

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur B. Hédon*

Cinquième partie  
**Pathologies mammaires  
et cancer du sein**



*38<sup>es</sup> JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2014*

# Tumeurs du sein triples négatives : définitions, pronostic, traitements locorégionaux et généraux, et perspectives

C. COUTANT <sup>1a, 2 \*</sup>, D. HUDRY <sup>1a, 2</sup>, I. DESMOULINS <sup>1b</sup>, V. LORGIS <sup>1b</sup>,  
K. PEIGNAUX <sup>1c</sup>, E. MARTIN <sup>1c</sup>, P. FUMOLEAU <sup>1b, 2</sup>, B. COUDERT <sup>1b</sup>,  
L. ARNOULD <sup>1d</sup>  
(Dijon)

## Résumé

*Les cancers du sein triple-négatifs (TN) représentent environ 15 % (12-17 %) des cancers du sein infiltrants.*

*Communément défini par la triple négativité en immunohistochimie (IHC) des récepteurs aux œstrogènes (RO), à la progestérone (RP) et l'absence de surexpression ou d'amplification d'HER2, il s'agit d'un groupe très hétérogène de tumeurs tant sur le plan génomique, transcriptomique que morphologique, clinique et pronostique. D'autres classifications - qu'elles soient transcriptomiques (tumeurs Basal-like (BL) ; 6 sous-types transcriptomiques de Lehmann et al.) ou immunohistochimiques (tumeurs TN de*

- 1 - Centre de lutte contre le cancer Georges-François Leclerc (CGFL) - 1 rue du Professeur Marion - 21000 Dijon  
a - Département de chirurgie oncologique  
b - Département d'oncologie médicale  
c - Département de radiothérapie  
d - Département de biologie et de pathologie des tumeurs  
2 - UFR des sciences de santé - Université de Bourgogne - Esplanade Érasme - 21078 Dijon

\* Correspondant : ccoutant@cgfl.fr

*phénotype IHC BL, tumeurs TN de phénotype non-BL, dont le phénotype apocrine) - ont été développées permettant de mieux caractériser ce groupe de tumeurs.*

*Sur le plan génomique, la perte de fonction constitutionnelle ou somatique de BRCA1 est une caractéristique essentielle des tumeurs TN et BL avec comme conséquence l'existence d'une instabilité génomique. De nombreuses autres anomalies génomiques et altérations moléculaires (mutation p53, PTEN, PIK3CA, AKT1...) existent, participant à la grande hétérogénéité moléculaire de ces tumeurs.*

*Les tumeurs TN (BL et non-BL) ne sont pas associées à un risque plus élevé de récurrences locorégionales après traitement conservateur et radiothérapie adjuvante. La prise en charge locorégionale (chirurgie, radiothérapie) doit être comparable à celle des autres sous-types et obéir aux mêmes règles de chirurgie carcinologique. Cependant, compte tenu de la haute chimiosensibilité des tumeurs TN, un traitement néoadjuvant par chimiothérapie doit être facilement proposé lorsque le rapport entre la tumeur et le volume du sein peut rendre délicat une chirurgie conservatrice carcinologiquement satisfaisante.*

*Bien qu'il y ait quelques formes de bon pronostic, la majorité des tumeurs TN est caractérisée par un pronostic plus défavorable avec une plus grande fréquence de métastases viscérales (comparées aux métastases ganglionnaires ou osseuses) et un risque de récurrence maximal dans les deux premières années après le diagnostic. Un traitement systémique adjuvant par chimiothérapie est presque toujours indiqué. En situation adjuvante et néoadjuvante, le traitement de référence est une association avec des anthracyclines et des taxanes en séquentielle ou en concomitant.*

*L'optimisation des traitements systémiques est actuellement et depuis ces dix dernières années un challenge. Compte tenu du grand nombre d'altérations moléculaires dont certaines pourraient représenter des cibles thérapeutiques potentielles, un certain nombre de thérapies ciblées ont été évaluées (inhibiteur de PARP, anti-angiogéniques, inhibiteur d'EGFR, inhibiteur de Src, anti-androgènes). Cependant, l'identification de biomarqueurs de l'efficacité de ces différentes thérapies ciblées est indispensable pour permettre une avancée significative dans l'optimisation des traitements systémiques de ces tumeurs.*

*Mots clés : tumeurs triples négatives, tumeurs basal-like, hétérogène, chimiosensibilité, thérapies ciblées, biomarqueurs*

### **Déclaration publique d'intérêt**

Les auteurs déclarent ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé en relation avec le sujet présenté.

## INTRODUCTION

Les cancers du sein triple-négatifs (TN) représentent environ 15 % (12-17 %) des cancers du sein infiltrants [1, 2].

Communément défini par la triple négativité en immunohistochimie (IHC) des récepteurs aux œstrogènes (RO), à la progestérone (RP) et l'absence de surexpression ou d'amplification d'HER2, il s'agit d'un groupe très hétérogène de tumeurs tant sur les plans génomique, transcriptomique que morphologique, clinique et pronostique [3-6].

Les tumeurs TN sont généralement caractérisées par un pronostic plus défavorable avec une plus grande fréquence de métastases viscérales (comparées aux métastases ganglionnaires ou osseuses) et un risque de récurrence maximal dans les deux premières années après le diagnostic [7]. Cependant, de grandes différences existent au niveau de la présentation clinique, du profil évolutif, de la réponse aux traitements et du pronostic tant locorégional que général rendant compte de la grande hétérogénéité des tumeurs TN.

Depuis la classification moléculaire « intrinsèque » des tumeurs du sein publiée en 2000 par Perou et Sorlie [8] et l'identification du profil *basal-like* (BL), de nombreux travaux ont eu pour but de mieux caractériser le groupe des tumeurs TN, en se basant essentiellement, pour des raisons évidentes d'utilisation en pratique, sur des définitions IHC. Ainsi différencie-t-on les tumeurs TN de phénotype BL et non-BL.

En 2011, une avancée importante dans la caractérisation de ce groupe hétérogène de tumeurs a été obtenue avec l'identification par Lehmann *et al.* de 6 sous-types transcriptomiques : 2 sous-types BL (BL1 et BL2), un sous-type immunomodulateur (IM), un sous-type *mesenchymal-like* (ML), un sous-type *mesenchymal stem-cell like* (MSL), et un sous-type *luminal androgen receptor* (LAR) [3]. Comme nous le verrons, une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires de ces tumeurs pourrait (devrait) permettre l'optimisation des traitements et éventuellement l'identification de thérapies ciblées pour certains de ces sous-types permettant une avancée significative dans la prise en charge thérapeutique de ces tumeurs. Cependant, l'indispensable identification de biomarqueurs de l'efficacité de ces différentes thérapies ciblées est actuellement un des challenges pour optimiser les traitements des tumeurs TN.

## I. HÉTÉROGÉNÉITÉ DES TUMEURS TN : CLASSIFICATIONS ET DÉFINITIONS

### I.1. Classification transcriptomique « intrinsèque » et sous-type *basal-like* (BL)

En 2000, Perou *et al.* ont été les premiers à proposer une classification des cancers du sein basée sur les profils d'expression génique [8]. Ils ont identifié une liste de gènes (dits intrinsèques) et défini cinq génotypes tumoraux (*clustering* hiérarchique). Basés sur l'expression de nombreux gènes impliqués dans la prolifération et la différenciation, ces génotypes tumoraux sont, avant tout, régulés différemment selon l'expression ou non d'ESR1 (*Estrogen Receptor 1*), le gène codant pour les RO et ensuite selon la surexpression ou non du gène ERBB2 codant pour les récepteurs HER2. Ainsi, la classification intrinsèque distingue tout d'abord les tumeurs lumineales qui sont de deux types (luminale A et luminale B) caractérisées par la forte expression de gènes normalement exprimés par les cellules mammaires épithéliales lumineales et exprimant ESR1. Ce groupe inclut majoritairement des tumeurs RO-positives. Les autres génotypes sont caractérisés par les gènes présents dans les cellules basales et myoépithéliales n'exprimant pas ESR1, et sont classés selon la présence ou non d'une amplification d'HER2. Il s'agit donc principalement des tumeurs RO-négatives. Ces résultats ont été confirmés sur des séries de tumeurs plus importantes et l'inclusion d'un plus grand nombre de cas a permis d'affiner la classification moléculaire en distinguant 4 grandes classes [9-13] :

- **luminale A** : caractérisée par une très forte expression de tous les gènes associés aux RO et une stabilité du génome ;
- **luminale B** : caractérisée par une expression plus faible des gènes précédents et un génome tumoral plus instable. On peut retrouver quelques amplifications (dont HER2), délétions et mutations (comme P53). Ces tumeurs sont le plus souvent de plus haut grade histologique ;
- **HER-2 « enrichi »** : définie par une amplification du gène HER2. De nombreuses autres amplifications et délétions sont retrouvées en array-CGH ;
- ***basal-like* (BL)** : caractérisée par l'absence d'expression des RO et l'absence d'amplification d'HER2. Elles présentent quasiment toujours des altérations de P53, une grande instabilité génétique, une forte prolifération et l'expression variable d'EGFR, et du

récepteur aux androgènes (RA). Il s'agit donc d'une entité hétérogène qui suppose des sous-groupes biologiques différents.

Actuellement, il existe un test commercial (PAM50) réalisable sur matériel fixé basé sur la RT-PCR pour classer les tumeurs suivant la classification moléculaire intrinsèque [14].

En 2010, Prat *et al.* ont défini un nouveau sous-groupe moléculaire appelé « Claudin-low » [15, 16]. Les tumeurs de type « Claudin-low » expriment faiblement les protéines des jonctions intercellulaires et se caractérisent par une expression basse ou absente des marqueurs de différenciation luminale. Par ailleurs, elles expriment fortement les marqueurs de transition épithélio-mésenchymateuse, les gènes de la réponse immunitaire et les marqueurs des cellules souches cancéreuses ainsi que ALDH1. Il s'agit du sous-type moléculaire le moins fréquent (12-14 %) avec des tumeurs typiquement de haut grade et TN en IHC souvent richement infiltrées par des lymphocytes. La plupart des tumeurs « Claudin-low » sont des carcinomes canauxaires infiltrants auxquels s'ajoutent de fréquents carcinomes médullaires et métaplasiques. Pour Perou *et al.*, le type « Claudin-low », proche du phénotype des cellules souches, correspondrait à la première étape de différenciation d'une cellule tumorale, alors que le type BL, plus tardif dans la carcinogenèse, serait secondaire à l'altération du gène BRCA1 [17].

## I.2. Définition immunohistochimique (IHC) des tumeurs TN

Pour des raisons évidentes d'utilisation en pratique, il a été nécessaire très rapidement de traduire cette classification intrinsèque par un panel de marqueurs en IHC : expression des RO, RP, surexpression ou amplification d'HER2, et une estimation de la prolifération cellulaire (Ki67).

- Profil IHC luminal A : expression forte des RO et un facteur de prolifération Ki67 faible (< 14 %).
- Profil IHC luminal B : expression plus faible des RO, possible dissociation RO/RP (c'est-à-dire RO-positif et RP-négatif), un facteur de prolifération plus élevé (Ki67 > 30 %). On distingue :
  - luminal B non-HER2 : absence de surexpression/amplification d'HER2 ;
  - luminal B HER2 : présence d'une surexpression et/ou d'une amplification d'HER2.

- Profil IHC HER2 : il s'agit de tumeurs non lumineales avec une surexpression et/ou d'une amplification d'HER2.
- **Profil IHC TN** : défini comme RO-négatif, RP-négatif et absence de surexpression/amplification d'HER2 [18, 19].

Le seuil de positivité des RO est encore sujet à discussion. En France, une tumeur avec expression des RO  $< 10\%$  est considérée comme RO-négative alors qu'aux États-Unis, dès que l'expression est  $> 1\%$ , la tumeur est considérée comme RO-positif. Ce groupe de tumeurs (ayant une expression faible des RO de 1 à 9 %) est rare et ne représente que 3 à 4 % des tumeurs infiltrantes du sein.

Gloyeske *et al.* ont analysé 49 tumeurs infiltrantes non-HER2 dont l'expression des RO était faible (RO 1-9 %). Les auteurs ont montré que ces tumeurs étaient très proches des tumeurs TN : 92 % étaient de grade 3, 80 % avaient un Ki67  $> 50\%$ , 92 % étaient RP-négatives et 33 % présentaient une réponse histologique complète (pCR) après chimiothérapie néoadjuvante (CNA). Par ailleurs, le pronostic en termes de survie globale et de survie sans récurrence des tumeurs ayant une faible expression des RO était superposable au pronostic des tumeurs TN [20, 21].

**Il semblerait légitime de considérer les tumeurs non-HER2 ayant une expression des RO  $< 10\%$  comme appartenant au groupe des tumeurs TN.**

### 1.3. Discordance entre tumeurs TN et tumeurs BL

Il est fondamental de bien comprendre les différences entre les tumeurs TN (définies par la triple négativité en IHC) et les tumeurs BL (définies à partir de profils d'expression génique). **Ces 2 groupes ne sont pas synonymes [22].**

- Ainsi, **la majorité et non la totalité des tumeurs TN a un phénotype BL.** Weigelt *et al.* ont rapporté que 80 % des tumeurs TN avaient un phénotype BL. Prat *et al.* ont confirmé ces résultats en montrant que si 78,6 % des 412 tumeurs TN analysées avaient un phénotype BL, 7,8 % avaient un phénotype HER2 « enrichi », 7 % avaient un phénotype *normal-like*, 4,4 % avaient un phénotype luminal B, et 2,2 % avaient un phénotype luminal A [23, 24] (Tableau Ia).
- De même, **la majorité et non la totalité des tumeurs BL a un phénotype TN.** Foulkes *et al.* ont montré qu'environ 80 % des tumeurs BL avaient un phénotype TN. Prat *et al.* ont analysé

473 tumeurs BL : 68,5 % avaient un profil IHC TN mais 18,2 % avaient un profil IHC RO-positif/HER2-négatif, 2,7 % avaient un profil IHC RO-positif/HER2-positif et 10,6 % avaient un profil IHC RO-négatif/HER2-positif [2, 24, 25] (Tableau Ib).

Tableau la - Répartition des tumeurs triples négatives (TN) définies par immunohistochimie (c'est-à-dire expression des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone < 1%, absence de surexpression ou d'amplification d'HER2) en fonction des différents sous-types de la classification transcriptomique intrinsèque définie par PAM50

Sous-types de la classification transcriptomique intrinsèque définie par PAM50	Tumeurs triples négatives (TN) définies par IHC (n = 412)
<i>Basal-like</i> (BL)	78,6 %
HER enrichi	7,8 %
Luminal A	2,2 %
Luminal B	4,4 %
<i>Normal-like</i>	7 %

IHC : immunohistochimie

Tableau Ib - Répartition des tumeurs basal-like (BL) de la classification transcriptomique intrinsèque définie par PAM50 en fonction des sous-types définis par immunohistochimie

Sous-groupes définis en IHC	Tumeurs <i>basal-like</i> (BL) définies par PAM50 (n = 473)
RO-négatif / HER2-négatif	68,5 %
RO-positif / HER2-négatif	18,2 %
RO-positif / HER2-positif	2,7 %
RO-négatif / HER2-positif	10,6 %

IHC : immunohistochimie ; RO : récepteur aux œstrogènes ; HER-positif : surexpression ou amplification



- Par ailleurs, 6 à 8 % des tumeurs TN sont en fait selon la classification transcriptomique intrinsèque de Perou *et al.* des tumeurs lumineales et 7 à 8 % des tumeurs appartenant au sous-groupe « HER2 enrichi » [16, 17, 24, 26]. Ces données sont renforcées par des observations cliniques qui révéleraient que 3 à 8 % des tumeurs TN répondent à l'hormonothérapie [27, 28]. Distinguer au sein des tumeurs TN les tumeurs hormonosensibles est un enjeu fondamental en raison de l'impact thérapeutique et théorique que cela représente tant pour éviter une hormonothérapie aux tumeurs RH+ non hormonosensibles que pour prescrire une hormonothérapie aux tumeurs TN hormonosensibles. De la même façon, il paraît important dans l'avenir de pouvoir identifier parmi les tumeurs TN celles qui seraient sensibles à une thérapeutique anti-HER2.

#### **I.4. Définition IHC du phénotype BL et classification IHC des tumeurs TN du sein**

Là encore pour des raisons évidentes d'utilisation en pratique clinique, il a été nécessaire d'identifier par IHC les tumeurs TN de phénotype BL et non-BL.

##### ***I.4.1. Tumeurs TN de phénotype IHC BL***

Le phénotype IHC BL est défini par l'expression de cytokératines (CK) basales, de haut poids moléculaire (CK5/6 ou CK14 ou CK17) et/ou par l'expression d'EGFR. Avec un panel de 4 anticorps (RO-négatif, HER2-négatif et expression de CK5/6 et/ou EGFR) pour définir le phénotype IHC BL, la sensibilité est de 100 % et la spécificité est de 76 % [29].

Cependant, les tumeurs TN de phénotype IHC BL constituent un groupe hétérogène dont il faut distinguer au moins 2 sous-groupes :

- les **tumeurs IHC BL de phénotype BL** pur exprimant les CK basales ;
- les **tumeurs IHC BL de phénotype myoépithélial** exprimant la P63, l'actine muscle lisse (AML) ou la PS100.

Différentes études ont montré que l'expression des marqueurs basaux (CK5/6, CK14, CK17 ou EGFR) était associée à un plus mauvais pronostic au sein du groupe des tumeurs TN.

#### I.4.2. Tumeurs TN de *phénotype IHC non-BL*

Parmi les tumeurs TN de *phénotype IHC non-BL*, on identifie les tumeurs **TN de *phénotype IHC apocrine***. Ce groupe se définit par une positivité aux récepteurs aux androgènes (RA-positif), l'absence d'expression des CK de haut poids moléculaire, d'EGFR, et de KIT. Sefarpour *et al.* ont rapporté qu'un tiers des tumeurs TN présentait une positivité des RA et que, parmi ces tumeurs RA-positif, la moitié était des carcinomes apocrines en histologie. En prenant les résultats de 11 études ( $n = 978$  tumeurs TN), la proportion de tumeurs RA-positif (seuil de positivité des RA en IHC  $> 10\%$ ) était de  $28,6\%$  ( $280/978$ ). En prenant un seuil de positivité des RA en IHC à  $1\%$  (8 études,  $n = 1\,582$  tumeurs TN),  $31\%$  des tumeurs TN étaient RA-positif ( $490/1\,582$ ). Il semblerait que le pronostic des tumeurs TN de *phénotype IHC apocrine* soit sensiblement meilleur que celui des autres tumeurs TN ( $p = 0,049$ ) [30].

#### I.5. Classification transcriptomique des tumeurs TN dite de « Lehmann *et al.* »

Lehmann *et al.* ont étudié le profil d'expression génique de 587 tumeurs TN (défini par IHC) provenant de 21 bases de données (cohorte de constitution (*training set*) : 14 bases de données ( $n = 386$  TN) ; cohorte de validation (*validation set*) : 7 bases de données ( $n = 201$  TN) [3]. Les auteurs ont identifié (*clustering*) 6 sous-types moléculaires :

- *basal-like 1 (BL1)*,
- *basal-like 2 (BL2)*,
- *immunomodulatory (IM)*,
- *mesenchymal-like (ML)*,
- *mesenchymal stem-like (MSL)*,
- *luminal androgen receptor (LAR)*.

Le tableau II résume les principaux gènes et voies impliqués en fonction des différents sous-types définis par la classification transcriptomique de Lehmann *et al.* [3, 31].

- Le sous-type BL1 est représenté par les gènes du cycle cellulaire et les voies de réparation de l'ADN.
- Le sous-type BL2 inclut les gènes des voies TP3, du récepteur de l'EGF (*Epidermal Growth Factor*), et de MET (*proto-oncogene MET*, récepteur de tyrosine kinase).

Tableau II - Principaux gènes et voies impliqués en fonction des différents sous-types définis par la classification transcriptomique de Lehmann et al. Liste non exhaustive de molécules/thérapies ciblées potentiellement pertinentes pour chaque sous-type

Sous-types définis par la classification transcriptomique de Lehmann et al.	Proportion de tumeurs TN	Gènes et voies impliqués	Molécules/thérapies ciblées potentiellement pertinentes
Basal-like 1 (BL1)	20 %	Gènes du cycle cellulaire	Sels de platine
		Voies de réparation de l'ADN	Inhibiteur de PARP
Basal-like 2 (BL2)	10 %	TP63, EGFR, MET	Inhibiteurs d'EGFR
			Inhibiteurs de MET
			Inhibiteurs d'IGF1-R
Immunomodulatory (IM)	20 %	Signal immunitaire	Anti-CTLA4
			Inhibiteur voie JAK/SAT
			Sels de platine
			Inhibiteur de PARP
Mesenchymal-like (M)	20 %	EMT, Wnt, TGF $\beta$ , IG1FR, Notch	Inhibiteur voie PI3K/Akt/mTOR
		Prolifération	Inhibiteur de Src Inhibiteur de la prolifération
Mesenchymal stem-like (MSL)	10 %	EMT, Wnt, TGF $\beta$ , MAPK, Rac, PI3K, PDGF	Inhibiteur voie PI3K/Akt/mTOR
			inhibiteur de MEK
			Inhibiteur de la prolifération
Luminal androgen receptor (LAR)	10 %	Voie du récepteur androgène	Anti-androgènes
		FOXA1, ERBB4	Inhibiteur voie PI3K/Akt/mTOR Inhibiteur HSP90
Non classé	10 %	Gènes du cycle cellulaire	Sels de platine
		Voies de réparation de l'ADN	Inhibiteur de PARP

PARP : poly(ADP-ribose) polymérase ; EGFR : récepteur de l'EGF (*Epidermal Growth Factor*) ; MET : proto-oncogène MET, récepteur de tyrosine kinase ; mTOR : *mammalian target of rapamycin* ; EMT : *epithelial-mesenchymal transition* ; Wnt : *proto-oncogene Wnt* ; TGF $\beta$  : *transforming growth factor  $\beta$*  ; IG1FR : récepteur d'IGF1 (*insulin-like growth factor 1*) ; MAPK : MAP (*mitogen-activated protein*) kinase ; Rac : protéines de la famille ras ; PI3K : *phosphatidylinositol 3-kinase* ; PDGF : *platelet-derived growth factor* ; MEK : *mitogen-activated protein kinase* ; FOXA1 : *forkhead box protein A1* ; ERBB4 : *v-erb-a erythroblastic viral oncogene homolog 4* ; AR : récepteur aux androgènes ; HSP90 : *heat shock protein*

- Le sous-type IM est représenté par les gènes impliqués dans le signal immunitaire. Ce sous-type est proche des cancers TN médullaires.
- Les sous-types ML et MSL sont représentés par les gènes de transition épithélio-mésenchymateuses. Ce sous-type est proche des cancers TN métaplasiques et du sous-type moléculaire *Claudin-low*.
- Pour le sous-type ML : voies EMT (*epithelial-mesenchymal transition*), Wnt (*proto-oncogene Wnt*), TGF $\beta$  (*transforming growth factor  $\beta$* ), IG1FR (récepteur d'IGF1 (*insulin-like growth factor 1*)), voie Notch.

- Pour le sous-type MSL : voies EMT, Wnt, TFG $\beta$ , MAPK (MAP (*mitogen-activated protein*) kinase), Rac (protéines de la famille ras), PI3K (*phosphatidylinositol 3-kinase*) et PDGF (*platelet-derived growth factor*).
- Le sous-type LAR est essentiellement représenté par la voie du RA et la voie ERBB4 (*v-erb-a erythroblastic viral oncogene homolog 4*). À noter que **88 % de ces tumeurs sont classées comme étant lumineales A ou B avec PAM50.**

Cette classification est très importante car, comme nous le verrons dans le chapitre concernant les perspectives, elle pourrait ouvrir la voie au développement de thérapies spécifiques à chaque sous-type.

## 1.6. Une entité morphologique hétérogène

À côté des définitions transcriptomiques et IHC que nous venons de voir, il existe plusieurs entités morphologiques.

La majorité des carcinomes TN sont de haut grade histologique et associés à une forte prolifération. On distingue 3 types morphologiques :

- les **carcinomes de type non spécifique (canalaires sans autre indication : SAI)** sont les plus fréquents. Ces tumeurs présentent un grade nucléaire et un Ki67 élevés (grade 3, Ki67 > 30 %). Leur présentation clinique et radiologique est classique : masse unifocale se traduisant en mammographie par une opacité, et en échographie par un syndrome tissulaire échographie malin typique. La croissance de ces tumeurs peut être très rapide [32] ;
- les **carcinomes métaplasiques** représentent 1 % des cancers mammaires et surviennent plutôt en post-ménopause vers 55 ans. Ils sont très souvent agressifs, de haut grade avec une activité mitotique élevée. Leur pronostic est globalement mauvais avec une survie globale à 5 ans de 28 à 68 % et des récurrences essentiellement viscérales, en particulier pulmonaires (21 à 46 %). Il existe des métastases lors du diagnostic initial dans près de 9 % des cas. Le diagnostic peut être difficile car l'aspect radiologique est faussement rassurant : contours nets, masse hypo-échogène ronde ou ovale. Histologiquement, on distingue 2 groupes : les tumeurs monophasiques (épidermoïdes ou cellules fusiformes) et les tumeurs biphasiques (carcinosarcomes avec composante épithéliale glandulaire ou épidermoïde et une composante métaplasique) [33] ;

- les **carcinomes médullaires** sont rares et représentent moins de 2 % des carcinomes mammaires mais sont volontiers associés aux mutations BRCA1 (10 % des carcinomes BRCA1). Ces tumeurs se présentent classiquement sous forme d'une masse arrondie, plutôt bien limitée et lobulée, d'aspect trompeur et faussement bénin en échographie ou en IRM. Bien qu'ayant un phénotype TN et IHC BL avec une prolifération élevée, leur pronostic est paradoxalement bon (haute chimiosensibilité et radiosensibilité) avec une survie globale à 10 ans proche de 95 %.

Certains carcinomes TN sont de bas grade, peu proliférants et d'excellent pronostic :

- les **carcinomes sécrétants juvéniles** : rares (0,5 % des cancers du sein), ils surviennent habituellement avant 35 ans et représentent 0,5 % des cancers infiltrants. Ils sont de bon pronostic, particulièrement chez l'enfant ou les adolescentes. Ils sont liés à une anomalie moléculaire caractéristique : une translocation t(12;15)(p13-q25) impliquant les gènes ETV6 et NKTRK3 [34] ;
- les **carcinomes adénoïdes kystiques** : rarissimes (< 0,1 % des cancers du sein), ils surviennent volontiers en post-ménopause. De pronostic excellent, ils peuvent se révéler par des douleurs mammaires (engainements péri-nerveux). Ces tumeurs sont majoritairement TN et IHC BL de phénotype myoépithélial (expression de P63 et d'AML). Le cKit est fortement exprimé sans mutation. Il convient de rechercher une translocation t(NF1B;MYB) par FISH ou RT-PCR et une analyse de l'expression de KIT (expression forte et diffuse dans les cellules tumorales) [35, 36].

À part se situent les **carcinomes apocrines**. Ils représentent moins de 4 % des cancers mammaires. Ils sont RA-positif. Leur statut HER2 est variable avec surexpression dans 50 % des cas et la positivité aux RO est inconstante, de telle sorte que certains d'entre eux sont TN. Une majorité de carcinomes apocrines a une évolution excellente, cependant le pronostic reste incertain et très variable [37, 38].

## 1.7. Une entité génomique complexe

### *1.7.1. Tumeurs TN et perte de fonction constitutionnelle ou somatique de BRCA1*

La perte de fonction de BRCA1 constitutionnelle ou somatique est une caractéristique essentielle des tumeurs TN et BL avec comme conséquence l'existence d'une instabilité génomique.

En pratique clinique, le **phénotype BL ou TN d'un cancer du sein doit faire évoquer la possibilité d'une mutation du gène BRCA1** et ce d'autant qu'il s'agit d'une patiente jeune, même sans antécédents familiaux. **Une enquête oncogénétique doit être envisagée.**

*I.7.1.a. Tumeurs TN et BL et perte de fonction constitutionnelle de BRCA1*

Foulkes *et al.* ont montré que **parmi les cancers du sein survenant chez des patientes avec des mutations germinales BRCA1, 90 % avaient un phénotype TN et 80 à 90 % un phénotype BL.**

De plus, **parmi les tumeurs TN, 10 % sont diagnostiquées chez des patientes présentant des mutations germinales BRCA1 [2].**

Richardson *et al.* ont montré que les tumeurs survenant en cas de mutations germinales BRCA1 et les tumeurs BL non héréditaires avaient comme point commun un défaut de maintien de l'inactivation normale du chromosome X résultant soit de la perte du chromosome X inactivé, soit de la duplication du chromosome X activé. Ces résultats suggèreraient que la modification de la chromatine pourrait être une des clés de la ressemblance entre cancers du sein liés à une mutation BRCA1 et les tumeurs BL non héréditaires [39, 40].

*I.7.1.b. Tumeurs TN et perte de fonction somatique de BRCA1*

Il existe de nombreuses similitudes morphologiques, immunophénotypiques et moléculaires entre les tumeurs survenant chez des patientes porteuses d'une mutation germinale BRCA1 et les tumeurs BL sporadiques (c'est-à-dire en l'absence de mutation germinale BRCA1). Ainsi, les tumeurs BL sporadiques se caractérisent par un important dysfonctionnement de BRCA1, par d'autres mécanismes qu'une mutation germinale. Il s'agit d'une **inactivation somatique (c'est-à-dire intra-tumorale, acquise) de BRCA1**. Ceci se traduit par un niveau d'expression significativement plus faible de la protéine BRCA1 dans les tumeurs de phénotype BL mais aussi dans les tumeurs TN ou de haut grade.

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer les mécanismes d'inactivation de BRCA1 : méthylation de gène promoteur, transcription silencieuse de BRCA1, inhibition du promoteur du gène BRCA1 par la protéine ID4 ou encore perte de matériel génétique (LOH) dans le locus de BRCA1.

La méthylation du promoteur du gène BRCA1 a fréquemment été rapportée dans les cancers métaplasiques et les cancers médullaires (> 60 % de méthylation).

### ***1.7.2. Mutation de TP53 et autres anomalies génomiques***

Les tumeurs TN de phénotype BL sont caractérisées par l'existence de mutations de TP53 dans environ 80 à 100 % des cas (97 % en cas de mutation de BRCA1) [41].

Des données récentes de séquençage de nouvelle génération ont permis d'identifier un grand nombre d'altérations moléculaires participant à la grande hétérogénéité moléculaire de tumeurs TN. Parmi les plus fréquentes, citons :

- pertes de régulateurs négatifs tels que PTEN (10 % des cas) ou INPP4A ;
- mutations activatrices de PIK3CA (10 % des cas) ou d'AKT1 ;
- perte du 5q ;
- hypométhylation de l'ADN ;
- translocations impliquant MAGI3 et AKT3.

## **II. ÉPIDÉMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE**

Les cancers du sein TN représentent environ 15 % (12 %-17 %) des cancers du sein invasifs. Les cancers du sein BL représentent eux aussi 15 % des cancers du sein invasifs [1, 2, 22].

**Les cancers du sein TN et BL sont plus fréquents chez les femmes jeunes, non ménopausées, avant 50 ans, voire avant 40 ans.** Bauer *et al.* ont montré dans une grande étude de cohorte, cas-témoins portant sur 6 370 cancers du sein TN comparés à 44 704 cancers du sein non-TN (*California Cancer Registry*), que les cancers TN étaient plus fréquents chez les femmes jeunes avec un OR à 1,53 (IC 95 % : 1,37-1,7) pour les femmes de moins de 40 ans, et un OR à 1,2 (IC 95 % : 1,1-1,31) pour les femmes de moins de 49 ans [42]. Des résultats similaires ont été rapportés pour les cancers de phénotype IHC BL par Millikan *et al.* dans une grande étude de cohorte, cas-témoins portant sur 1 424 cancers du sein comparés à 2 022 témoins (*The Carolina Breast Cancer Study*). Après ajustement sur les groupes ethniques, la prévalence des cancers de phénotype IHC BL était près de 5 fois plus importante chez les femmes de moins de 40 ans (OR = 4,5 ; IC 95 % : 2,7-7,3) [1, 43].

Certains des facteurs de risque de cancer du sein TN et BL sont différents de ceux habituellement décrits pour les cancers du sein lumineux. Ainsi, Millikan *et al.* ont montré qu'une parité élevée, un âge jeune lors de la première grossesse et une augmentation du rapport des

circonférences taille/hanche étaient des facteurs de risque de cancers TN et BL [1].

### III. PRONOSTIC, HISTOIRE NATURELLE ET SITES DE RÉCIDIVES

Les cancers du sein TN sont associés à un pronostic plus péjoratif. Nous allons distinguer d'une part le risque de métastases à distance (problématique du contrôle général de la maladie et des traitements systémiques adjuvants), et d'autre part les récidives locales et régionales (problématique du contrôle locorégional : chirurgie et radiothérapie).

#### III.1. Pronostic général : risque métastatique à distance, survie globale

##### III.1.1. Tumeurs TN versus non-TN

Dent *et al.* ont rapporté la survie globale, la survie spécifique, la survie sans métastase de 1 601 patientes ayant un cancer du sein infiltrant traitées entre 1987-1997 (cohorte de Toronto, Canada) [44]. Cent quatre-vingts patientes (11,2 %) avaient une tumeur TN. En analyse multivariée (modèle de Cox) incluant l'âge, le grade, la taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire et la réalisation d'un traitement général adjuvant, les patientes ayant une tumeur TN avaient un risque plus important de métastases et de décès : HR = 1,5 (IC 95 % : 1,1-2 ; p = 0,02) et HR = 1,7 (IC 95 % : 1,3-2,4 ; p = 0,0007), respectivement mais **uniquement pendant les 5 premières années. Au-delà des cinq premières années**, le risque de métastases était significativement moins important (HR = 0,3 ; IC 95 % : 0,1-0,8 ; p = 0,02) avec un risque de décès non différent significativement comparé aux autres sous-groupes tumoraux (HR = 0,7 ; IC 95 % : 0,5-1,2 ; p = 0,1). Le groupe des tumeurs TN présentait un **pic maximal de récidives vers la troisième année après le diagnostic**, risque qui décline ensuite rapidement pour devenir très faible au-delà des cinq ans et exceptionnel au-delà des 10 ans, alors que les tumeurs luminales ont un risque de récurrence, quoique plus faible, qui persiste dans le temps [44]. Ces résultats ont été confirmés par Tischkowitz *et al.*, Nofech-Mozes *et al.* et Esserman *et al.* [45-47].



Cependant, le pronostic des tumeurs TN est différent en fonction des différents sous-types : tumeurs TN de phénotype IHC BL et non-BL.

### **III.1.2. Tumeurs TN de phénotype IHC BL et non-BL**

Cheang *et al.* ont montré que les tumeurs TN de phénotype IHC BL sont celles qui avaient le pronostic le plus péjoratif [48]. Ils ont étudié la survie spécifique (c'est-à-dire décès liés au cancer du sein) de 639 patientes ayant une tumeur TN (suivi médian de 12,5 ans). Les auteurs ont séparé la cohorte en tumeurs TN de phénotype IHC BL ( $n = 336$ ) *versus* tumeurs TN non-BL ( $n = 303$ ). En analyse multivariée (modèle de Cox) incluant l'âge, le grade, la présence d'embolies lymphovasculaires, la taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire et le sous-type de TN (BL et non-BL), les tumeurs TN de phénotype IHC BL avaient une survie spécifique significativement moins bonne que les tumeurs TN non-BL avec un HR à 1,45 (IC 95 % : 1,08-1,99 ;  $p = 0,013$ ) et, pour le sous-groupe des tumeurs TN ayant reçu un traitement adjuvant par anthracyclines (AC ou FAC), un HR à 4,26 (IC 95 % : 2-9,08 ;  $p < 0,0001$ ). Les autres critères significativement associés à un plus mauvais pronostic étaient la présence d'embolies lymphovasculaires, la taille tumorale, et l'envahissement ganglionnaire [48].

Kennecke *et al.* ont étudié les récurrences métastatiques de 3 726 patientes prises en charge pour un cancer du sein non métastatique entre 1986 et 1992 [49]. Les auteurs ont comparé les taux de survie globale, les taux de récurrences métastatiques et les sites métastatiques en fonction des 6 sous-types définis par IHC : tumeurs TN de phénotype IHC BL ( $n = 367$ ), tumeurs TN non-BL ( $n = 318$ ), tumeurs de phénotype IHC luminal A ( $n = 1 639$ ), tumeurs de phénotype IHC luminal B non-HER2 ( $n = 893$ ), tumeurs de phénotype IHC luminal B HER2 ( $n = 244$ ), et tumeurs de phénotype IHC HER2 non-luminal ( $n = 266$ ). Avec un suivi médian de 14,8 ans, le taux de survie à 10 ans était de 52,6 % pour les tumeurs TN de phénotype IHC BL et de 62,6 % pour les tumeurs TN non-BL. Pour les autres sous-groupes, ce taux était de 70 % (luminal A), 54,4 % (luminal B non-HER2), 46,1 % (luminal B HER2), 48,1 % (HER2-non luminal). Notons que les tumeurs HER2 n'avaient pas bénéficié de thérapie anti-HER2 [49].

### **III.1.3. Formes de bon à excellent pronostic**

À l'inverse, les exceptionnels carcinomes sécrétants juvéniles et carcinomes adénoïdes kystiques qui sont des tumeurs TN de bas grade et peu proliférantes sont d'excellent pronostic [34-36]. Une majorité de

carcinomes apocrines a une évolution excellente, cependant le pronostic reste incertain et très variable [37].

Les carcinomes médullaires, bien qu'ayant un phénotype TN et IHC BL avec une prolifération élevée, ont un pronostic paradoxalement bon (haute chimiosensibilité et radiosensibilité) avec une survie à 10 ans proche de 95 %.

#### **III.1.4. Pronostic en fonction de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante (CNA)**

La réponse histologique complète (pCR) est au mieux définie par l'absence de maladie infiltrante résiduelle dans le sein et les ganglions axillaires (ypT0/is ypN0).

Les tumeurs TN sont hautement chimiosensibles avec des taux de pCR après CNA qui varient de 20 % (anthracyclines seules) à 34 % (anthracyclines et taxanes) [50-52].

L'obtention d'une pCR est un des plus puissants facteurs pronostiques dans les cancers TN à la fois par rapport à la survie sans récurrence (HR = 6,02 ; IC 95 % : 3,92-9,25 ; p < 0,001) et à la survie globale (HR = 12,41 ; IC 95 % : 5,82-26,49 ; p < 0,001). Il s'agit pour les tumeurs TN d'un puissant marqueur intermédiaire de survie (*surrogate marker*) [50, 52-54].

Masuda *et al.* ont comparé les taux de pCR en fonction des sous-types BL et non-BL définis par IHC. L'ensemble des patientes avait reçu une CNA comprenant 4 cycles de FEC100 suivis de 4 cycles de taxanes (docetaxel ou paclitaxel). Les taux de pCR étaient de 64 % pour les TN de phénotype IHC BL et 23 % pour les non-BL [53]. Glück *et al.* ont rapporté un taux de pCR de 37 % pour les tumeurs TN de phénotype BL défini par une signature génomique (*BluePrint, 80 gene-profile*) [55].

Récemment, suite aux travaux de Lehmann *et al.*, avec la mise en évidence de 6 sous-types transcriptomiques, la chimiosensibilité des tumeurs TN a été affinée. Masuda *et al.* ont montré que le sous-type BL1 était le plus chimiosensible (taux de pCR de 52 %) et les sous-types BL2 et LAR étaient les moins chimiosensibles (pCR = 0 % et 10 %, respectivement). Ces résultats ont été confirmés cette année à l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) par Santonja *et al.* avec un taux de pCR de 60 % pour le type BL1 *versus* 20 % pour le type LAR (re-analyse des résultats de l'étude GEICAM 2006/03 en tenant compte de la classification moléculaire de Lehmann *et al.*).

Le tableau III présente les taux de pCR après CNA selon les différentes définitions IHC et transcriptomiques des tumeurs TN [3, 50, 52-55].

Tableau III - Taux de réponses histologiques complètes (pCR) après chimiothérapie néoadjuvante (CNA) selon les différentes définitions immunohistochimiques et transcriptomiques des tumeurs du sein triples négatives

	Type de CNA	Taux de pCR	Références
<b>Sous-types définis par IHC</b>			
TN	FEC/FAC/AC	20 %	Liedtke <i>et al.</i>
	TFEC/TFAC	28 %	
	Anthracycline/taxane *	34 %	Von Minckwitz <i>et al.</i>
	4 FEC 100 suivis de 4 docétaxel	36 %	Masuda <i>et al.</i>
TN phénotype BL	64 %		
TN phénotype non-BL	23 %		
<b>Sous-types définis par signature génomique</b>			
TN phénotype BL *		37 %	Glück <i>et al.</i>
<b>Sous-types définis selon la classification transcriptomique de Lehmann <i>et al.</i></b>			
Tous les sous-types	Anthracycline et taxane	28 %	Masuda <i>et al.</i>
Basal-like 1 (BL1)		52 %	
Basal-like 2 (BL2)		0	
Immunomodulatory (IM)		30 %	
Mesenchymal-like (M)		31 %	
Mesenchymal stem-like (MSL)		23 %	
Luminal androgen receptor (LAR)		10 %	
Non classé		33 %	

CNA : chimiothérapie néoadjuvante ; pCR : réponse histologique complète définie par l'absence de maladie infiltrante résiduelle dans le sein et les ganglions axillaires (ypT0/is ypN0) ; IHC : immunohistochimie ; TN : triple négatif ; BL : basal-like ; définition des sous-types TN et BL : TN : récepteur aux œstrogènes (RO) < 10 % et récepteur à la progestérone (RP) < 10 % et absence de surexpression ou d'amplification d'HER2 ; TN phénotype IHC BL : TN avec expression de cytotéradine 5/6 ou 14 ou 17) et/ou expression d'EGFR ; F : 5-fluorouracile ; E : épirubicine ; C : cyclophosphamide ; A : adriamycine ; T : taxanes ; \* : après analyse multivariée (types de chimiothérapie) ; # : définie par BluePrint (80 gene-profile)

### III.1.5. Sites métastatiques

Les sites de métastases les plus fréquents sont les métastases viscérales : pulmonaires (40 %) et cérébrales (30 %), alors que les métastases hépatiques (20 %) et osseuses (moins de 10 %) sont moins fréquentes par rapport aux tumeurs non-TN. De plus, il s'agit fréquemment d'atteintes métastatiques multi-viscérales synchrones [2, 50, 56, 57].

Là encore des différences existent en fonction des différents sous-types de tumeurs TN. Kennecke *et al.* ont rapporté les taux d'incidence à 15 ans des différents sites métastatiques en fonction du phénotype IHC BL [49]. Comparées aux tumeurs TN non-BL, les tumeurs TN de phénotype IHC BL présentent une incidence significativement plus

importante de métastases cérébrales (10,9 % *versus* 7,2 %) et pulmonaires (14,7 % *versus* 9,1 %) mais avec significativement moins de métastases hépatiques (9,3 % *versus* 10,7 %). Concernant les métastases osseuses, l'incidence est de 16,6 % et 15,1 %, respectivement, soit deux fois moins importante que pour les tumeurs lumineales B non-HER2 (30,4 %), lumineales B HER2 (30,9 %) et HER2 non lumineales (30,1 %) [49].

### **III.1.6. Pronostic en cas de métastases**

En cas d'évolution métastatique, le pronostic des tumeurs TN de phénotype IHC BL est plus péjoratif que dans les autres sous-groupes (TN non-BL, lumineales A et B, HER2 non lumineales). Kennecke *et al.* ont montré que la médiane de survie chez les patientes ayant des métastases étaient de 0,5 an pour les tumeurs TN de phénotype IHC BL *versus* 0,9 an pour les tumeurs de TN non-BL ( $p < 0,001$ ). La médiane de survie pour les autres groupes était de 2,2 ans pour les tumeurs de phénotype IHC luminal A ; 1,6 ans pour les tumeurs de phénotype IHC luminal B non-HER2 ; 1,3 ans pour les tumeurs de phénotype IHC luminal B HER2 ; et 0,7 an pour les tumeurs de phénotype IHC HER2 non luminal ( $p < 0,0001$ ) [49].

## **III.2. Récidive locale (RL), régionale (RR) et locorégionale (RLR)**

### **III.2.1. RL, RR et RLR après traitement conservateur**

Les taux de récidive locale (RL) après traitement chirurgical conservateur et radiothérapie adjuvante pour un cancer du sein infiltrant sont faibles et estimés à 1 % par an pour les dix premières années. Nguyen *et al.* ont rapporté les taux de RL après traitement chirurgical conservateur et radiothérapie de 793 patientes prises en charge pour un cancer du sein infiltrant unifocal. Avec un suivi médian de 70 mois, le taux de RL à 5 ans était de 1,8 % (IC 95 % : 1-3,1). Pour Jobsen *et al.*, le taux de RL après traitement chirurgical conservateur et radiothérapie de 3 824 patientes était de 9,1 % à 15 ans [58, 59]. Dans la méta-analyse publiée en 2011 par l'EBCTCG (*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*) regroupant 17 essais randomisés et 10 800 patientes, le taux de RLR à 10 ans après chirurgie conservatrice et radiothérapie était de 8 % [60].

La question de savoir si les tumeurs TN ont un risque plus important de RL, de récurrences régionales (RR) en particulier ganglionnaire axillaire et de récurrences locorégionales (RLR) est actuellement sujette à controverse (Tableaux IVa et IVb).

Dans leur étude, Nguyen *et al.* ont comparé les taux de RL en fonction des différents sous-types de tumeurs du sein définis par IHC. Plus de 90 % des patientes avaient reçu un traitement adjuvant systématique. Les taux de RL à 5 ans étaient plus importants pour les tumeurs TN (7,1 % ; IC 95 % : 3-16) comparées aux tumeurs lumineales A (0,8 % ; IC 95 % : 0,3-2,2), et lumineales B (1,5 % ; IC 95 % : 0,2-10). Ce taux était de 8,4 % (IC 95 % : 2,2-30) pour les patientes ayant une surexpression/amplification d'HER2 mais aucune n'avait reçu de trastuzumab. En analyse multivariée, le phénotype TN était un facteur indépendant de RL (HR = 7,1 % ; IC 95 % : 1,6-31 ; p = 0,009) [58]. Des résultats similaires ont été rapportés par Zaky *et al.* avec un taux de RL de 12 % pour les tumeurs TN *versus* 4 % pour les tumeurs non-TN, et par Arvold *et al.* avec un taux de RL à 5 ans de 6,7 % (IC 95 % : 3,6-12,2) pour les tumeurs TN *versus* 0,8 % (IC 95 % : 0,4-1,8) ; 2,3 % (IC 95 % : 0,8-5,9) et 1,1 % (IC 95 % : 0,2-7,4) pour les tumeurs lumineales A, lumineales B non-HER2 et lumineales B HER2, respectivement. En analyse multivariée, le phénotype TN était un facteur indépendant de RL : HR = 1,8 % (IC 95 % : 1,13-2,96) pour Zaky *et al.* et HR = 3,9 % (IC 95 % : 1,7-9 ; p = 0,001) pour Arvold *et al.* [61, 62].

Tableau IVa - Principales études ayant étudié les taux de récidives locales (RL), régionales (RR) ou locorégionales (RLR) après traitement conservateur en fonction des sous-types de tumeurs du sein définies par immunohistochimie

Auteurs	Année de publication	Période d'inclusion	Médiane de suivi (mois)	Nombre de patientes	Sous-types tumoraux définis en IHC		
					Luminal (n)	Non-luminal-HER2+ (n)	TN (n)
Haffty <i>et al.</i>	2006	1980-2003	95	482	365	/	117
Dent <i>et al.</i>	2007	1987-1997	96	1 601	1 421		180
Nguyen <i>et al.</i>	2008	1998-2001	70	793	672	32	89
Millar <i>et al.</i>	2009	/	84	482	417	13	52
Solin <i>et al.</i>	2009	1990-2003	47	519	370	59	90
Voduc <i>et al.</i>	2009-2010	1986-1992	144	1271	943	80	134 BL + 114 non-BL
Zaky <i>et al.</i>	2011	2003-2004	40	193	160		33
Arvold <i>et al.</i>	2011	1997-2006	85	1 434	1 205	55	171
Gangi <i>et al.</i>	2014	2000-2012	60	1 581	1 553	64	234

TN : triple négatif (récepteur aux œstrogènes (RO) < 10 % et récepteur à la progestérone (RP) < 10 % et absence de surexpression ou d'amplification d'HER2) ; IHC : immunohistochimie ; HER2+ : surexpression ou amplification d'HER2 ; BL : *basal-like* défini en IHC (TN avec expression de cytokératine 5/6 ou 14 ou 17 et/ou expression d'EGFR) ; n = nombre

Cependant, plusieurs études plus récentes concluent le contraire [44, 63-67].

Gangi *et al.* ont montré, dans une étude prospective incluant 1 851 patientes ayant eu un traitement conservateur pour un cancer du sein infiltrant entre 2000 et 2012 au *Cedars-Sinai Medical Center* à Los Angeles (équipe d'Armando E Giuliano), que les sous-types de tumeurs du sein définis par IHC n'étaient pas associés au risque de RL et de RR. En analyse multivariée, avec un suivi médian de 60 mois, seule la taille tumorale (c'est-à-dire T3 *versus* T1) était un facteur indépendant de RL à 5 ans (HR = 4,7 ; IC 95 % : 1,6-14,3) [65].

Voduc *et al.* ont étudié les taux de RL et de RR (c'est-à-dire ganglionnaire axillaire, mammaire interne et sus-claviculaire) de 2 985 patientes traitées pour un cancer du sein infiltrant en différenciant les tumeurs TN de phénotype IHC BL (n = 295) et les tumeurs TN non-BL (n = 261). Les autres groupes étaient les tumeurs lumineuses A (n = 1 304), lumineuses B non-HER2 (n = 713), lumineuses B HER2 (n = 185) et HER2-non lumineuses (n = 227). Le suivi médian était de 12 ans. Pour

Tableau IVb - Taux de récurrences locales (RL), régionales (RR) ou locorégionales (RLR) après traitement conservateur en fonction des sous-types de tumeurs du sein définies par immunohistochimie

Auteurs	Récidives locales (RL), régionales (RR) ou locorégionales (RLR) après traitement conservateur							
	TN		Luminal A	Luminal B		HER2+	Analyse multivariée (Cox)	
	IHC basal-like (BL)	IHC non-BL		Non-HER2	HER2+			
Haffly <i>et al.</i>	RL à 5 ans	17 %		17 %		/	/	
	RR à 5 ans	6 %		1 %		/	/	
Dent <i>et al.</i>	RLR	13 %		12 %			TN = ns	
Nguyen <i>et al.</i>	RR à 5 ans	7,1 % (3-16)	0,8 % (0,3-2,2)	1,5 % (0,2-10)		8,4 % (2,2-30)*	TN : HR = 7,1 (1,6-31), p = 0,009	
	RL à 5 ans	9,6 %	1 %	4,3 %		7,7 %	TN = ns	
RL à 10 ans	9,6 %	3,6 %	8,7 %		7,7 %			
RLR à 5 ans	14,8 %	2 %	4,3 %		15,3 %			
RLR à 10 ans	17,3 %	4,8 %	8,6 %		15,3 %			
Solin <i>et al.</i>	RLR à 8 ans	8 %		4 %		/	TN = ns	
Voduc <i>et al.</i>	RL à 10 ans	14 % (7-20)	8 % (3-14)	8 % (5-10)	10 % (6-14)	9 % (0-17)	21 % (11-31)	TNBL et non-BL = ns
	RR à 10 ans	14 % (9-21)	7 % (4-14)	3 % (1-4)	8 % (5-12)	5 % (1-17)	16 % (9-27)*	TN-BL : 2,7 (1,3-5,8), p = 0,009
Zaky <i>et al.</i>	RL	12 %		4 %		/	TN non-BL = ns	
Arvold <i>et al.</i>	RL à 5 ans	6,7 % (3,6-12,2)	0,8 % (0,4-1,8)	2,3 % (0,8-5,9)	1,1 % (0,2-7,4)	10,8 % (4,6-24,4)	TN : HR = 3,9 (1,7-9), p = 0,001	
	RL à 5 ans	7 %		5 %		4 %	TN = ns	
Gangi <i>et al.</i>	RR à 5 ans	2 %		2 %		4 %	TN = ns	
	RR à 5 ans	2 %		2 %		4 %	TN = ns	

TN : triple négatif ; IHC : immunohistochimie ; HER2+ : surexpression ou amplification d'HER2 ; HR : hazard ratio ; ns : non significatif ; \* : pas de trastuzumab  
 Taux de RL ou RR ou RLR en % avec (intervalle de confiance à 95 %)  
 Définition des sous-types TN et BL : TN : récepteur aux œstrogènes (RO) < 10 % et récepteur à la progestérone (RP) < 10 % et absence de surexpression ou d'amplification d'HER2 ; TN phénotype IHC BL : TN avec expression de cytotéradine 5/6 ou 14 ou 17) et/ou expression d'EGFR  
 Pour l'analyse multivariée, ne sont présentés que les résultats concernant les tumeurs TN, TNBL et TN non-BL

le groupe des patientes ayant eu un traitement chirurgical conservateur avec radiothérapie adjuvante ( $n = 1\ 271$ ), les taux de RL à 10 ans étaient de 14 % pour les TN de phénotype IHC BL et de 8 % pour les TN non-BL (ce qui était comparable aux tumeurs luminales A et B avec des taux de RL de 8 % et 9 %, respectivement). En analyse multivariée (modèle de Cox), seul le phénotype HER2-non luminal était un facteur indépendant de RL (HR = 2,7 ; IC 95 % : 1,4-4,9 ;  $p = 0,002$ ). Les tumeurs TN de phénotype IHC BL ( $n = 295$ ) et les tumeurs TN non-BL ( $n = 261$ ) n'étaient pas associées à un risque de RL : HR = 1,2 (IC 95 % : 0,7-2,2) et HR = 0,9 (IC 95 % : 0,4-1,8), respectivement. Les autres facteurs indépendants de RL étaient l'âge jeune ( $p = 0,05$ ) et l'absence de chimiothérapie adjuvante par anthracyclines ( $p = 0,02$ ). Les taux de RR à 10 ans étaient de 14 % pour les TN de phénotype IHC BL et seulement de 7 % pour les TN non-BL (ce qui était comparable aux luminales B avec des taux de 8 %). En analyse multivariée (modèle de Cox), les TN de phénotype IHC BL étaient un facteur indépendant de RR (HR = 2,7 ; IC 95 % : 1,3-5,9 ;  $p = 0,009$ ) mais pas les TN non-BL ( $p = 0,23$ ). Les autres facteurs de RR étaient l'âge inférieur à 40 ans ( $p = 0,035$ ), le nombre de ganglions métastatiques supérieur à 3 (c'est-à-dire pN2-3) ( $p = 0,025$ ) et les tumeurs HER2-non luminales ( $p < 0,001$ ) [64].

Les tableaux IVa et IVb présentent une revue de la littérature des taux de RL, RR et RLR après traitement conservateur en fonction des sous-types de tumeurs du sein définis par IHC [44, 58, 61-67].

**Ces résultats sembleraient confirmer que les tumeurs TN (BL et non-BL) ne sont pas associées à un risque plus élevé de RL après traitement conservateur et radiothérapie adjuvante.**

**Les tumeurs TN non-BL ont les mêmes taux de RL et de RR que les tumeurs luminales.**

**Les tumeurs TN de phénotype BL ont un risque plus important de récidives axillaires.**

### **III.2.2. RL, RR et RLR après mastectomie**

Concernant les taux de RL et RR après mastectomie ( $n = 1\ 714$ ), Voduc *et al.* ont rapporté que le sous-groupe TN de phénotype IHC BL était un facteur indépendant de RL (HR = 1,9 ; IC 95 % : 1,1-3,2 ;  $p = 0,018$ ) et de RR (HR = 4,22 ; IC 95 % : 2,3-7,8 ;  $p < 0,001$ ) mais pas les TN non-BL ( $p = 0,12$  et  $p = 0,4$ , respectivement). Les autres facteurs indépendants étaient : l'âge jeune (RR), tumeur T3 (RL), grade 3 (RL et RR), ganglion axillaire métastatique (RL et RR), absence de chimiothérapie (RL et RR), les sous-groupes luminales B non-HER2 (RL et RR), luminales B HER2 (RL et RR), et HER2-non luminales (RL et RR) [64, 68].

Ainsi, seuls les sous-groupes luminales A et TN non-BL n'étaient pas associés à un risque de RL et RR confirmant l'importance de distinguer les tumeurs TN phénotype IHC BL et non-BL.

**Les tumeurs TN non BL ont les même taux de RL et de RR que les tumeurs lumineales A.**

## IV. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE ACTUELLE

### IV.1. Traitements locorégionaux

#### *IV.1.1. Chirurgie*

Compte tenu de l'ensemble des éléments exposés plus haut, en particulier concernant les taux de RL et de RLR, la prise en charge chirurgicale des tumeurs du sein TN doit être comparable à celle des autres sous-types et obéir aux mêmes règles de chirurgie carcinologique, avec cependant quelques spécificités et remarques.

Compte tenu de la haute chimiosensibilité des tumeurs TN, un traitement néoadjuvant par chimiothérapie (CNA) doit être facilement proposé lorsque le rapport entre la tumeur et le volume du sein peut rendre délicat une chirurgie conservatrice carcinologiquement satisfaisante avec un résultat esthétique correct, et ce d'autant que ces patientes ont une indication de chimiothérapie adjuvante. Ainsi, pour ces tumeurs, l'option du traitement chirurgical premier avec oncoplastie est moins pertinente que pour des tumeurs dont l'indication de chimiothérapie adjuvante n'est pas évidente.

De la même façon, en cas d'envahissement ganglionnaire majeur ou de volumineuse lésion mammaire avec atteinte cutanée ou musculaire, une CNA pourrait permettre une chirurgie moins morbide même si l'indication d'une mastectomie et d'un curage axillaire est posée d'emblée. De plus, dans ce contexte, il est indispensable de réaliser un bilan d'extension (petTDM au 18 FDG ou TDM thoraco-abdominopelvien) car le risque d'atteinte métastatique d'emblée est important. En cas de maladie métastatique d'emblée, le traitement initial doit être une chimiothérapie de première ligne métastatique. Le pronostic des tumeurs TN métastatiques est mauvais et ce d'autant qu'il s'agit d'une tumeur TN de phénotype IHC BL (médiane de survie de 6 mois) et n'est pas lié au contrôle locorégional. En fonction de la réponse au traitement, du type et du nombre de métastases initiales, se



discutera éventuellement une chirurgie mammaire mais ce cas de figure est rare [49].

Le bilan locorégional préthérapeutique ne présente pas de particularité par rapport aux autres sous-groupes de tumeurs. Une évaluation axillaire par échographie, éventuellement complétée par une biopsie ou une cytoponction ganglionnaire en cas de ganglion suspect, doit être systématique.

Les indications de la stadification ganglionnaire axillaire par procédure du ganglion sentinelle (GS) sont identiques aux autres sous-types.

En cas de CNA, une des options séduisantes est de réaliser une procédure du GS avant CNA pour les patientes N0 (clinique et échographique) ou N1 avec une biopsie/cytoponction du ganglion négative. Cette attitude permet de connaître le statut ganglionnaire avant une éventuelle stérilisation du creux axillaire par la chimiothérapie et d'optimiser les indications de radiothérapie adjuvante. Par exemple, si une mastectomie devait être réalisée après CNA, en cas d'absence d'envahissement du GS avant CNA une reconstruction mammaire immédiate pourrait être proposée.

En cas d'envahissement du GS, l'intérêt de réaliser un curage axillaire complémentaire est vivement controversé. Ce n'est pas l'objet ici d'exposer cette controverse. Notons cependant qu'en cas de GS envahis avant CNA, un CA post-CNA n'a probablement aucun intérêt si la CNA a permis une réponse complète.

#### **IV.1.2. Radiothérapie**

Après chirurgie conservatrice, les principes et indications de la radiothérapie adjuvante pour les tumeurs TN sont les mêmes que pour les autres types de cancers du sein. Le schéma standard comprend l'irradiation du sein en totalité à la dose de 50 Gy équivalent, suivie d'une surimpression du lit chirurgical de 10 à 16 Gy, cette dernière ayant surtout un bénéfice pour les patientes de moins de 70 ans [69]. De même, l'irradiation des aires ganglionnaires est systématique en cas d'envahissement axillaire (macrométastase). En revanche, elle est débattue en cas de découverte d'une micrométastase sur le GS sans CA associé mais certaines équipes la recommandent fortement en cas de tumeur TN.

Concernant les traitements par radiothérapie hypofractionnée, Whelan *et al.* ont comparé dans le cadre d'un essai randomisé de non-infériorité de phase 3 (1993-1996, 1 234 patientes) un traitement standard (50 Gy en 25 fractions) et un traitement hypofractionné (42,5 Gy, 16 fractions, 22 jours). Les résultats à 10 ans ne montraient

pas de différence en termes de RL (6,7 % *versus* 6,2 %) sauf pour le groupe des patientes de grade SBR 3 avec un taux de RL plus élevé dans le bras hypofractionné (15,6 % *versus* 4,7 % ;  $p = 0,01$ ) [60]. Compte tenu de la proportion élevée de tumeurs de grade 3 parmi les tumeurs TN et de l'absence d'essai randomisé spécifique aux tumeurs TN, les schémas hypofractionnés ne sont pas aujourd'hui un standard après traitement conservateur du sein pour les tumeurs TN.

Les traitements par radiothérapie partielle et radiothérapie peropératoire sont évalués pour les tumeurs luminales et ne sont pas non plus recommandés pour les tumeurs TN [70].

Après mastectomie, lorsqu'il existe un envahissement ganglionnaire axillaire, la radiothérapie adjuvante (paroi thoracique et des aires ganglionnaires) est indiquée pour tous les sous-types de tumeurs car elle diminue le risque de RLR et la mortalité spécifique [71]. Mais pour Abdulkarim *et al.*, même en l'absence d'atteinte ganglionnaire, cette radiothérapie post-mastectomie pourrait se discuter pour les tumeurs TN T1-2 compte tenu du risque élevé de RLR dans ce sous-groupe [72]. Chen *et al.* suggèrent également que la radiothérapie après mastectomie soit envisagée pour les tumeurs TN dès lors que l'on a deux facteurs ou plus parmi : âge < 50 ans, grade 3, embolies lymphatiques et envahissement ganglionnaire [73].

## IV.2. Traitements adjuvants systémiques

En situation adjuvante et néoadjuvante, le traitement de référence est une association avec des anthracyclines et des taxanes en séquentielle ou en concomitant : 3 à 4 cycles de FEC100 (5-fluorouracile, épirubicine, cyclophosphamide) ou AC60 (adriamycine, cyclophosphamide) suivi de 3 à 4 cycles de docétaxel ou 12 cycles de paclitaxel hebdomadaire [74-77].

Malgré une chimiosensibilité plus importante des tumeurs TN comparées aux tumeurs luminales (taux de pCR 2 à 3 fois plus élevés dans les tumeurs TN *versus* luminales), les taux de survie sans récurrence et de survie globale sont significativement plus faibles [49].

En 1<sup>re</sup> ligne métastatique, le traitement de référence associe du paclitaxel et du bavacizumab [78, 79].

L'optimisation des traitements systémiques est actuellement et depuis ces dix dernières années un challenge.

De nombreux essais ont évalué d'autres agents cytotoxiques, seuls ou en association (sels de platine, capécitabine, gemcitabine...), que ce soit en situation néoadjuvante, adjuvante ou métastatique [75-77].

De même, compte tenu du grand nombre d'altérations moléculaires dont certaines pourraient représenter des cibles thérapeutiques potentielles, un certain nombre de thérapies ciblées ont été évaluées [80, 81] :

- inhibiteur de PARP (iniparib, olaparib, niraparib, veliparib),
- anti-angiogéniques (bevacizumab, sunitinib, sorafénib),
- inhibiteur d'EGFR (cetuximab, erlotinib, panitumumab),
- inhibiteur de Src (dasatanib, bosutinib, saracatinib...),
- anti-androgènes (bicalutamide, acétate d'abiratéron).

**Cependant, les résultats de l'ensemble de ces essais sont décevants. La grande hétérogénéité des tumeurs TN et l'absence de biomarqueurs prédictifs spécifiques de l'efficacité pour chacune des thérapies développées expliquent en grande partie l'impasse dans laquelle nous nous trouvons.**

#### ***IV.2.1. Principales thérapies ciblées évaluées dans les tumeurs TN***

##### *IV.2.1.a. Inhibiteurs de PARP : iniparib, olaparib, niraparib, veliparib*

O'Shaughnessy *et al.* ont rapporté les résultats très prometteurs d'un essai de phase 2 randomisé comparant chez 123 tumeurs TN métastatiques un schéma carboplatine et gemcitabine *versus* carboplatine et gemcitabine et iniparib. Le taux de bénéfice clinique était de 56 % *versus* 34 % dans le bras sans iniparib. De même, la survie sans progression était de 5,9 mois *versus* 3,6 mois et la survie globale de 12,3 mois *versus* 7,7 mois dans le bras sans iniparib. Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés en phase 3 sur un essai randomisé de 519 tumeurs TN en 1<sup>re</sup>, 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> lignes métastatiques (taux de réponse et survie globale non statistiquement différents) [81, 82].

Ces résultats discordants sont une illustration parfaite des difficultés de développer des thérapies ciblées dans un groupe aussi hétérogène que les tumeurs TN. Il est indispensable d'identifier des cibles et surtout des biomarqueurs prédictifs de la réponse. Ainsi, dans la phase 3 citée plus haut, seulement 25 % des tumeurs TN avaient un profil transcriptomique BL (étude post-hoc) et il n'y avait pas d'étude du statut BRCA. Par ailleurs, l'iniparib a une faible activité anti-PARP (inhibiteur non compétitif de la poche NAD =  $\beta$ -nicotinamide adénine dinucléotide de PARP1 et 2) qui ne serait pas son mécanisme d'action principal [83].

L'olaparib est un puissant inhibiteur sélectif de PARP1 et 2. Les résultats des phases 1 et 2 sont encourageants mais uniquement pour les patientes ayant une mutation germinale de BRCA [84-87]. Le niraparib ou encore le veliparib sont également en cours d'évaluation [88-90].

*IV.2.1.b. Anti-angiogéniques : bevacizumab, sunitinib, sorafénib*

L'utilisation de thérapies anti-angiogéniques repose sur le rationnel que les tumeurs TN ont un taux plus élevé de VEGF circulant. André *et al.* ont montré qu'il existait un gain génomique de VEGF-A dans 30 % des cas [91, 92].

Concernant le bevacizumab (anti-VEGF), Miles *et al.* ont montré dans une méta-analyse de 3 essais randomisés (E2100, RIBBON-1, AVADO) en 1<sup>re</sup> ligne métastatique de tumeurs non-HER2 que le bevacizumab, dans la population des tumeurs TN, apportait un bénéfice en survie sans progression (8,1 mois *versus* 5,4 mois ; HR = 0,63 ; IC 95 % : 0,52-0,76) mais pas en survie globale (18,9 mois *versus* 17,5 mois ; HR = 0,96 ; IC 95 % : 0,79-1,16). Les taux de survie à 1 an étaient de 71 % dans le bras chimiothérapie + bevacizumab *versus* 65 % dans le bras chimiothérapie seule [78, 79, 93].

En situation néoadjuvante, le bénéfice du bevacizumab en termes de pCR a été évalué dans deux études par von Minckwitz *et al.* et Bear *et al.*, publiées en même temps dans le *New England Journal of Medicine* avec des résultats opposés, y compris dans le groupe des tumeurs TN [94-96].

En adjuvant, il n'a pas été montré de bénéfice du bevacizumab en association aux anthracyclines et/ou taxanes (étude BEATRICE) en termes de survie sans maladie et de survie globale [97].

Concernant le sunitinib (anti-VEGFR-1 et 2, PDGF-R $\beta$ , cKit, FLT3 et Ret), un essai de phase 2 n'a pas montré de différence en termes de réponse objective, de survie sans progression et de survie globale [98].

Pour le sorafénib (anti-VEGFR-2 et 3, PDGF-R $\beta$ , cKit, FLT3, B-Raf, C-Raf), il n'y a pas d'étude spécifique pour les tumeurs TN.

Actuellement, des études sont en cours afin d'identifier des biomarqueurs prédictifs : COMET, MERiDIAN (taux plasmatique du VEGF-A).

*IV.2.1.c. Inhibiteur de l'EGFR : cetuximab, erlotinib, panitumumab*

Dans une étude de phase 2 randomisée (cisplatine + cetuximab *versus* cisplatine seule) chez 173 tumeurs TN, Baselga *et al.* ont montré un intérêt du cetuximab en termes de survie sans progression (3,7 mois *versus* 1,5 mois,  $p = 0,032$ ) mais pas en termes de réponse objective (20 % *versus* 10 % ( $p = 0,11$ )) et de survie globale (12,9 mois *versus* 9,4 mois,  $p = 0,31$ ) [99]. Il n'y avait pas de sélection des patients selon le statut EGFR, ce qui une fois de plus limite considérablement l'intérêt de cette étude. Là encore il est impératif de pouvoir disposer de biomarqueurs spécifiques de la réponse aux thérapies anti-EGFR. Ils

peuvent être de 3 sortes, surexpression de l'EGFR en immunohistochimie, amplification de l'EGFR en FISH, mutation de l'EGFR, ce qui complique encore les concepts.

D'autres essais de phase 2 ont été publiés avec le cetuximab ou l'erlotinib [100-102].

Dans un essai de phase 2 en néoadjuvant évaluant l'association d'une CNA par 4 cycles de FEC100 suivis de 4 cycles de docétaxel associés au panitumumab (anti-corps anti-EGFR), Nabholz *et al.* ont montré que le taux de pCR était de 46,8 % (IC 95 % : 32,5 %-61,1 %) selon la classification de Chevallier (c'est-à-dire disparition tumorale complète macroscopique et microscopique dans le sein et l'aisselle). Le point important est que les auteurs ont identifié des biomarqueurs permettant de prédire une réponse à cette thérapie ciblée : i) association d'un taux élevé d'EGFR et d'une faible expression de CK 8/18 dans les cellules tumorales d'une part, et ii) d'un taux élevé d'EGFR-1 dans les cellules tumorales et d'une quantité importante de lymphocytes CD8+ dans le micro-environnement tumoral d'autre part. Ainsi, le taux de pCR était de 10 % si la tumeur présentait un faible taux d'EGFR et une forte expression de CK 8/18 *versus* 86 % en cas de taux élevés d'EGFR et d'une faible expression de CK 8/18 ( $p = 0,0002$ ) [103].

Les tumeurs du sein présentant des anomalies du récepteur à l'EGF (EGFR) pourraient bénéficier de thérapies spécifiques, notamment par inhibiteur de tyrosine kinase. Cependant, par analogie avec d'autres cancers en particulier bronchiques, des études complémentaires doivent être réalisées en sélectionnant les tumeurs qui pourraient bénéficier de ces traitements. En effet, si une surexpression d'EGFR est rapportée comme fréquente dans les cancers du sein TN et encore plus fréquente dans les cancers BL, il existe plusieurs techniques de détection de l'EGFR mesurant des éléments différents : la protéine est mise en évidence par IHC, les copies de gènes (amplification) par technique d'hybridation *in situ* et les mutations par PCR. Ainsi, une surexpression de la protéine EGFR est retrouvée en IHC dans 30 à 52 % des tumeurs TN et dans près de 70 % des tumeurs BL ; une amplification en FISH a été détectée dans 16 % des tumeurs TN ; quant aux mutations du gène de l'EGFR, elles sont nombreuses : mutations des exons 18 à 21 avec différents types de délétion (exon 19), d'inversion (exon 19) ou encore de substitution (exon 21). De plus, Teng *et al.* ont montré qu'il n'y avait pas de lien entre la présence de mutation et l'expression de la protéine l'EGFR [104].

Le développement des thérapies anti-EGFR dans les tumeurs TN suppose donc l'identification de biomarqueurs spécifiques de réponse à ces thérapies [99-102, 104-108].

#### IV.2.1.d. Anti-androgène : bicalutamide, acétate d'abiratérone

L'identification des tumeurs qui pourraient bénéficier des traitements anti-androgènes est difficile car il existe une grande hétérogénéité dans la définition de tumeurs RA-positif. Les tumeurs moléculaires apocrines (8 à 24 % des cancers du sein en analyse génomique) sont définies par l'absence d'expression des RO, l'expression des RA et l'expression des gènes luminaux et basaux. Elles correspondraient au sous-type LAR de la classification de Lehmann *et al.* qui ne représente qu'environ 10 % des tumeurs TN. Cependant, en IHC, 8 à 50 % des tumeurs TN expriment les RA [30, 109].

Dans une phase 2 évaluant le bicalutamide chez 26 patientes RO-/RP-/RA+, Gucalp *et al.* ont rapporté 19 % de bénéfice clinique [110-112].

Actuellement, un essai de phase 2 est en cours (CADUSEIM, promotion Unicancer), évaluant l'efficacité de l'acétate d'abiratérone associé à de la prednisone sur l'activité anti-tumorale chez des patientes ayant un cancer du sein non-HER2 de sous-type moléculaire apocrine. Le sous-type apocrine est défini par IHC (RO < 10 %, RP < 10 %, absence de surexpression/amplification d'HER2 et RA > 10 %) avec toutes les limites que cela suppose.

## CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Dans ce contexte, les travaux de Lehmann *et al.*, avec la mise en évidence de 6 sous-types transcriptomiques dont certains pourraient être particulièrement sensibles à différentes modulations thérapeutiques ciblées, pourraient permettre une avancée significative dans l'optimisation des traitements systémiques de ces tumeurs.

Le tableau II, inspiré d'Abramson *et al.*, synthétise pour chaque sous-type les différents gènes et voies impliqués (*gene ontology*) ainsi que les molécules ou thérapies ciblées potentiellement pertinentes [31].

Cependant, il n'existe pas actuellement de définition IHC de cette classification. Un des challenges à court terme sera d'obtenir une classification IHC de la classification transcriptomique de Lehmann *et al.* L'autre enjeu majeur est de pouvoir identifier des biomarqueurs de l'efficacité des différentes thérapies ciblées.

## Bibliographie

- [1] Millikan RC, Newman B, Tse CK, Moorman PG, Conway K, Dressler LG, Smith LV, Labbok MH, Geradts J, Bensen JT, Jackson S, Nyante S, Livasy C, Carey L, Earp HS, Perou CM. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:123-139.
- [2] Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1938-1948.
- [3] Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, Pietenpol JA. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011;121:2750-2767.
- [4] Ray M, Polite BN. Triple-negative breast cancers. a view from 10,000 feet. *Cancer J Sudbury Mass* 2010;16:17-22.
- [5] Carey L, Winer E, Viale G, Cameron D, Gianni L. Triple-negative breast cancer: disease entity or title of convenience? *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:683-692.
- [6] Fadare O, Tavassoli FA. Clinical and pathologic aspects of basal-like breast cancers. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5:149-159.
- [7] Turner NC, Reis-Filho JS. Tackling the diversity of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2013;19:6380-6388.
- [8] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Borresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-752.
- [9] Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron JS, He X, Qaish BF, Livasy C, Carey LA, Reynolds E, Dressler L, Nobel A, Parker J, Ewend MG, Sawyer LR, Wu J, Liu Y, Nanda R, Tretiakova M, Ruiz Orrico A, Dreher D, Palazzo JP, Perreard L, Nelson E, Mone M, Hansen H, Mullins M, Quackenbush JF, Ellis MJ, Olopade OI, Bernard PS *et al.* The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 2006;7:96.
- [10] Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, Deng S, Johnsen H, Pesich R, Geisler S, Demeter J, Perou CM, Lønning PE, Brown PO, Borresen-Dale AL, Botstein D. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8418-8423.
- [11] Sotiriou C, Neo S-Y, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, Martiat P, Fox SB, Harris AL, Liu ET. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:10393-10398.
- [12] Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, Harris A, Fox S, Smeds J, Nordgren H, Farmer P, Praz V, Haibe-Kains B, Desmedt C, Larsimont D, Cardoso F, Peterse H, Nuyten D, Buyse M, Van de Vijver MJ, Bergh J, Piccart M, Delorenzi M. Gene expression profiling in breast cancer. understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:262-272.
- [13] Sotiriou C, Desmedt C. Gene expression profiling in breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* 2006;17(10):x259-262.
- [14] Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, Leung S, Voduc D, Vickery T, Davies S, Fauron C, He X, Hu Z, Quackenbush JF, Stijleman IJ, Palazzo J, Marron JS, Nobel AB, Mardis E, Nielsen TO, Ellis MJ, Perou CM, Bernard PS. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009;27:1160-1167.
- [15] Prat A, Parker JS, Karginova O, Fan C, Livasy C, Herschkowitz JI, He X, Perou CM. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res BCR* 2010;12:R68.
- [16] Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol* 2011;5:5-23.
- [17] Perou CM. Molecular stratification of triple-negative breast cancers. *The Oncologist* 2011;16(1):61-70.
- [18] Vincent-Salomon A. Triple-negative breast cancer. *Rev Prat* 2013;63:1391-1392.
- [19] Vincent-Salomon A, Macgrogan G, Charaffe-Jauffret E, Jacquemier J, Arnould L. Identification of basal-like carcinomas in clinical

- practice. "Triple zero/BRCAl-like" carcinomas. *Bull Cancer (Paris)* 2010;97:357-363.
- [20] Gloyeske NC, Dabbs DJ, Bhargava R. Low ER+ breast cancer. Is this a distinct group? *Am J Clin Pathol* 2014;141:697-701.
- [21] Raghav KPS, Hernandez-Aya LF, Lei X, Chavez-Macgregor M, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, Sahin A, Do K-A, Hortobagyi GN, Gonzalez-Angulo AM. Impact of low estrogen/ progesterone receptor expression on survival outcomes in breast cancers previously classified as triple negative breast cancers. *Cancer* 2012;118:1498-1506.
- [22] Rakha EA, Tan DSP, Foulkes WD, Ellis IO, Tutt A, Nielsen TO, Reis-Filho JS. Are triple-negative tumours and basal-like breast cancer synonymous? *Breast Cancer Res BCR* 2007;9:404; author reply 405.
- [23] Weigelt B, Reis-Filho JS. Molecular profiling currently offers no more than tumour morphology and basic immunohistochemistry. *Breast Cancer Res BCR* 2010;12 Suppl 4:S5.
- [24] Prat A, Adamo B, Cheang MCU, Anders CK, Carey LA, Perou CM. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer. *The Oncologist* 2013;18:123-133.
- [25] Guiu S, Michiels S, André F, Cortes J, Denkert C, Di Leo A, Hennessy BT, Sorlie T, Sotiriou C, Turner N, Van de Vijver M, Viale G, Loi S, Reis-Filho JS. Molecular subclasses of breast cancer. How do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* 2012;23:2997-3006.
- [26] Bertucci F, Finetti P, Cervera N, Birnbaum D. Prognostic classification of breast cancer and gene expression profiling. *Médecine Sci MS* 2008;24:599-606.
- [27] Wittliff JL. Steroid-hormone receptors in breast cancer. *Cancer* 1984;53(3):630-643.
- [28] Osborne CK, Yochmowitz MG, Knight WA, McGuire WL. The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. *Cancer* 1980;46(12):2884-2888.
- [29] Nielsen PF, Halstead MD. The evolution of CellML. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf* 2004;7:5411-5414.
- [30] Safarpour D, Pakneshan S, Tavassoli FA. Androgen receptor (AR) expression in 400 breast carcinomas. Is routine AR assessment justified? *Am J Cancer Res* 2014;4:353-368.
- [31] Abramson VG, Lehmann BD, Ballinger TJ, Pietenpol JA. Subtyping of triple-negative breast cancer. Implications for therapy. *Cancer* 2014 Jul 16 (sous presse).
- [32] Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT, Perou CM. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol Off J US Can Acad Pathol Inc* 2006; 19:264-271.
- [33] Jung SY, Rosenzweig M, Sereika SM, Linkov F, Brusky A, Weissfeld JL. Factors associated with mortality after breast cancer metastasis. *Cancer Causes Control CCC* 2012;23: 103-112.
- [34] Laé M, Fréneaux P, Sastre-Garau X, Chouchane O, Sigal-Zafrani B, Vincent-Salomon A. Secretory breast carcinomas with ETV6-NTRK3 fusion gene belong to the basal-like carcinoma spectrum. *Mod Pathol Off J US Can Acad Pathol Inc* 2009;22:291-298.
- [35] Azoulay S, Laé M, Fréneaux P, Merle S, Al Ghuzlan A, Chnecker C, Rosty C, Klijanienko J, Sigal-Zafrani B, Salmon R, Fourquet A, Sastre-Garau X, Vincent-Salomon A. KIT is highly expressed in adenoid cystic carcinoma of the breast, a basal-like carcinoma associated with a favorable outcome. *Mod Pathol Off J US Can Acad Pathol Inc* 2005;18:1623-1631.
- [36] Persson M, Andrén Y, Moskaluk CA, Frierson HF, Cooke SL, Futreal PA, Kling T, Nelander S, Nordkvist A, Persson F, Stenman G. Clinically significant copy number alterations and complex rearrangements of MYB and NFIB in head and neck adenoid cystic carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2012;51:805-817.
- [37] Farmer P, Bonnefoi H, Becette V, Tubiana-Hulin M, Fumoleau P, Larsimont D, Macgrogan G, Bergh J, Cameron D, Goldstein D, Duss S, Nicoulaz A-L, Brisken C, Fiche M, Delorenzi M, Iggo R. Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis. *Oncogene* 2005;24:4660-4671.
- [38] Qu Q, Mao Y, Fei X, Shen K. The impact of androgen receptor expression on breast cancer survival: a retrospective study and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e82650.
- [39] Richardson AL, Wang ZC, De Nicolo A, Lu X, Brown M, Miron A, Liao X, Iglehart JD, Livingston DM, Ganesan S. X chromosomal abnormalities in basal-like human breast cancer. *Cancer Cell* 2006;9:121-132.



- [40] Vincent-Salomon A, Ganem-Elbaz C, Manié E, Raynal V, Sastre-Garau X, Stoppa-Lyonnet D, Stern M-H, Heard E. X inactive-specific transcript RNA coating and genetic instability of the X chromosome in BRCA1 breast tumors. *Cancer Res* 2007;67:5134-5140.
- [41] Manié E, Vincent-Salomon A, Lehmann-Che J, Pierron G, Turpin E, Warcoï M, Gruel N, Lebigot I, Sastre-Garau X, Lidereau R, Remenieras A, Feunteun J, Delattre O, de Thé H, Stoppa-Lyonnet D, Stern M-H. High frequency of TP53 mutation in BRCA1 and sporadic basal-like carcinomas but not in BRCA1 luminal breast tumors. *Cancer Res* 2009;69:663-671.
- [42] Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype. A population-based study from the California cancer Registry. *Cancer* 2007;109:1721-1728.
- [43] Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, Karaca G, Troester MA, Tse CK, Edmiston S, Deming SL, Gerads J, Cheang MCU, Nielsen TO, Moorman PG, Earp HS, Millikan RC. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA J Am Med Assoc* 2006;295:2492-2502.
- [44] 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 Off J Am Assoc Cancer Res* 2007;13(15 Pt 1):4429-4434.
- [45] Tischkowitz M, Brunet JS, Bégin LR, Huntsman DG, Cheang MCU, Akslen LA, Nielsen TO, Foulkes WD. Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer. *BMC Cancer* 2007;7:134.
- [46] Nofech-Mozes S, Trudeau M, Kahn HK, Dent R, Rawlinson E, Sun P, Narod SA, Hanna WM. Patterns of recurrence in the basal and non-basal subtypes of triple-negative breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2009;118:131-137.
- [47] Esserman LJ, Moore DH, Tsing PJ, Chu PW, Yau C, Ozanne E, Chung RE, Tandon VJ, Park JW, Baehner FL, Kreps S, Tutt ANJ, Gillett CE, Benz CC. Biological markers determine both the risk and the timing of recurrence in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;129:607-616.
- [48] Cheang MCU, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, Perou CM, Nielsen TO. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2008;14:1368-1376.
- [49] Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, Nielsen TO, Gelmon K. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2010;28:3271-3277.
- [50] Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, Symmans WF, Gonzalez-Angulo AM, Hennessy B, Green M, Cristofanilli M, Hortobagyi GN, Pusztai L. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008;26:1275-1281.
- [51] Von Minckwitz G, Untch M, Nüesch E, Loibl S, Kaufmann M, Kümmel S, Fasching PA, Eiermann W, Blohmer JU, Costa SD, Mehta K, Hilfrich J, Jackisch C, Gerber B, du Bois A, Huober J, Hanusch C, Konecny G, Fett W, Stücker E, Harbeck N, Müller V, Jüni P. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes. pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* 2011;125:145-156.
- [52] Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, Gerber B, Eiermann W, Hilfrich J, Huober J, Jackisch C, Kaufmann M, Konecny GE, Denkert C, Nekljudova V, Mehta K, Loibl S. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2012;30:1796-1804.
- [53] Masuda H, Masuda N, Kodama Y, Ogawa M, Karita M, Yamamura J, Tsukuda K, Doihara H, Miyoshi S, Mano M, Nakamori S, Tsujinaka T. Predictive factors for the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy and prognosis in triple-negative breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;67:911-917.
- [54] Masuda H, Baggerly KA, Wang Y, Zhang Y, Gonzalez-Angulo AM, Meric-Bernstam F, Valero V, Lehmann BD, Pietenpol JA, Hortobagyi GN, Symmans WF, Ueno NT. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among

7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res 2013;19:5533-5540.

[55] Glück S, de Snoo F, Peeters J, Stork-Sloots L, Somlo G. Molecular subtyping of early-stage breast cancer identifies a group of patients who do not benefit from neoadjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res Treat 2013;139:759-767.

[56] Tsuda H, Takarabe T, Akashi-Tanaka S, Fukutomi T, Nanasawa T, Watanabe T. Evaluation of histopathological criteria for identifying node-negative breast cancer with high risk of early recurrence in the NSAS-BC protocol study. Breast Cancer Tokyo Jpn 2000;7:201-209.

[57] Dent R, Hanna WM, Trudeau M, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Time to disease recurrence in basal-type breast cancers. Effects of tumor size and lymph node status. Cancer 2009;115:4917-4923.

[58] Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, Niemierko A, Abi Raad RF, Boon WL, Bellon JR, Wong JS, Smith BL, Harris JR. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2008;26:2373-2378.

[59] Jobsen J, van der Palen J, Riemersma S, Heijmans H, Ong F, Struikmans H. Pattern of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;89:1006-1014.

[60] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R. 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 2011;378:1707-1716.

[61] Zaky SS, Lund M, May KA, Godette KD, Beitler JJ, Holmes LR, O'Regan RM, Yu ES, Yu DS, Landry JC. The negative effect of triple-negative breast cancer on outcome after breast-conserving therapy. Ann Surg Oncol 2011;18:2858-2865.

[62] Arvold ND, Taghian AG, Niemierko A, Abi Raad RF, Sreedhara M, Nguyen PL, Bellon JR, Wong JS, Smith BL, Harris JR. Age, breast cancer subtype approximation, and local

recurrence after breast-conserving therapy. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2011;29:3885-3891.

[63] Haffty BG, Yang Q, Reiss M, Kearney T, Higgins SA, Weidhaas J, Harris L, Hait W, Toppmeyer D. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2006;24:5652-5657.

[64] 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 2010;28:1684-1691.

[65] Gangi A, Chung A, Mirocha J, Liou DZ, Leong T, Giuliano AE. Breast-conserving therapy for triple-negative breast cancer. JAMA Surg 2014;149:252-258.

[66] Millar EKA, Graham PH, O'Toole SA, McNeil CM, Browne L, Morey AL, Eggleton S, Beretov J, Theoharous C, Capp A, Nasser E, Kearsley JH, Delaney G, Papadatos G, Fox C, Sutherland RL. Prediction of local recurrence, distant metastases, and death after breast-conserving therapy in early-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2009;27:4701-4708.

[67] Solin LJ, Hwang W-T, Vapiwala N. Outcome after breast conservation treatment with radiation for women with triple-negative early-stage invasive breast carcinoma. Clin Breast Cancer 2009;9:96-100.

[68] Panoff JE, Hurley J, Takita C, Reis IM, Zhao W, Sujoy V, Gomez CR, Jorda M, Koniaris L, Wright JL. Risk of locoregional recurrence by receptor status in breast cancer patients receiving modern systemic therapy and post-mastectomy radiation. Breast Cancer Res Treat 2011;128:899-906.

[69] Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad WJ, Oei SB, Wárlám-Rodenhuis CC, Pierart M, Collette L. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer. 10-year results of the randomized boost *versus* no boost EORTC 22881-10882 trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2007;25:3259-3265.

[70] Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, Alvarado M, Flyger HL, Massarut S, Eiermann W, Keshthgar M, Dewar J,

Kraus-Tiefenbacher U, Sitterlin M, Esserman L, Holtveg HMR, Roncadin M, Pigorsch S, Metaxas M, Falzon M, Matthews A, Corica T, Williams NR, Baum M. Targeted intraoperative radiotherapy *versus* whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial). An international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:91-102.

[71] EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, Gray R, Mannu G, Peto R, Whelan T, Wang Y, Wang Z, Darby S. 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* 2014;383:2127-2135.

[72] Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J, Deschènes 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 Off J Am Soc Clin Oncol* 2011;29:2852-2858.

[73] Chen X, Yu X, Chen J, Zhang Z, Tuan J, Shao Z, Guo X, Feng Y. Analysis in early stage triple-negative breast cancer treated with mastectomy without adjuvant radiotherapy. Patterns of failure and prognostic factors. *Cancer* 2013;119:2366-2374.

[74] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Taylor C, Wang YC, Bergh J, Di Leo A, Albain K, Swain S, Piccart M, Pritchard K. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer. Meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379:432-444.

[75] Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn H-J, Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer. Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* 2013;24:2206-2223.

[76] Yadav BS, Sharma SC, Chanana P, Jhamb S. Systemic treatment strategies for triple-negative breast cancer. *World J Clin Oncol* 2014;5:125-133.

[77] Verma S, Provencher L, Dent R. Emerging trends in the treatment of triple-negative breast cancer in Canada. A survey. *Curr Oncol Tor Ont* 2011;18:180-190.

[78] Miles DW, Diéras V, Cortés J, Duenne AA, Yi J, O'Shaughnessy J. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer. Pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* 2013;24:2773-2780.

[79] Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, Perez EA, Yardley DA, Chan SYT, Zhou X, Phan S-C, O'Shaughnessy J. RIBBON-1. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2011;29:1252-1260.

[80] Metzger-Filho O, Tutt A, de Azambuja E, Saini KS, Viale G, Loi S, Bradbury I, Bliss JM, Azim HA, Ellis P, Di Leo A, Baselga J, Sotiriou C, Piccart-Gebhart M. Dissecting the heterogeneity of triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2012;30:1879-1887.

[81] Clark O, Botrel TEA, Paladini L, Ferreira MBA. Targeted therapy in triple-negative metastatic breast cancer. a systematic review and meta-analysis. *Core Evid* 2014;9:1-11.

[82] O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE, Yoffe M, Patt D, Rocha C, Koo IC, Sherman BM, Bradley C. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011;364:205-214.

[83] Liu X, Shi Y, Maag DX, Palma JP, Patterson MJ, Ellis PA, Surber BW, Ready DB, Soni NB, Lador US, Xu AJ, Iyer R, Harlan JE, Solomon LR, Donawho CK, Penning TD, Johnson EF, Shoemaker AR. Iniparib nonselectively modifies cysteine-containing proteins in tumor cells and is not a bona fide PARP inhibitor. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2012;18:510-523.

[84] Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, Mortimer P, Swaisland H, Lau A, O'Connor MJ, Ashworth A, Carmichael J, Kaye SB, Schellens JHM, de Bono JS. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009;361:123-134.

- [85] Tutt A, Robson M, Garber JE, Domchek SM, Audeh MW, Weitzel JN, Friedlander M, Arun B, Loman N, Schmutzler RK, Wardley A, Mitchell G, Earl H, Wickens M, Carmichael J. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer. A proof-of-concept trial. *Lancet* 2010;376:235-244.
- [86] Rajan A, Carter CA, Kelly RJ, Gutierrez M, Kummar S, Szabo E, Yancey MA, Ji J, Mannargudi B, Woo S, Spencer S, Figg WD, Giaccone G. A phase I combination study of olaparib with cisplatin and gemcitabine in adults with solid tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2012;18:2344-2351.
- [87] Dent RA, Lindeman GJ, Clemons M, Wildiers H, Chan A, McCarthy NJ, Singer CF, Lowe ES, Watkins CL, Carmichael J. Phase I trial of the oral PARP inhibitor olaparib in combination with paclitaxel for first- or second-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res BCR* 2013;15:R88.
- [88] Sandhu SK, Schelhan WR, Wilding G, Moreno V, Baird RD, Miranda S, Hylands L, Riisnaes R, Forster M, Omlin A, Kreischer N, Thway K, Gevensleben H, Sun L, Loughney J, Chatterjee M, Toniatti C, Carpenter CL, Iannone R, Kaye SB, de Bono JS, Wenham RM. The poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase I dose-escalation trial. *Lancet Oncol* 2013;14:882-892.
- [89] Ibrahim YH, Garcia-García C, Serra V, He L, Torres-Lockhart K, Prat A, Anton P, Cozar P, Guzmán M, Grueso J, Rodríguez O, Calvo MT, Aura C, Diez O, Rubio IT, Pérez J, Rodón J, Cortés J, Ellisen LW, Scaltriti M, Baselga J. PI3K inhibition impairs BRCA1/2 expression and sensitizes BRCA-proficient triple-negative breast cancer to PARP inhibition. *Cancer Discov* 2012;2:1036-1047.
- [90] Juvekar A, Burga LN, Hu H, Lunsford EP, Ibrahim YH, Balmaña J, Rajendran A, Papa A, Spencer K, Lyssiotis CA, Nardella C, Pandolfi PP, Baselga J, Scully R, Asara JM, Cantley LC, Wulf GM. Combining a PI3K inhibitor with a PARP inhibitor provides an effective therapy for BRCA1-related breast cancer. *Cancer Discov* 2012;2:1048-1063.
- [91] Linderholm BK, Hellborg H, Johansson U, Elmberger G, Skoog L, Lehtö J, Lewensohn R. Significantly higher levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and shorter survival times for patients with primary operable triple-negative breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* 2009;20:1639-1646.
- [92] Andre F, Job B, Dessen P, Tordai A, Michiels S, Liedtke C, Richon C, Yan K, Wang B, Vassal G, Delaloge S, Hortobagyi GN, Symmans WF, Lazar V, Pusztai L. Molecular characterization of breast cancer with high-resolution oligonucleotide comparative genomic hybridization array. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2009;15:441-451.
- [93] Brufsky A, Valero V, Tiangco B, Dakhlil S, Brize A, Rugo HS, Rivera R, Duenne A, Bousfoul N, Yardley DA. Second-line bevacizumab-containing therapy in patients with triple-negative breast cancer. Subgroup analysis of the RIBBON-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:1067-1075.
- [94] Von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezaei M, Fasching PA, Tesch H, Eggemann H, Schrader I, Kittel K, Hanusch C, Kreienberg R, Solbach C, Gerber B, Jackisch C, Kunz G, Blohmer J-U, Huober J, Hauschild M, Fehm T, Müller BM, Denkert C, Loibl S, Nekjudova V, Untch M, German Breast Group, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie-Breast Study Groups. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:299-309.
- [95] Bear HD, Tang G, Rastogi P, Geyer CE, Robidoux A, Atkins JN, Baez-Diaz L, Brufsky AM, Mehta RS, Fehrenbacher L, Young JA, Senecal FM, Gaur R, Margolese RG, Adams PT, Gross HM, Costantino JP, Swain SM, Mamounas EP, Wolmark N. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:310-320.
- [96] Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolane SM, Kuzma CS, Pluard TJ, Somlo G, Port ER, Golshan M, Bellon JR, Collyar D, Hahn OM, Carey LA, Hudis CA, Winer EP. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer. *CALGB 40603 (Alliance)*. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2014 Aug (sous presse).
- [97] Cameron D, Brown J, Dent R, Jackisch C,

- Mackey J, Pivrot X, Steger GG, Suter TM, Toi M, Parmar M, Laeufle R, Im Y-H, Romieu G, Harvey V, Lipatov O, Pienkowski T, Cottu P, Chan A, Im S-A, Hall PS, Bubuteishvili-Pacaud L, Henschel V, Deurloo RJ, Pallaud C, Bell R. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE). Primary results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:933-942.
- [98] Curigliano G, Pivrot X, Cortés J, Elias A, Cesari R, Khosravan R, Collier M, Huang X, Cataruozolo PE, Kern KA, Goldhirsch A. Randomized phase II study of sunitinib *versus* standard of care for patients with previously treated advanced triple-negative breast cancer. *Breast Edinb Scotl* 2013;22:650-656.
- [99] Baselga J, Gómez P, Greil R, Braga S, Climent MA, Wardley AM, Kaufman B, Stemmer SM, Pêgo A, Chan A, Goeminne JC, Graas MP, Kennedy MJ, Ciruelos Gil EM, Schneeweiss A, Zubel A, Groos J, Melezinková H, Awada A. Randomized phase II study of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab with cisplatin *versus* cisplatin alone in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2013;31:2586-2592.
- [100] Carey LA, Rugo HS, Marcom PK, Mayer EL, Esteva FJ, Ma CX, Liu MC, Stormiolo AM, Rimawi MF, Forero-Torres A, Wolff AC, Hobbday TJ, Ivanova A, Chiu W-K, Ferraro M, Burrows E, Bernard PS, Hoadley KA, Perou CM, Winer EP. TBCRC 001. Randomized phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in stage IV triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2012;30:2615-2623.
- [101] Kim YJ, Choi J-S, Seo J, Song J-Y, Lee SE, Kwon MJ, Kwon MJ, Kundu J, Jung K, Oh E, Shin YK, Choi YL. MET is a potential target for use in combination therapy with EGFR inhibition in triple-negative/basal-like breast cancer. *Int J Cancer J Int Cancer* 2014;134:2424-2436.
- [102] Brand TM, Iida M, Dunn EF, Luthar N, Kostopoulos KT, Corrigan KL, Wlekinski MJ, Yang D, Wisinski KB, Salgia R, Wheeler DL. Nuclear epidermal growth factor receptor is a functional molecular target in triple-negative breast cancer. *Mol Cancer Ther* 2014;13:1356-1368.
- [103] Nabholz JM, Abrial C, Mouret-Reynier MA, Dauplat MM, Weber B, Gligorov J, Forest AM, Tredan O, Vanlemmens L, Petit T, Guiu S, Van Praagh I, Jouannaud C, Dubray-Longeras P, Tubiana-Mathieu N, Benmamar KE, Kullab S, Bahadoor MRK, Radosevic-Robin N, Kwiatkowski F, Desrichard A, Cayre A, Uhrhammer N, Chalabi N, Chollet P, Penault-Llorca F. Multicentric neoadjuvant phase II study of panitumumab combined with an anthracycline/taxane-based chemotherapy in operable triple-negative breast cancer. Identification of biologically defined signatures predicting treatment impact. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* 2014;25:1570-1577.
- [104] Teng YHF, Tan WJ, Thike AA, Cheok PY, Tse GMK, Wong NS, Yip GWC, Bay BH, Tan PH. Mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene in triple negative breast cancer. Possible implications for targeted therapy. *Breast Cancer Res BCR* 2011;13:R35.
- [105] Liu D, He J, Yuan Z, Wang S, Peng R, Shi Y, Teng X, Qin T. EGFR expression correlates with decreased disease-free survival in triple-negative breast cancer. A retrospective analysis based on a tissue microarray. *Med Oncol Northwood Lond Engl* 2012;29:401-405.
- [106] Park HS, Jang MH, Kim EJ, Kim HJ, Lee HJ, Kim YJ, Kim JH, Kang E, Kim SW, Kim IA, Park SY. High EGFR gene copy number predicts poor outcome in triple-negative breast cancer. *Mod Pathol Off J US Can Acad Pathol Inc* 2014 Sep;27(9):1212-22.
- [107] Viale G, Rotmensz N, Maisonneuve P, Bottiglieri L, Montagna E, Luini A, Veronesi P, Intra M, Torrisi R, Cardillo A, Campagnoli E, Goldhirsch A, Colleoni M. Invasive ductal carcinoma of the breast with the "triple-negative" phenotype. Prognostic implications of EGFR immunoreactivity. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116:317-328.
- [108] Pintens S, Neven P, Drijckoningen M, Van Belle V, Moerman P, Christiaens M-R, Smeets A, Wildiers H, Vanden Bempt I. Triple negative breast cancer: a study from the point of view of basal CK5/6 and HER-1. *J Clin Pathol* 2009;62:624-628.
- [109] Shah PD, Gucalp A, Traina TA. The role of the androgen receptor in triple-negative breast cancer. *Womens Health Lond Engl* 2013;9:351-360.
- [110] Gucalp A, Tolane S, Isakoff SJ, Ingle JN, Liu MC, Carey LA, Blackwell K, Rugo H, Nabell L, Forero A, Stearns V, Doane AS, Danso M, Moynahan ME, Momen LF, Gonzalez JM,

Akhtar A, Giri DD, Patil S, Feigin KN, Hudis CA, Traina TA, Translational Breast Cancer Research Consortium (TBCRC 011). Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2013;19:5505-5512.

[111] Lehmann BD, Bauer JA, Schafer JM, Pendleton CS, Tang L, Johnson KC, Chen X, Balko JM, Gómez H, Arteaga CL, Mills GB, Sanders ME, Pietenpol JA. PIK3CA mutations in

androgen receptor-positive triple negative breast cancer confer sensitivity to the combination of PI3K and androgen receptor inhibitors. *Breast Cancer Res BCR* 2014;16:406.

[112] Narayanan R, Ahn S, Cheney MD, Yepuru M, Miller DD, Steiner MS, Dalton JT. Selective Androgen Receptor Modulators (SARMs) Negatively Regulate Triple-Negative Breast Cancer Growth and Epithelial: Mesenchymal Stem Cell Signaling. *PloS One* 2014;9:e103202.