamment avant la ménopause (1). Les autres facteurs de risque incluent une ménarche précoce, la multiparité, un jeune âge à la première grossesse, l'absence d'allaitement, ainsi que l'obésité (7, 11-13).

Dans une étude sénégalaise, l'âge moyen des patientes était de 45,4 ans. La majorité (63,6%) avait moins de 50 ans; 59,1% étaient non ménopausées. La gestité moyenne était de 4 et la parité moyenne de 3,6 (6).

Dans notre étude, l'âge moyen au moment du diagnostic était de 46 ans et 32% des patientes avaient un âge  $\leq$  40 ans.

L'utilisation de contraceptifs oraux pendant plus d'un an a été associée à une augmentation de l'incidence des cancers du sein TN (14, 15). Dans notre série, la contraception orale a été utilisée par 73% des patientes.

Cette étude a révélé que 4% des patientes avaient des antécédents familiaux de cancer du sein. Malheureusement, la recherche d'une mutation du gène BRCA1 / 2 n'a pas été effectuée en raison de sa non disponibilité. L'association entre les mutations BRCA1 et le développement de ce type de cancer est bien établie (16). Gonzalez - Angulo *et al* ont trouvé une incidence de 19,5% des mutations BRCA 1 (17).

Cliniquement, plus de 90% des patientes avaient un stade localement avancé avec un taux élevé d'envahissement ganglionnaire (71%). Les cancers du sein TN sont plus souvent diagnostiqués au stade de tumeur cliniquement détectable que lors d'une découverte mammographique (18). La taille tumorale est plus élevée, et l'atteinte ganglionnaire plus fréquente que pour les autres variétés (18).

Dans une étude africaine, le cancer était localement avancé dans 86,3% des cas. Une atteinte ganglionnaire axillaire était présente chez 68,1% des patientes (6).

Sur le plan histologique, les cancers du sein TN sont associés à un grade histopronostique élevé avec un haut index mitotique et des atypies nucléaires marquées (6, 19, 20). Dans notre série, le carcinome canalaire infiltrant était le plus fréquent et la moitié des patientes avaient un grade histopronostique de Scarff-Bloom-Richardson (3).

Si la plupart du temps, les cancers du sein TN sont de type canalaire infiltrant sans autre spécification, il est important de noter que certains cancers du sein TN correspondent à des types histologiques spéciaux, dont certains sont d'excellent pronostic comme les carcinomes adénoïdes kystiques (21).

Il n'existe pas de prise en charge locorégionale spécifique pour ces cancers. Le risque de récurrence locorégionale est considéré par certains comme potentiellement plus important que dans d'autres sous-types (22, 23), mais cela concerne aussi bien les traitements conservateurs que les traitements radicaux.

Selon la dernière conférence de consensus de Saint-Gallen (24), et dans les guidelines du NCCN, la chimiothérapie adjuvante est quasiment toujours indiquée.

Malgré leur pronostic défavorable, la chimiothérapie néoadjuvante semble être plus efficace avec un taux de réponse complète histologique (PCR) plus élevé, qui s'explique aisément par leur grade élevé et leur absence de réceptivité hormonale, caractéristiques classiquement associées à la réponse aux cytotoxiques (5). Ainsi, la plupart d'études évaluant une chimiothérapie néoadjuvante à base d'anthracyclines et/ou de taxanes documentent un taux de PCR nettement supérieur par rapport aux autres sous-types (25-27).

En situation métastatique, il n'existe pas de recommandations spécifiques pour le traitement de ce type de cancer. Les stratégies cytotoxiques

**Article original**

standard sont donc utilisées et incluent le plus souvent l'utilisation des anthracyclines et des taxanes en monochimiothérapie (2).

Le pronostic des cancers du sein TN est considéré par la plupart d'auteurs comme plus défavorable que celui des autres formes, avec un risque de récurrence et de décès plus élevé (1, 18, 25, 28).

Dent *et al* ont montré que les cancers du sein TN récidivaient à distance, plus fréquemment dans les 5 premières années (35%) par rapport aux cancers du sein non TN (21%). Après cette période, les récurrences à distance sont moins fréquentes et la survie devient similaire aux cancers mammaires non TN (29, 30). La répartition des sites de récurrences métastatiques est également différente de celle observée dans les autres sous-types : les localisations hépatiques, pulmonaires, cérébrales sont plus fréquentes, et les localisations osseuses sont moins fréquentes (31, 32).

Les facteurs histopronostiques corrélés au pronostic sont comme pour les autres sous-types : la taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire et la présence d'embolies vasculaires (33).

La survie globale est particulièrement diminuée dans les cinq premières années suivant le diagnostic par rapport aux cancers du sein non TN.

**Conclusion**

Cette étude a mis l'accent essentiellement sur les caractéristiques épidémiocliniques et histologiques du cancer du sein triple négatif dans notre service. Nos résultats concordent globalement avec les données de la littérature. D'autres études sont nécessaires avec un nombre de patients et un recul plus importants.

**Conflits d'intérêts**

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit en rapport avec cet article.

**Références**

1. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, *et al*. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina breast cancer study. *JAMA* 2006 ; **295** : 2492-502.
2. Gonçalves A, Sabatier R, Charafe-Jauffret E, Gilibert M, Provansal M, Tarpin C, Extra JM, Viens P, Bertucci F. Cancer du sein triple-négatif : caractéristiques histocliniques et moléculaires, prise en charge et perspectives thérapeutiques. *Bull Cancer* 2013 ; **100** : 453-464.
3. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, *et al*. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007 ; **25** : 118-45.
4. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, *et al*. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010 ; **28** : 2784-95.
5. Rais G, Raissouni S, Aitelhaj *et al*. Triple negative breast cancer in Moroccan women: clinicopathological and therapeutic study at the National Institute of Oncology. *BMC Women's Health* 2012 ; **12**:35.
6. Gueye M, Mbaye M, Niassé F *et al*. Aspects cliniques et pronostiques des cancers du sein triple négatifs à l'unité de sénologie du CHU Le-Dantec de Dakar. *J Afr du Cancer* 2013 ; **5** : 42-47.
7. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, Karaca G, Troester MA, Tse CK, Edmiston S, *et al*. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina breast cancer study. *JAMA* 2006, **295**: 2492-2502.
8. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, Lickley LA, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007, **13**:4429-4434.
9. Amirikia KC, Paul M, Jason B, Newman LA. Higher population-based incidence rates of triple-negative breast cancer among young African American women. *Cancer* 2011, **117**:2747-2753.
10. Fernando L-M, *et al*. Triple-negative breast cancer in hispanic patients high prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index, and parity. *Cancer* 2011, **117**:3658-3669.
11. Morris GJ, Naidu S, Topham AK, *et al*. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and caucasian patients. *Cancer* 2007, **110**: 876-884.
12. Trivers KF, Mary Jo L, Porter PL, Liff JM, Flagg EW, Coates RJ, William Eley J. The epidemiology of

- triple-negative breast cancer, including race. *Cancer Causes Control* 2009; **20**:1071–1108.
13. Millikan R, Newman B, Tse CK, *et al.* Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008 ; **109** : 123-39.
  14. Brinton LA, Daling JR, Liff JM, *et al.* Oral contraceptives and breast cancer risk among younger women. *J Natl Cancer Inst* 1995, **87**:827–835.
  15. Dolle JM, Daling JR, White E, *et al.* Risk factors for triple negative breast cancer in women under the age of 45 years. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009, **18**:1157–1166.
  16. Schneider BP, Winer EP, Foulkes WD, Garber J, Perou CM, Richardson A, Sledge GW, Carey LA. Triple-negative breast cancer: risk factors to potential targets. *Clin Cancer Res* 2008, **14**:8010–8018.
  17. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, Chen H, Litton JK, Potter J, *et al.* Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2011, **17**:1082–1089.
  18. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, *et al.* Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; **13** : 4429-4434.
  19. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2007, **109**:25–32.
  20. Dawson SJ, Provenzano E, Caldas C. Triple negative breast cancers: clinical and prognostic implications. *Eur J Cancer* 2009, **45** (Suppl 1):27–40.
  21. Vincent-Salomon A, Macgrogan G, Charaffe-Jauffret E, *et al.* Identification of basal-like carcinomas in clinical practice: “triple zero/BRCA1-like” carcinomas. *Bull Cancer* 2010 ; **97** : 357-63.
  22. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, *et al.* Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010 ; **28** : 1684-91.
  23. Freedman GM, Anderson PR, Li T, *et al.* Locoregional recurrence of triple-negative breast cancer after breast-conserving surgery and radiation. *Cancer* 2009; **115** : 946-951.
  24. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, *et al.* Strategies for subtypes dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol* 2011 ; **22** : 1736-47.
  25. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, *et al.* Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008 ; **26** : 1275-81.
  26. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, *et al.* Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005 ; **11** : 5678-85.
  27. von Minckwitz G, Untch M, Nuesch E, *et al.* Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* 2010; **125**: 145-156.
  28. Banerjee S, Reis-Filho JS, Ashley S, *et al.* Basal-like breast carcinomas: clinical outcome and response to chemotherapy. *J Clin Pathol* 2006; **59**: 729-735.
  29. Dent R, Hanna WM, Trudeau M, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Time to disease recurrence in basal-type breast cancers. *Cancer* 2009; **115** (21): 4917–4923.
  30. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *NEJM* 2010; **363**:1938–48.
  31. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010; **363**: 1938-1948.
  32. Rodriguez-Pinilla S, Sarrío D, Honrado E, Hardisson D, Calero F, Benitez J, *et al.* Prognostic significance of basal-like phenotype and fascin expression in node negative invasive breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 2006; **12**: 1533–1539.
  33. Sabatier R, Jacquemier J, Bertucci F, *et al.* Peritumoural vascular invasion: a major determinant of triple-negative breast cancer outcome. *Eur J Cancer* 2011 ; **47** : 1537-1545.