



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Salah BOUBNIDER Constantine 3
Faculté de médecine
Département de médecine

Thèse de Doctorat

En Vue de l'Obtention du Diplôme de Docteur en Sciences Médicales
Intitulée

**EVALUATION MORPHOLOGIQUE
ET IMMUNOHISTOCHIMIQUE DES TILs
(tumor-infiltrating lymphocytes) DANS LES CANCERS DU SEIN**

Présentée par

Dr Gouasmia Adel

Maitre-assistant en anatomie pathologique

Directeur de thèse

Pr BELARBI AYED

Faculté de Médecine de Blida

Pr BEDDAR Leila

Présidente

Université de Constantine

Pr NIBOUCHA Mohammed Lamine

Examineur

Université de Constantine

Pr DEKKOUMI Adel

Examineur

Université de Constantine

Pr OUHIDA Sorya

Examinatrice

Université de Sétif

Soutenue publiquement le 24 - 02 - 2025

Année Universitaire 2024-2025



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Salah BOUBNIDER Constantine 3
Faculté de médecine
Département de médecine

Thèse de Doctorat

En Vue de l'Obtention du Diplôme de Docteur en Sciences Médicales
Intitulée

**EVALUATION MORPHOLOGIQUE
ET IMMUNOHISTOCHIMIQUE DES TILs
(tumor-infiltrating lymphocytes) DANS LES CANCERS DU SEIN**

Présentée par

Dr Gouasmia Adel

Maitre-assistant en anatomie pathologique

Directeur de thèse

Pr BELARBI AYED

Faculté de Médecine de Blida

Pr BEDDAR Leila	Présidente	Université de Constantine
Pr NIBOUCHA Mohammed Lamine	Examinateur	Université de Constantine
Pr DEKKOUMI Adel	Examinateur	Université de Constantine
Pr OUHIDA Sorya	Examinatrice	Université de Sétif

Soutenue publiquement le 24 - 02 - 2025

Année Universitaire 2024-2025

REMERCIEMENTS

Je rends grâce, avant tout, à Dieu tout-puissant pour l'aboutissement de ce travail : c'est lui qui m'a donné la volonté, la santé et la patience durant ces longues années d'études.

J'exprime, tout d'abord, mon profond respect et ma gratitude infinie pour l'ensemble de mes maîtres qui m'ont accompagné durant tout mon cursus scolaire, universitaire et post universitaire. Qu'ils soient remerciés à la hauteur de la noblesse de leur mission.

Je remercie également toute personne ayant apporté de loin ou de près, sa contribution pour la réalisation de ce travail

A notre maitre et directeur de thèse

Professeur BELARBI Ayed

Je vous remercie de m'avoir dirigé durant ce travail. Merci pour votre encadrement, vos directives, le temps que vous m'avez accordé et vos précieux conseils. Vous êtes pour nous un très bon exemple à suivre par vos compétences et surtout vos qualités morales. Votre expérience m'a été d'une inestimable utilité.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A notre maitre et présidente de jury de thèse

Professeur BEDDAR Leila

C'est pour nous un grand honneur que vous présidiez ce jury de thèse. Vous Êtes pour nous un exemple quotidien d'ardeur inépuisable au travail, de clarté et d'élégance dans votre profession. Vous qui n'avez jamais cessé à chaque rencontre, de m'encourager à poursuivre le travail sans relâche. Je vous remercie pour votre soutien sans faille.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre sincère gratitude et de notre profond respect.

*A notre maitre et membre de thèse
Professeur OUMDA Sorya*

Vous nous faites l'honneur de relire et de corriger cette thèse. On est sensible à l'attention que vous portez à ce travail. Je tiens à vous remercier de m'avoir toujours soutenu et motivé pour la réalisation de cette thèse. Votre aptitude intellectuelle, votre compétence professionnelle, ainsi que votre modestie, nous ont bien marqués.

*Veuillez, recevoir l'expression de nos remerciements les plus
sincères.*

*A notre Maitre et membre de Thèse
Professeur NBOUHA Mohammed Lamine*

*Nous sommes très sensibles à votre présence dans ce jury. Nous vous
Exprimons nos remerciements pour l'amabilité et la bienveillance avec lesquelles
vous avez accepté de juger ce travail. Nous tenons à vous remercier pour votre
gentillesse, votre disponibilité, vos conseils et surtout pour votre aide.*

*Laissez-nous vous témoigner toute notre reconnaissance et notre
profond respect.*

A notre Maitre et membre de Thèse

Professeur DEKKOUMI Adel

*Nous sommes très sensibles à votre présence dans ce jury. Nous vous
Exprimons nos remerciements pour l'amabilité et la bienveillance avec lesquelles
vous avez accepté de juger ce travail. Nous tenons à vous remercier pour votre
gentillesse, votre disponibilité, vos conseils et surtout pour votre aide.*

*Laissez-nous vous témoigner toute notre reconnaissance et notre
profond respect.*

DÉDICACES

Je dédie ce travail

. À mon père et ma mère pour leurs amours et leurs sacrifices

*. À ma femme et mes enfants : Mohamed Amine, Ahmed Khalil, Yahia
Zakaria et, Salah Ayoub*

À mes frères et sœurs pour leur soutien indéfectible

À tous ceux qui me sont chers surtout mon ami d'enfance Djeddi ABD elhalim

Table des matières

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	1
LISTE DES ABREVIATIONS	6
LISTE DES ANNEXES	8
1 - INTRODUCTION	9
2 - DONNEES DE LA LITTERATURE	12
1. RAPPEL ANATOMIQUE, HISTOLOGIQUE, EMBRYOLOGIQUE ET PHYSIOLOGIQUE.....	13
2. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN	16
2.1 Epidémiologie du cancer du sein triple négatif (TN)	18
2.1.1 Prévalence :	18
2.1.2 Mortalité :	19
2.1.3 Age :	19
2.1.4 Ethnicité :	19
2.1.5 Parité et allaitement :	20
2.1.6 Obésité :	21
2.1.7 Mutation des gènes BRCA1 ou 2 et cancer du sein TN :	21
3. FACTEURS DE RISQUE ET FACTEURS PROTECTEURS.....	22
4. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE	23
4.1 - Examen clinique	23
4.2 - La classification TNM clinique du cancer du sein (annexe 1)	23
4.3 - Imagerie	23
4.4 - Biopsies à l'aiguille.....	23
4.5 Pièce opératoire mammaire	23
4.5.1 - Examen anatomo-pathologique	23
4.5.2 - La classification histologique de l'OMS 2019 (annexe 2)	26
4.5.3 - La classification histologique PTNM (annexe 3) :	26
4.5.4 - Situation de métastase intramammaire :	26
4.5.5 - Classification moléculaire du cancer du sein :	26
4.5.5.1 Sous-type Luminal A:	30
4.5.5.2 Sous-type Luminal B :	31
4.5.5.3 Sous-type Her2-like ou Her2 enrichi:	32
4.5.5.4 Sous-type basal-like (BL):	33
5. PARTICULARITES DU CANCER DU SEIN TRIPLE NEGATIF (TN).....	34
5.1 Définition du cancer du sein triple négatif :	34
5.2 Le cancer du sein Basal-Like (BL) et cancer TN :	35
5.3 Cancers du sein TN, BL et mutation BRCA1 :	37

5.4	Tumeurs TN sporadiques (BRCA-like ou BRCA-ness):	38
5.5	Hétérogénéité des TN et classification moléculaire des TN :	39
5.5.1	Le Basal-like 1 (BL1):	41
5.5.2	Le Basal-like 2 (BL2):	41
5.5.3	Immuno- modulateur (IM):	41
5.5.4	cellules mesenchymateuse et mesenchymateuse Stem-cell Like (M/ MSL):	42
5.5.5	Luminal androgène (LA) :	42
6.	CARACTERISTIQUES CLINIQUES, RADIOLOGIQUES ET HISTOLOGIQUES DES CANCERS TN :	44
6.1	Aspects cliniques :	44
6.2	Aspects radiologiques :	44
6.2.1	Mammographie:	44
6.2.2	Echographie mammaire :	45
6.2.3	Echographie des aires ganglionnaires :	45
6.2.4	IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) mammaire :	45
6.3	Dépistage des patientes à haut risque :	46
6.4	Bilan d'extension:	46
6.5	Types histologiques :	48
6.5.1	Les Carcinomes non spécifiques (NOS):	48
6.5.2	Les carcinomes métaplasiques :	48
6.5.3	Les carcinomes médullaires (CM) ou les carcinomes invasifs sans type particulier (NOS) avec un motif basal et médullaire (Annexe 2) :	49
6.5.4	Les carcinomes adénoïdes kystiques :	50
6.5.5	Les carcinomes juvéniles sécrétoires :	50
6.5.6	Les carcinomes apocrines:	51
6.6	Évolution et pronostic des TN :	52
7.	CHIMIOThERAPIE NEOADJUVANTE DU CANCER DU SEIN TRIPLE NEGATIF.....	55
7.1	Evaluation clinique et radiologique de la réponse tumorale :	55
7.1.1	Avant le début d'une chimiothérapie néoadjuvante :	55
7.1.2	Au cours du traitement :	56
7.1.3	A la fin du traitement systémique :	57
7.2	Evaluation histologique de la réponse tumorale :	57
7.3	Etude macroscopique :	57
7.3.1	Présence de reliquats tumoraux.....	57
7.3.2	Absence de reliquat :	58
7.4	Etude histopathologique :	58
7.4.1	Présence de reliquats tumoraux:	58
7.4.2	Absence de reliquat :	58
7.4.3	Parenchyme mammaire normal :	58
7.4.4	Réponse histologique des ganglions :	58
7.4.5	Classification de Sataloff:	59
7.4.6	Charge cancéreuse résiduelle (Résiduel Cancer Burden (RCB)) :	60

7.5	Eléments prédictifs et pronostiques après chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein TN.....	61
7.5.1	La réponse histologique complète (PCR):	61
7.5.2	L'infiltrat inflammatoire :	61
8.	LE MICROENVIRONNEMENT IMMUNITAIRE DANS LES CANCERS	63
8.1	Le changement de paradigme :.....	63
8.2	Bases de l'immunité anti-tumorale	64
8.2.1	Élimination :.....	65
8.2.2	Équilibration :.....	65
8.2.3	Échappement :.....	65
8.3	Le microenvironnement immunitaire du cancer du sein triple-négatif	66
8.3.1	Rôle pronostique, rôle prédictif	67
8.3.2	Principaux acteurs immuns	68
8.3.2.1	Populations lymphocytaires du microenvironnement des cancer du sein TN.....	69
8.3.2.2	Populations myéloïdes du microenvironnement des CSTN	69
8.4	Méthodes de caractérisation du microenvironnement (histologique et immunohistochimie)	70
9.	. TRAITEMENT NEO-ADJUVANT :	70
9.1	Évaluation de la réponse après chimiothérapie néo-adjuvante.	70
9.2	La réponse histologique complète dans les cancers du sein triple-négatifs.	72
9.3	Autres facteurs pronostiques histologiques après chimiothérapie néo-adjuvante. ...	73
9.3.1	Facteurs histopathologiques « classiques ».	73
9.3.2	Facteurs immunologiques.	74
3 -	PROBLEMATIQUE	75
4 -	LES OBJECTIFS	78
1.	OBJECTIF PRINCIPAL.....	79
2.	OBJECTIFS SECONDAIRES.....	79
5 -	ETUDE PRATIQUE	80
1.	SCHEMA DE L'ETUDE	81
1.1	Type et lieu de l'étude	81
1.2	Durée de l'étude.....	81
1.3	Population étudiée	81
1.4	La taille de l'échantillon	82
1.5	Critères d'inclusion	83
1.6	Critères de non-inclusion	83
1.7	Critères d'exclusion :.....	83
1.8	Recueil des données	84
1.9	Variables recueillies.	84
2.	METHODES.....	85

2.1	Protocole de l'étude	85
2.1.1	Pour la série rétrospective.....	85
2.1.2	Pour la série prospective	86
2.1.2.1	L'étude macroscopique	86
2.1.2.2	L'étude microscopique.....	88
2.2	Étape technique (annexe 1)	88
2.2.1	L'étude microscopique	88
2.3	L'étude immunohistochimique des sous-types de cellules lymphocytaires (annexe2) 90	
2.3.1	Règles d'interprétation :.....	90
2.3.1.1	Choix des témoins :.....	90
2.4	Méthode de numération des cellules immuno réactives (sous-type lymphocytaire) 91	
3.	L'ANALYSE STATISTIQUE	95
6	- RESULTATS.....	96
1.	REPARTITION SELON LE MODE DE RECRUTEMENT.....	97
2.	REPARTITION SELON L'ANNEE DE RECRUTEMENT	97
3.	REPARTITION SELON L'AGE (ANNEES)	97
4.	REPARTITION SELON L'ETAT MENSTRUEL.....	98
5.	REPARTITION SELON LA LOCALISATION	98
6.	REPARTITION SELON LA TAILLE CLINIQUE (TC) DE LA TUMEUR	99
7.	REPARTITION SELON L'ETAT GANGLIONNAIRE.....	100
8.	REPARTITION SELON LE TYPE HISTOLOGIQUE	101
9.	REPARTITION SELON LA TAILLE TUMORALE RESIDUELLE (Y PT).....	105
10.	REPARTITION SELON L'ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE (Y PN)	106
11.	REPARTITION SELON LE GRADE SBR SUR LA TUMEUR RESIDUELLE.....	107
12.	REPARTITION SELON LA PRESENCE DES EMBOLES TUMORAUX ET DES EFFRACTIONS CAPSULAIRES GANGLIONNAIRES	109
13.	REPARTITION SELON LES CARACTERISTIQUES PRONOSTIQUES	111
13.1	Efficacité clinique	111
13.2	Répartition selon la classification SATALOFF	111
13.3	Récidives	115
13.4	Mortalité	115
13.5	Répartition selon le rapport CD4/CD20	116
13.6	Répartition selon le rapport CD8/CD20.....	116
13.7	Courbe de la survie sans récurrence (SSR)	117
13.8	La Courbe de la survie globale (SG).....	118
14.	CORRELATION ENTRE LA SURVIE GLOBALE (SG). SURVIE SANS RECIDIVES (SSR) ET LES FACTEURS PRONOSTIQUES CLASSIQUES :.....	119
14.1	Les embolies vasculaires :.....	119
14.2	La taille tumorale résiduelle.....	120

14.3	Le grade Scarff Bloom Richardson (SBR):.....	121
15.	CORRELATION ENTRE LES SOUS-TYPES DE TILS (CD3.CD4.CD8.CD20.CD68) ET LES CARACTERISTIQUES CLINICOPATHOLOGIQUES.....	121
15.1	Sous-types lymphocytaires CD3 et CD20.....	121
15.2	Sous-types lymphocytaires CD4 et CD8.....	123
15.3	Sous-type cellulaire CD68 :	125
16.	TAUX D'INFILTRATION ET PRONOSTIQUE DES SOUS-TYPES DE TILS DANS LES CANCERS RESIDUELS DES PATIENTES TN APRES CHIMIOOTHERAPIE NEOADJUVANTE	127
16.1	Survie sans récidives.....	127
16.1.1	sous-type CD3	127
16.1.2	Sous-type CD4	129
16.1.3	Sous-type CD8	130
16.1.4	Sous-type CD20	131
16.1.5	Sous-type CD68	132
16.1.6	Rapport CD4/CD20	133
16.1.7	Rapport CD8/CD20	134
16.2	La survie globale	135
16.2.1	Sous-type CD3 :	135
16.2.2	Sous-type CD4	136
16.2.3	Sous-type CD8 :	137
16.2.4	Sous-type CD20	138
16.2.5	Sous-type CD68	139
16.2.6	Rapport CD4/CD20	140
16.2.7	Rapport CD8/CD20	141
7 -	DISCUSSION	143
8 -	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	158
9 -	BIBLIOGRAPHIE.....	161
10 -	ANNEXES.....	185
11 -	RESUMES	200

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Liste des tableaux

Tableau 1 facteurs de risque du cancer du sein	22
Tableau 2 expression des récepteurs hormonaux en IHC : score d'Allred [39].....	27
Tableau 3 critère de positivité de l'Her2	28
Tableau 4 critère de positivité de l'hybridation de l'Her2.....	29
Tableau 5 Association profil TN, BL et BRCA1[81]	38
Tableau 6 Méthylation du promoteur BRCA1 et cancer du sein [85]	38
Tableau 7 Analyse de profil génomique des sous-types de cancer du sein TN [92]	43
Tableau 8. Classification de Sataloff modifiée [173],[163].....	59
Tableau 9.Répartition selon le mode de recrutement	97
Tableau 10. Répartition selon l'année de recrutement	97
Tableau 11. Répartition des patientes selon l'âge	97
Tableau 12.Répartition de la population de l'étude selon la localisation (sein droit ou gauche)	98
<i>Tableau 14 : Le rapport CD4/CD20</i>	<i>116</i>
<i>Tableau 15 : — le rapport CD8/CD20</i>	<i>116</i>
Tableau 16 : Courbe de la survie sans récurrence.....	117
<i>Tableau 17 : Le taux de survie globale.....</i>	<i>118</i>
Tableau 18 : la survie sans récurrence selon la présence ou l'absence des embolies vasculaires	119
Tableau 19 : Le taux de survie globale selon la taille tumorale résiduelle	120
Tableau 20 : Corrélations entre les sous-types lymphocytaires CD3, CD20 et les caractéristiques clinico-pathologiques	121
Tableau 21 : Corrélations entre les sous-types lymphocytaires CD4, CD8 et les caractéristiques clinico-pathologiques	123
Tableau 22 : Corrélations entre les sous-types lymphocytaires CD68 et les caractéristiques clinico-pathologiques.....	125
Tableau 23 : Le taux de survie sans récurrences pour le CD3	127
Tableau 24 : Le taux de survie sans récurrence pour le CD4.....	129
Tableau 25 : Le taux de survie sans récurrence pour le CD8.....	130
Tableau 26 : Le taux de survie sans récurrence pour le CD20.....	131
Tableau 27 : Le taux de survie sans récurrence pour le CD68.....	132
<i>Tableau 28 : Le taux de survie sans récurrence pour le rapport CD4/CD20.....</i>	<i>133</i>
<i>Tableau 29 : Pour le rapport CD8/CD20</i>	<i>134</i>
Tableau 30 : la survie globale pour le sous-type lymphocytaire CD3.....	135
Tableau 31 : la survie globale pour le sous-type lymphocytaire CD4.....	136
Tableau 32 : la survie globale pour le sous-type lymphocytaire CD8	137
Tableau 33 : la survie globale pour le sous-type lymphocytaire CD20.....	138
Tableau 34 : la survie globale pour le sous-type cellulaire CD68	139
Tableau 35 : la survie globale pour le rapport CD4/CD20	140
Tableau 36 : la survie globale pour le rapport CD8/CD20	141
Tableau 37 : tableau comparatif entre les résultats des différentes séries publiées par rapport au type histologique.....	147
Tableau 38 : Tableaux récapitulatifs de différentes séries sur la corrélation entre les TILS dans les TNBC résiduels et la caractéristique clinique et anatomopathologique	150

Liste des figures

Figure 1 :Anatomie de la glande mammaire.[7]	14
Figure 2 :Structure d'un acini mammaire [10].....	15
Figure 3 : Incidence brute du cancer du sein par tranches d'âge Alger 2020.....	16
Figure 4 : Localisation cancéreuse plus fréquentes chez les femmes	17
Figure 5 : Estimation du nombre de cas prévalant en 2022, pour les femmes, sur une période d'un an [15]	17
Figure 6 : Incidence des déférents cancers ,en Algérie (2022) [16].....	18
Figure 7 :distribution du cancer du sein TN par race [29].....	20
Figure 8 : classification moléculaire du cancer du sein [46].....	26
Figure 9 sensibilité à l'hormonothérapie en fonction du score d'Allred [45].....	28
Figure : 10 : absence d'amplification her2 / Figure :10 : amplification Her2 positive	29
Figure 11 : Profil moléculaire des sous-types du cancer du sein [21]	30
Figure 12 : Profil immuno histochimique du sous type luminal A	31
Figure 13 : Profil immuno histochimique du groupe luminal B.....	32
Figure 14 : Profil immun histochimique du groupe luminal HER2.....	33
Figure 15 Profil immunohistochimique du groupe basal like (BL)[43]	34
Figure 16 Profil immunohistochimique triple négatif (TN) [49].....	35
Figure 17 Profil génomique de cancer du sein. Sous type Basal Like (BL). [51]	37
Figure 18 Profil génomique de cancer du sein .sous-type Claudin -Low[92]	39
Figure 19 Cellules mammaires souches et origine des sous -types de cancer du sein	40
Figure 20 <i>Survie sans rechute et survie globale du sous -type Claudin –Low comparé aux autres sous-types de cancer du sein</i> [93].....	40
Figure 21 Sous-groupes moléculaires du cancer du sein TN [91]	43
Figure 22 Aspect IRM de cancer du sein TN [Dogan : Annals of Onco 23(suppl 6)2012]	46
Figure 23. Positron emission tomography (PET)-computed tomography (CT) dans le cadre de bilan d'extension de cancer du sein TN. (A) tumeur mammaire,	47
Figure 24 Hétérogeneity of breast cancer: Histotypes, molecular classification, and immunohistochemical classification [131].....	51
Figure 25 Rechutes précoce des cancers TN [135].....	52
Figure 26 Sites de métastases viscérales des cancers du sein TN [141]	54
Figure 27. « Residuel Cancer Burden calculator », aperçu de la page du site internet	60
Figure 28. Réponse immunitaire contre le cancer [170]	62
Figure 29. Les grandes caractéristiques des cellules tumorales	64
Figure 30. le cycle de l'immunité anti-tumorale (description dans le paragraphe ci-dessus), Chen and Mellman, "Oncology meets immunology : the Cancer-Immunity Cycle"[181].....	66
Figure 31. Les différents types cellulaires à l'œuvre dans le microenvironnement tumoral et leur rôle, image tirée de Salgado et al. [191]	68
Figure 32. Survie globale en fonction de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante et du sous-type histologique. pCR : pathologic Complete Response, TNBC : triple-negative breast cancer, RD : residual disease. Figure tirée de Liedtke et al., JCO 2008 [209].....	72
Figure 33: Analyse des lames au microscope optique	90
Figure 34 : des grilles microscopiques à un grossissement de (× 200)	92

<i>Figure 35 : Les lames de IHC pour les cinq anticorps</i>	92
Figure 36. Méthode de comptage des sous-types lymphocytaire au (fort grossissement X 400) [240]	93
Figure 37. Coloration immunohistochimique des TIL CD4 +, CD8 +, CD20 + et CD68 + dans les tumeurs résiduelles de patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif après NAC.	94
Figure 38., répartition des cas selon l'état menstruel	98
Figure 39 : Répartition selon la taille clinique	99
<i>Figure 40. Répartitions selon l'adénopathie axillaire cliniquement palpable avant la chimiothérapie néoadjuvante</i>	100
Figure 41: Répartition selon le type histologique	104
Figure 42 : Répartition selon la taille tumorale résiduelle ypT	105
<i>Figure 43 : Répartition selon l'envahissement ganglionnaire résiduel ypN</i>	106
Figure 44 :carcinome grade SBR II (X200) (Photos du service anatomie pathologique HMRUC)	107
Figure 45. :Carcinome grade SBR III (X200) (Photos du service anatomie pathologique HMRUC) ..	107
<i>Figure 46 :Répartition de la population de l'étude selon le grade SBR sur la tumeur résiduelle.</i>	108
Figure 47 :.Répartition selon la présence des embolus tumoraux	109
Figure 48: Embolus vasculaires (X400) (Photos du service anatomie pathologique HMRUC)	109
Figure 49 : Répartition selon l'effraction capsulaire ganglionnaire (Photos du service anatomie pathologique HMRUC)	110
Figure 50 : effraction capsulaire (X 200) (Photos du service anatomie pathologique HMRUC)	110
Figure 51. Répartition selon l'efficacité clinique	111
Figure 52 :Répartition selon T de SATALOFF	112
Figure 53 : TB (effet thérapeutique de plus de 50 % mais pas total) (X200)	112
Figure 54 : TC (moins de 50 % d'effet thérapeutique) (X200)	112
Figure 55 : TD (pas d'effet thérapeutique) (X200) (Photos du service anatomie pathologique HMRUC)	113
Figure 56 : Répartition selon le N de SATALOFF	113
Figure 57 : ND (pas d'effet thérapeutique)	114
Figure 58 : NC (évidence d'un effet thérapeutique, mais métastase axillaire toujours présente) (X200)	114
<i>Figure 59 : NB (pas de métastase ou d'effet thérapeutique) (X200)</i>	114
Figure 60 : Répartition selon la récurrence locale et les métastases à distance	115
Figure 61 : Répartition selon le taux de létalité	115
Figure 62. La courbe de survie sans récurrences (SSR)	117
Figure 63. La courbe de la survie globale (SG)	118
Figure 64. La survie sans récurrences pour le CD3	128
Figure 65 : Survie sans récurrence pour le CD 4	129
Figure 66 : Survie sans récurrence pour le CD 8	130
Figure 67 : Survie sans récurrences pour le CD 20	131
Figure 68. Survie sans récurrence pour le CD 68	132
Figure 69 : Survie sans récurrence Pour le rapport CD4/CD20	133
Figure 70 : Survie sans récurrence Pour le rapport CD8/CD20	134
Figure 71 : Le taux de survie globale pour le CD3	135
Figure 72 : Le taux de survie globale pour le CD4	136
Figure 73 ; Le taux de survie globale pour le CD8	137
Figure 74 : Le taux de survie globale pour le CD20	138

Figure 75 : Le taux de survie globale pour le CD68	139
Figure 76 : Le taux de survie globale pour le rapport CD4/CD20	140
Figure 77. Le taux de survie globale pour le rapport CD8/CD20	141
Figure 78: Automate BOND MAX (LAEICA)	197
Figure 79. Technique immunohistochimique (manuelle).....	197

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique	IGF1R : Insulin-like Growth Gactor-1 Receptor
AKT : phosphorylated Akt	IHC : Immuno-Histo-Chimie
ALDH1 : Aldehyde dehydrogenase 1	IMC : Index de masse corporel
ARN : Acide ribonucléique	iTIL : intratumoral TIL
ASCO : American Society of Clinical Oncology	Ki67 : Cell cycle related nuclear protein
BRCA : Breast Cancer susceptibly gene	MET : Mesenchymal–epithelial transition
BL : Basal-Like	MET : Micro Environnement Tumor
CHUC :Centre Hospitalo Universitaire de Constantine	mTOR : Mammalian Target of Rapamycin
CSTN :le cancer du sein triple négatif	NGF : Nerve Growth Factor
CTNA (CNA) : chimiothérapie néoadjuvante	Non BL : Non Basal-Like
CAP : College of American Pathologists	NACT : Neo AajuvantChimoTherapy
CCI : carcinome canalaire infiltrant (carcinome non spécifique)	NOS : carcinome non spécifique
CISH : Chromogenic In Situ Hybridation	P53 : Protéine 53
CK : Cytokératines	P63 : Protéine 63
CR: Complete response	PAM : Plaque rétro-mammelonaire
DFS. Disease Free survival	PARP : Poly-ADN Ribose polymérasés
ECM :extra cellular matrice	PCR : Pathological complete reponse
EGF : Epithelial Growth Facror	PD: Progression disease
EGFR : Epithelial Growth Facror Receptor	PR: Partial response
FISH : Fluorescence In Situ Hybridation	PS100 : Protéine S100
Gn-RH : Gonadotrophines	RCB : Residual Cancer Burden
HMRUC :Hopital Militaire Régionale Universitaire de Constantine	RE : Récepteurs hormonaux aux œstrogènes
	RH : Récepteurs hormonaux
	RP : Récepteurs hormonaux à la progestérone

SBR: Scarff Bloom et Richardson

SD: Stable disease

SG: survie global

OS: over survival

sTIL: stromal TIL

SSR : survie sans récidence

SS : survie sans maladie

SISH : Silver In Situ Hybridation

TAM : Tumor Macrophages Associate

TEM: Transition Epithélio-
Mésenchymateuse

TGF α : Tumor Growth Factor α

TH: Lymphocytes T Helper

TNBC: triple negative breast cancer

TN: Triple négatif

TN-BL: Triple négatif Basal-Like

TN Non-BL: Triple négatif Non-Basal-Like

TIL : tumor -infiltrating -lympocytes
(Lymphocytes infiltrant la tumeur)

TIL-T : Lymphocytes T infiltrant la tumeur

TIL-B : Lymphocytes B infiltrant la tumeur

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : La classification TNM clinique du cancer du sein (Source : *American Joint Committee on Cancer – Breast Cancer Staging System*)

Annexe 2 : Classification histologique de l’OMS 2019

Annexe 3 : Classification pTNM des cancers du sein (AJCC, 8^{ème} édition 2017)

Annexe 4 : Les différentes étapes de la technique microscopique

Annexe 5 : Les différentes étapes de la technique immunohistochimie

Annexe 6 : La fiche d’exploitation

1 - INTRODUCTION

I/ INTRODUCTION

La prise en charge des malades portant un cancer est actuellement guidée par les biomarqueurs qui reflètent principalement les caractéristiques des cellules tumorales. Néanmoins, de nombreuses études récentes ont démontré que le microenvironnement tumoral, constitué des cellules bénignes et de la matrice extracellulaire, influence significativement le développement des cancers, leur progression et leur réponse aux traitements [1].

Les quinze dernières années ont été marquées par la mise en lumière de deux phénomènes connus depuis plus d'un demi-siècle : la réaction immune du corps humain face au cancer et le rôle majeur de cette réaction dans l'évolution de la maladie maligne. Ainsi, après des décennies de focalisation sur la cellule tumorale, nous commençons à voir en anatomie pathologique, les premiers biomarqueurs candidats qui reflètent les caractéristiques du microenvironnement. Parmi ces nouveaux venus, les biomarqueurs dérivés des propriétés des lymphocytes qui infiltrent les cancers sont les plus élaborés. Les lymphocytes infiltrant les tumeurs (TILs, d'après tumor infiltrating lymphocytes) sont des acteurs cruciaux dans la réponse immune au cancer, dont le déroulement dépend également des autres cellules du microenvironnement. Le terme «infiltrat immun des cancers» englobe ainsi les TILs, les cellules dendritiques, les macrophages, les cellules stromales d'origine mésenchymateuse et une partie des cellules sanguines non lymphoïdes, comme les neutrophiles et les mastocytes[2].

La littérature sur l'infiltrat immunitaire dans les cancers du sein est actuellement en pleine floraison. Évalué sur une simple coloration standard, le degré d'infiltrat en TILs est en passe de devenir non seulement un marqueur pronostique majeur mais aussi un marqueur prédictif de réponse au traitement (pour la chimiothérapie ou les thérapies ciblées), particulièrement dans les cancers du sein triple-négatifs (TNBC). Dans les triples négatifs, l'infiltrat immunitaire peut être détecté jusqu'à 75 % des cas, avec une infiltration lymphocytaire dense dans près de 20 % des cas [3]. Certaines études individualisent ces types tumoraux particulièrement riches en TILs (TILs \geq 50–60 %) sous le terme « tumeurs à prédominance lymphocytaire ». Dans une des plus larges cohortes publiées [3], le pourcentage médian de TILs du stroma était de 10 % pour les tumeurs RE+/HER2-, de 15 % pour les tumeurs HER2+ et de 20 % pour les tumeurs triple-négatives. L'étude de plus de 1300 tumeurs triple-négatives et de plus de 3500 tumeurs exprimant les récepteurs hormonaux a permis de démontrer la valeur pronostique positive (i.e. marqueur de

bon pronostic) des TILs dans les cancers du sein triple-négatifs. De même, l'infiltrat en TILs est un marqueur de bon pronostic et de réponse accrue au trastuzumab dans les cancers du sein HER2+. L'évaluation des TILs serait ainsi particulièrement utile:

- En situation néoadjuvante pour prédire la réponse au traitement ;
- Pour prédire le pronostic après traitement adjuvant ou néoadjuvant ;
- Comme potentiel biomarqueur dans le contexte d'essais cliniques évaluant

L'efficacité des inhibiteurs du *checkpoint* immunitaire (inhibiteurs de l'axe PD-1/PD-L1, associés ou non à des immuno-attractants comme les anti-CTLA-4). Ce constat a conduit à l'élaboration précoce de recommandations internationales pour la lecture des TILs, en 2014 *Annals of Oncology*.

- Une méta-analyse de la valeur pronostique des TIL dans le cancer TNBC et HER2+a montré que les tumeurs riches en TIL étaient associées à une meilleure survie. [4] Des études ont également montré qu'une variété de sous-types de TIL participent à la réponse immunitaire du cancer du sein et à l'hébergement croisé des sous-groupes, en médian et en régulant conjointement l'immunité associée à la tumeur. [5]
- Ces dernières années, une étude a montré que les CD4⁺ et CD8⁺-TIL prédisent un bon pronostic chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. [6] Cependant, les études sur les TIL dans le cancer du sein ont également été limitées, notamment le rapport de surface des TIL au stroma tumoral dans la coloration à l'hématoxyline et à l'éosine ; de plus, il y a un manque de division des sous-types TIL.

2 - DONNEES DE LA LITTERATURE

1. Rappel anatomique, histologique, embryologique et physiologique

Le sein est une glande exocrine d'origine ectodermique dont la fonction est la sécrétion lactée. Sa morphologie est très variable selon le sexe et la phase de la vie génitale.

La glande mammaire est assimilée à une annexe de la peau située en avant du muscle grand pectoral formée d'une quinzaine de canaux galactophores et qui s'abouchent au niveau de la plaque aréolo-mammelonnaire (PAM), composée du mamelon et de l'aréole. C'est en regard du mamelon que son épaisseur est la plus importante.

Elle est constituée de lobes et de canaux galactophores entourés de tissu conjonctif dense dans lequel cheminent les vaisseaux.

Sur une coupe en examen macroscopique, le sein apparaît sous forme d'une masse dense blanc grisâtre chez la nullipare, blanc jaunâtre chez la multipare.

Les acini sont groupés de façon très dense autour d'un canal alvéolaire (canal galactophore du 3ème ordre). Plusieurs canaux alvéolaires se réunissent et forment un canal lobulaire (canal du 2ème ordre) qui draine un lobule. Plusieurs canaux lobulaires se réunissent à leur tour pour former un canal galactophore de premier ordre et l'ensemble des lobules qu'il draine forme un lobe glandulaire.

Chaque galactophore converge vers le mamelon sous lequel il présente une dilatation de 5 mm de diamètre et 15 mm de long qui est le sinus lactifère. Il y a 15 à 20 lobes et donc 15 à 20 canaux galactophores. Chaque lobe avec son canal galactophore s'ouvrant à l'extérieur, constitue une glande mammaire. Ce qu'on appelle glande mammaire est en réalité le groupement de 15 à 20 glandes composées. Les lobes sont séparés entre eux par des cloisons de tissu conjonctif dense et l'individualisation d'un lobe est chirurgicalement impossible.

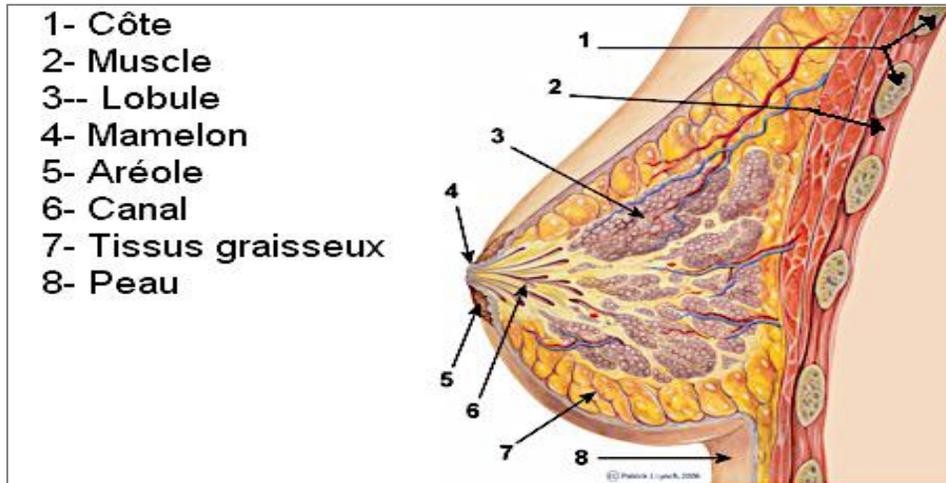


Figure 1 : Anatomie de la glande mammaire.[7]

Le sein s'engage dans un développement spécifique sous la stimulation hormonale à partir de la puberté, sous l'effet des hormones stéroïdiennes, en l'occurrence les œstrogènes et la progestérone, secrétés par les ovaires sous l'effet des gonadotrophines (Gn-RH) de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Les stéroïdes ovariens, présents pendant la phase lutéale, induisent le développement mammaire. Ce processus est arrêté à la fin du cycle si une gestation n'est pas engagée.

La présence permanente des stéroïdes sexuels pendant la gestation induit un véritable développement du tissu épithélial mammaire sécréteur. Au cours de la lactation, le tissu sécréteur ne se renouvelle pas. Au sevrage, ce tissu est détruit en totalité et la glande mammaire retourne à son état initial pré-gestationnel.

Cependant, le réseau de canaux résiduel est toutefois plus dense que celui qui s'était formé entre la puberté et la première gestation.

Des études en endocrinologie ont clairement établi le rôle des hormones stéroïdiennes sur la croissance mammaire. Une induction de la croissance mammaire suivie d'une sécrétion lactée peut être obtenue par des injections de prolactine, d'hormone de croissance, de progestérone, d'œstrogène et des glucocorticoïdes.

Les œstrogènes n'ont qu'un rôle direct modeste voire inexistant sur la croissance des cellules épithéliales mammaires normales. Ces stéroïdes, sont au contraire souvent essentiels pour la croissance des cellules mammaires tumorales. Il semble toutefois que les récepteurs des

œstrogènes soient localisés essentiellement dans les cellules épithéliales des canaux et des alvéoles [7].

Les œstrogènes sont également des inducteurs de la synthèse des récepteurs à la progestérone. La progestérone accélère la multiplication des cellules épithéliales mammaires par une action directe. La progestérone semble avoir un rôle complexe dans la croissance du tissu normal et tumoral mammaire [8].

Plusieurs types de cellules composent la glande mammaire. Seules les cellules épithéliales, organisées en alvéoles dans lesquelles s'accumulent les produits sécrétés, synthétisent le lait. Ces cellules sont bordées par des cellules myoépithéliales qui se contractent et provoquent l'éjection du lait sous l'influence de l'ocytocine sécrétée par la post-hypophyse lorsqu'un stimulus est appliqué sur le mamelon. Le stroma mammaire qui s'intercale entre les alvéoles est composé de fibroblastes et d'adipocytes. Les adipocytes sécrètent des facteurs inconnus qui favorisent la ramification des canaux mammaires. Les extrémités des canaux mammaires tendent à s'organiser en alvéoles au contact direct des adipocytes [9]. Les fibroblastes sécrètent du collagène I, sous l'influence du TGF α sécrété par les cellules épithéliales. Ce collagène est un des éléments essentiels de la matrice extracellulaire. Les cellules épithéliales sécrètent spontanément d'autres éléments de la matrice extracellulaire qui s'assemblent à leur voisinage pour former la membrane basale.

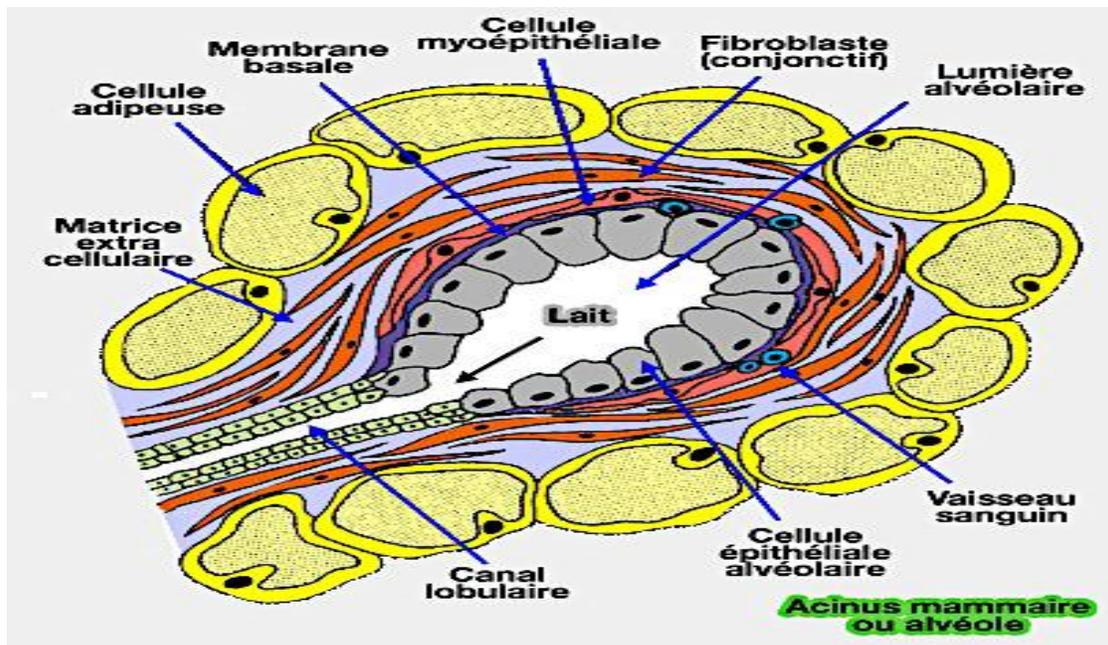


Figure 2 : Structure d'un acini mammaire [10]

2. Epidémiologie du cancer du sein

Le cancer du sein est la maladie cancéreuse la plus fréquente chez la femme dans le monde, avec environ 1,3 – 1,7 millions nouveaux cas et 450 000 décès annuellement [11]. Il touche environ 1 femme sur 10 dans le monde [12]. Les pays développés comptent plus de la moitié des nouveaux cas et des décès dus à cette maladie. Malgré ce nombre important, la survie nette à 5 ans dans ces pays est de 80%, grâce au dépistage massif et précoce et à l'amélioration des traitements, contrairement aux pays en voie de développement, où la survie nette à 5 ans est de moins de 40% [13]. Cette disparité importante est le résultat des faibles moyens, ressources et technologies des pays en voie de développement.

En Algérie par exemple (selon le registre du cancer d'Alger), le cancer du sein continue toujours à être le premier cancer féminin loin devant le cancer colorectal et de la thyroïde. Son incidence brute a, cependant, observé une baisse par rapport à 2019 (78,8 versus 89,7) [14]. Les premiers cas apparaissent chez la femme très jeune (20-24 ans) et deux pics d'incidence sont observés à 50-54 ans (242,3/100 000) et 65-69 ans (205/100 000) (figure 3).

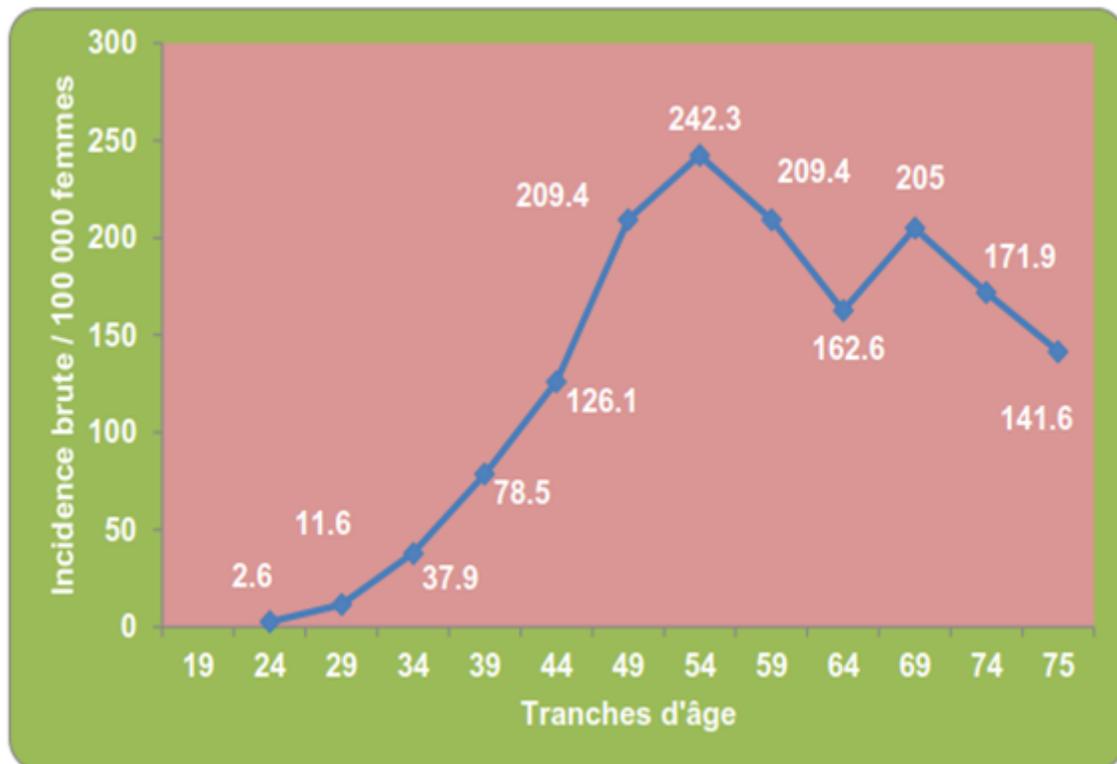


Figure 3 : Incidence brute du cancer du sein par tranches d'âge Alger 2020

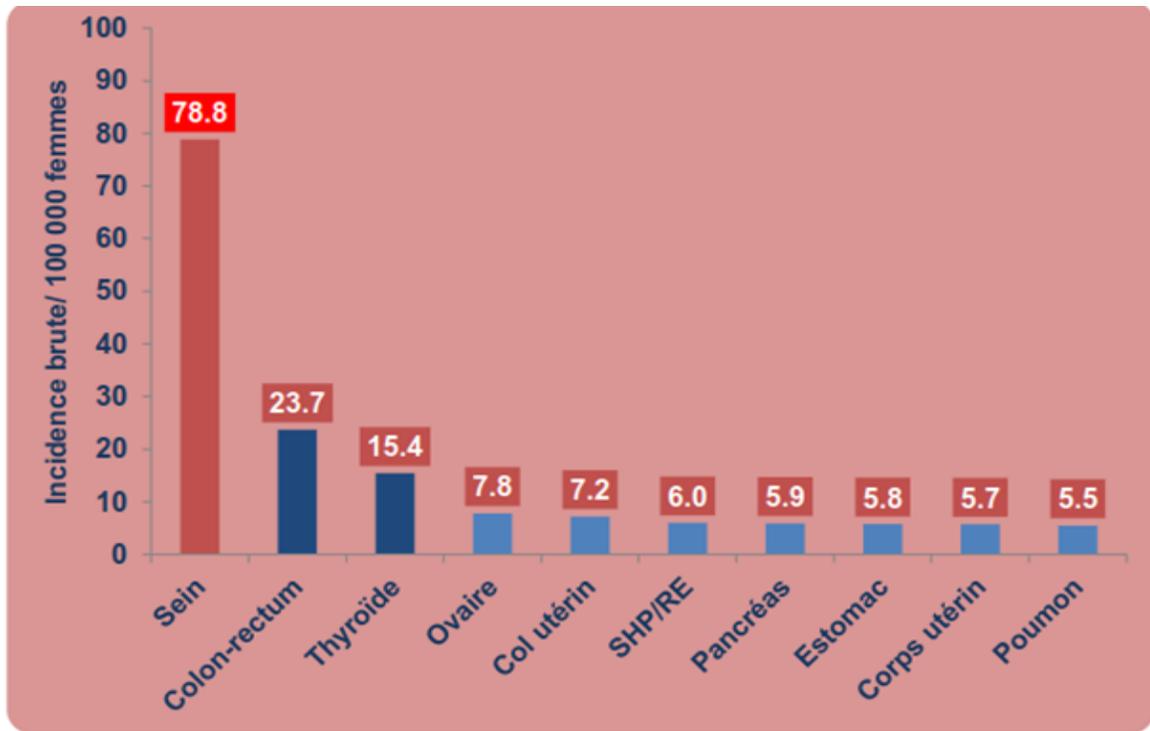


Figure 4 : Localisation cancéreuse plus fréquentes chez les femmes (Taux d'incidence brute) _Alger-2020

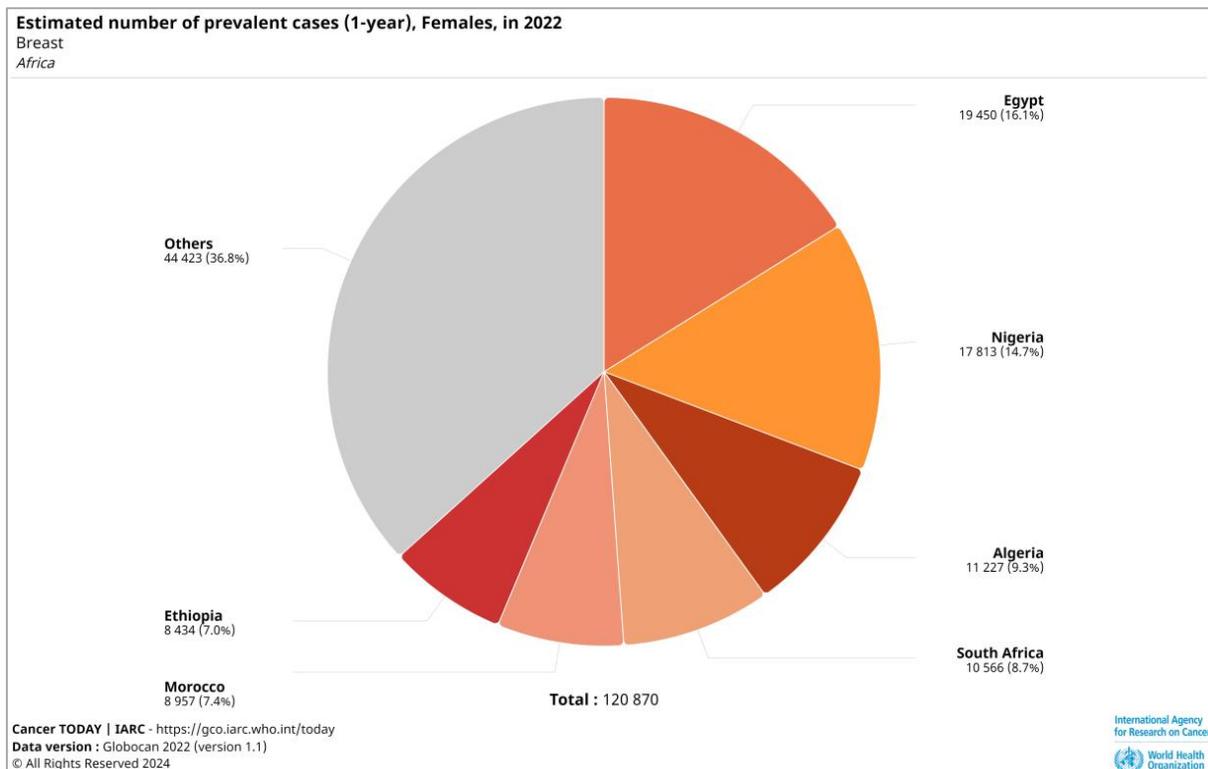


Figure 5 : Estimation du nombre de cas prévalant en 2022, pour les femmes, sur une période d'un an [15]

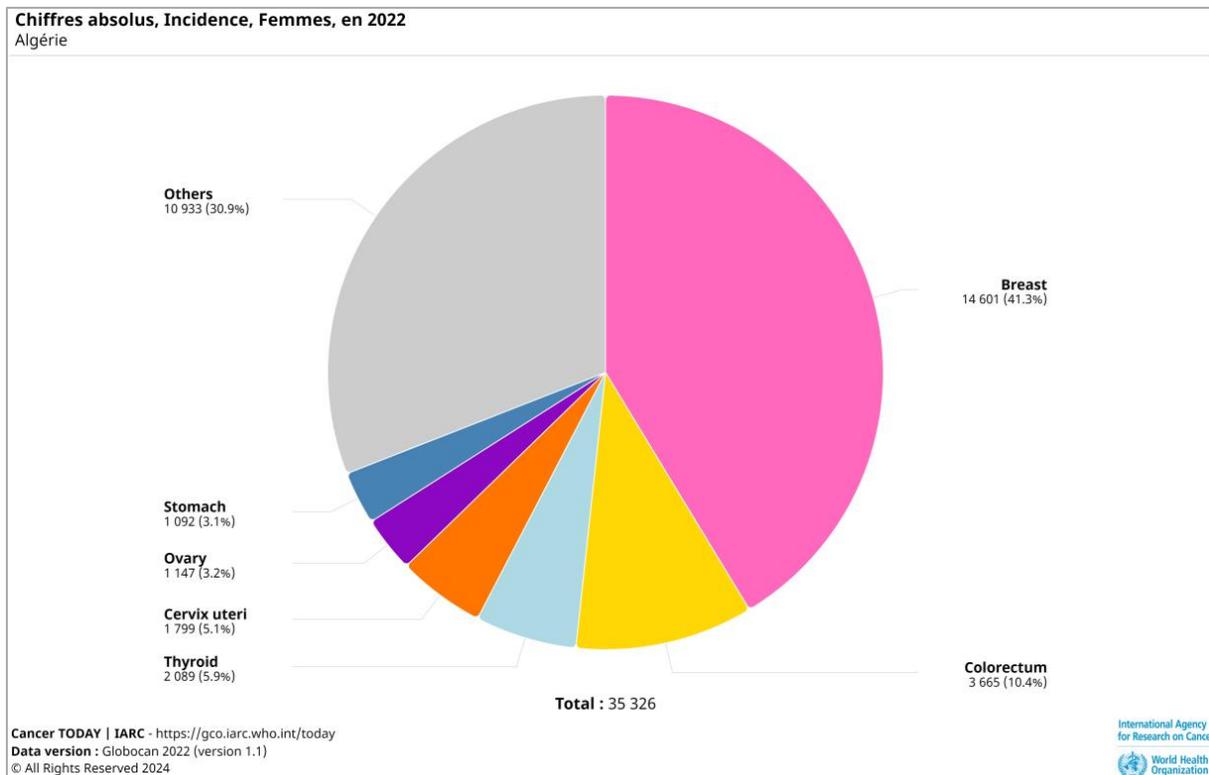


Figure 6 : Incidence des différents cancers ,en Algérie (2022) [16]

2.1 Epidémiologie du cancer du sein triple négatif (TN)

2.1.1 Prévalence :

Les premières données proviennent de l'étude américaine de Caroline du Nord portant sur 500 patientes, publiée en 2006 où la prévalence du cancer du sein basal-like considéré comme TN à l'époque, était estimée à 20% avec une fréquence de ce sous-type chez les afro-américaines chez qui la prévalence était de l'ordre de 26% contre 16 % chez les non afro-américains. La prévalence des TN était également plus élevée chez les patientes jeunes préménopausées estimée à 24% contre 15% chez les femmes post-ménopausées. Cette différence entre patientes préménopausées et post-ménopausées était statistiquement significative ($P < 0,001$) dans la population afro-américaine avec une prévalence de 39% contre 14% respectivement alors qu'on ne retrouvait pas de différence chez les non afro-américaines où la prévalence était de 16% quelle que soit la tranche d'âge ($P = 0,94$) [4].

Ces données ont été confirmées dans d'autres séries sans mise en évidence de facteurs expliquant l'augmentation de la prévalence de ce sous type de cancer du sein chez les jeunes femmes afro-américaines [17], [18].

En Algérie, la prévalence du cancer du sein TN a été évaluée dans différentes séries hospitalières où elle était de l'ordre de 21% [19] (service d'anatomie pathologique CPMC, Fascicule de la santé 2008).

2.1.2 Mortalité :

La mise en place des programmes de dépistage et les nouvelles stratégies thérapeutiques ont permis une nette régression de la mortalité du cancer du sein.

Cependant, on estime à environ 120.000 cas de décès par cancer du sein chaque année aux États-Unis et en Europe. En Algérie, les données se limitent à la publication de 2008 sur Lancet qui rapportait un taux de survie à 5ans de 38,8%. Cette analyse a été faite sur 180 patientes des données du registre de Sétif de 2008 [20].

Contrairement au cancer du sein hormono-dépendant, pour lequel les facteurs prédisposants sont plus au moins bien élucidés, les facteurs de risque incriminés dans le cancer du sein TN ne sont pas bien connus. Cependant on décrit certaines caractéristiques de cancer du sein TN qui expliqueraient en partie le caractère agressif de ce sous-type de cancer mammaire.

2.1.3 Age :

Le cancer du sein TN est particulièrement fréquent chez les femmes jeunes préménopausées. Dans la série publiée par Azim et ses collègues en 2014 portant sur 3522 patientes dont 451 étaient âgées de moins de 40 ans au moment du diagnostic. Les patientes jeunes avaient une plus forte prévalence des cancers basal-like, estimée à 34,3% contre 27,1% (sur 1160 patientes) chez les patientes âgées entre 40 et 52 ans et 21% chez les patientes âgées entre 53 et 64 ans (sur 892 patientes) [21]. Selon des séries américaines publiées, la prévalence du cancer du sein TN chez les patientes de moins de 40 ans était comprise entre 21 et 38% [22].

2.1.4 Ethnicité :

De multiples publications de séries américaines ont montré une disparité ethnique de la prévalence du cancer du sein TN avec une prévalence élevée chez les afro-américaines ou les femmes de race noire quelques soit l'âge. [23]. Dans la série de Stead, les afro-américaines avaient trois fois (3X) plus de risque de développer un cancer du sein TN comparant aux femmes de race blanche. Cette fréquence élevée du cancer du sein TN chez les afro-américaines a été également décrite dans d'autres études de populations faites dans différents états américains à savoir Pennsylvanie [24], Massachusetts [25], Géorgie [26] et Michigan [27]. Dans une étude de cohorte rétrospective faite sur des patientes traitées pour cancer du sein en Grande Bretagne entre 1994 et

2005 sur 293 femmes d'origine anglaise (dont 102 de race noire et 191 de race blanche) il ressortait que les patientes de race noire développaient leurs cancers à un âge plus jeune avec un âge médian de 46 ans contre 67 ans chez les patientes de race blanche.(figure 7) Les patientes de race noire présentaient plus de tumeurs de haut garde (Grade III SBR), plus d'atteinte ganglionnaire et plus de tumeurs TN [28].

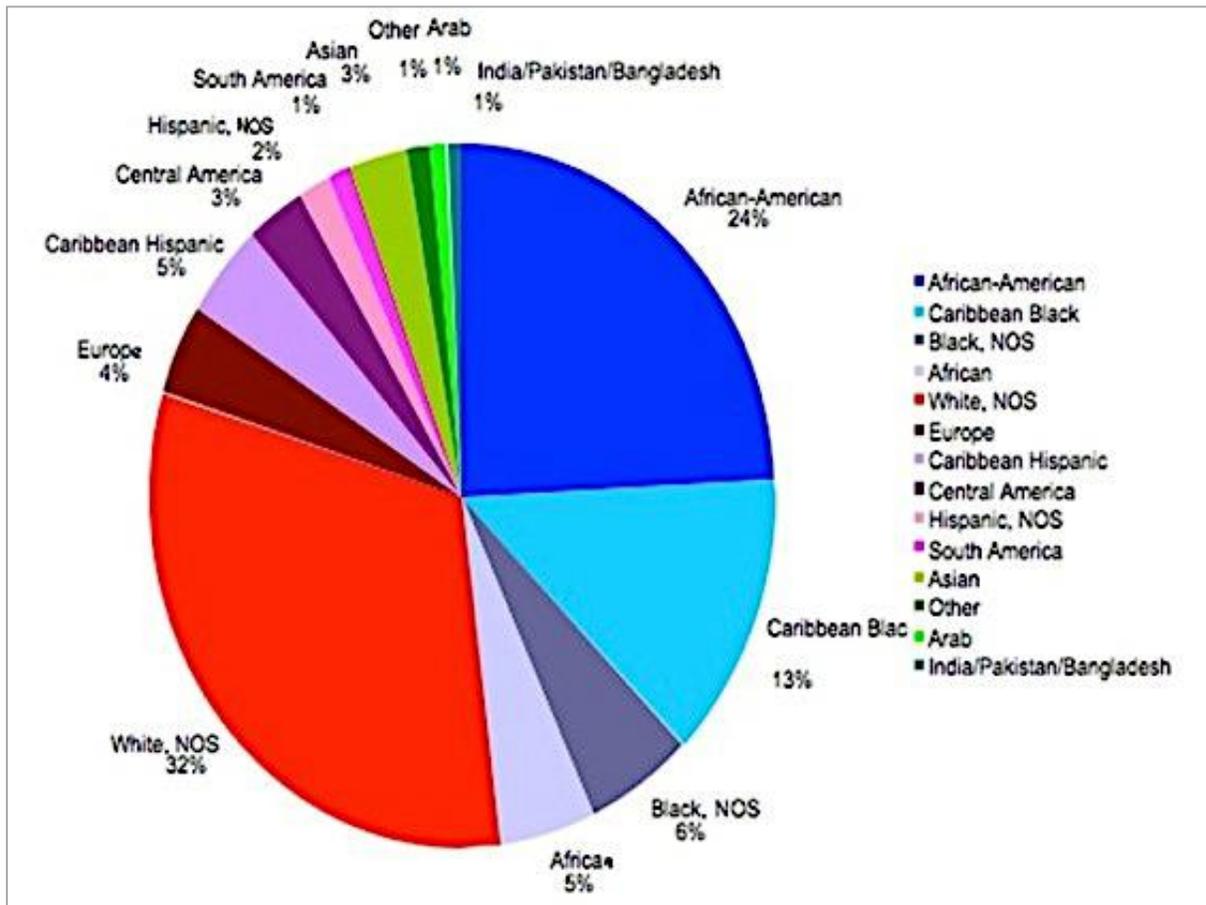


Figure 7 :Distribution du cancer du sein TN par race [29]

2.1.5 Parité et allaitement :

Certaines données épidémiologiques suggèrent une association entre parité élevée et le risque de développer un cancer du sein TN ou RH négatifs. Une étude de population de Caroline du Nord publié en 2008 portant sur 1067 patientes dont 878 patientes afro-américaines, avait montré que le risque de développer un cancer basal-like - TN était majoré chez les femmes ayant plus de deux enfants mais qui n'avaient jamais ou très peu allaité [22].

Une autre étude de cas portant sur des patientes de race noire vivant aux États Unis et aux Caraïbes avait aussi montré une association entre parité élevée et un risque accru de cancer du sein TN. Cependant dans cette étude, l'allaitement ne ressortait pas comme un facteur de risque [30]. Une large étude de cas-témoin sur la population vivant en Californie incluant 873 afro-américaines et 1072 femmes de race blanche avait retrouvé un lien significatif entre une longue durée d'allaitement et la nette réduction du risque de développer un cancer du sein TN [31]. Le développement de cancer de sein TN en cas d'absence ou de courte durée d'allaitement serait causé par la persistance dans le parenchyme mammaire de cellules progénitrices peu différenciées (carcinogènes) qui n'ont pas achevé le processus normal de différenciation qui normalement aurait eu lieu pendant la phase d'allaitement.

2.1.6 Obésité :

Un Index de masse corporel (IMC) (BMI=Body Mass Index) élevé est associé à un risque croissant de cancer du sein hormono-dépendant (RH+) chez les femmes post-ménopausées. En général, l'obésité a été corrélée dans plusieurs séries à une majoration du risque de cancer du sein et à une survie plus courte [25], dû à un pronostic péjoratif de la maladie aussi bien chez les patientes pré-ménopausées que post-ménopausées [32], [33]. L'association entre cancer du sein TN et obésité a fait l'objet de plusieurs études de population aux États unis.

Dans la série des patientes de l'état de Boston publiée par Stade en 2009, une association pertinente entre obésité et cancer du sein TN était retrouvée. 55% des patientes atteintes de cancer du sein de race noire étaient obèses et environ 30% des tumeurs avaient un profil TN contre seulement 11 à 13% de tumeurs TN chez les autres femmes où l'obésité était de l'ordre de 36 - 45% [34].

Une méta-analyse d'études de cas-témoin publiée en 2013 par Pierobon incluant des patientes d'origine africaine, concluait que les patientes obèses avaient un risque accru de développer un cancer du sein TN [35]. Une augmentation du ratio tour de hanche / tour de taille était également associée à une majoration du risque de développer un cancer de sein TN chez les afro-américaines [36].

2.1.7 Mutation des gènes BRCA1 ou 2 et cancer du sein TN :

Les gènes BRCA1 et 2 (BReast CAncer 1 or 2) sont les gènes les plus incriminés dans les cancers de sein héréditaire. Environ 10 % des patientes traitées pour cancer du sein sont porteuses de mutation d'un des deux gènes. Les femmes porteuses de mutations germinales hétérozygotes

des gènes BRCA1 ou BRCA2 ont un risque élevé de développer un cancer de sein (60-80%) et un cancer de l’ovaire (10-40%). [36]

Après le diagnostic d’un cancer d’un sein, les patientes porteuses de la mutation BRCA1 ou BRCA2 ont un risque élevé de cancer controlatéral. Ce risque est estimé à 20- 30% [37], [38]. Parmi les patientes porteuses de mutation germinale de BRCA1, 80 % des tumeurs sont de profil TN et 80 à 90 % sont des tumeurs de phénotype BL [39]. Les mutations somatiques de BRCA1 sont rares.

Il est actuellement recommandé de rechercher cette mutation chez toute patient(e) diagnostiqué(e) avec un cancer TN de moins de 65 ans [40].

3. Facteurs de risque et facteurs protecteurs

Plusieurs facteurs sont incriminés dans la survenue d’un cancer du sein. Certains de ces facteurs de risque sont intrinsèques (propre à chaque patiente ou interne), d’autres sont extrinsèques.

Tableau 1 facteurs de risque du cancer du sein

<p>Facteurs de risque du cancer du sein</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Intrinsèques</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Sexe, âge ○ Antécédents personnels/familiaux de cancer du sein ○ Prédispositions génétiques ○ Facteurs liés à la reproduction (ménopause tardive, puberté précoce, nulliparité, âge avancé à la première grossesse) ○ Densité du tissu mammaire ➤ <u>Extrinsèques</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Expositions aux radiations, substances toxiques, à la pollution ○ Comportements alimentaires (alcool, tabac, obésité) ○ Traitement hormonal substitutif ○ Vivre dans un pays développé
<p>Facteurs protecteurs contre le cancer du sein</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Allaitement ➤ Multiparité ➤ Activité physique

4. Démarche diagnostique

4.1 - Examen clinique

Description de la tumeur avec un schéma : taille mobilité topographie (rayon horaire, distance au mamelon) revêtement cutané anomalie du mamelon (Paget, déviation, rétraction, écoulement mamelonnaire).

4.2 - La classification TNM clinique du cancer du sein (annexe 1)

4.3 - Imagerie

Mammographie. Echographie mammaire ; Echographie ganglionnaire axillaire et sus-claviculaire ; IRM

4.4 - Biopsies à l'aiguille

Micro biopsies au pistolet (18 à 14 G). Un calibre de 14 G ou 16 G est privilégié si cela est techniquement possible.

Elles sont le plus souvent guidées par l'échographie et indiquées en cas d'imagerie suspecte nécessité de diagnostic histologique préopératoire et si une chimiothérapie première envisagée.

4.5 Pièce opératoire mammaire

4.5.1 - Examen anatomo-pathologique

- L'examen macroscopique est essentiel pour déterminer le choix du prélèvement à examiner. La prise en charge macroscopique des pièces d'exérèse mammaire a pour objectif d'obtenir des informations concernant les aspects morphologiques, topographiques et histopronostiques utiles pour le diagnostic et le traitement des lésions mammaires. Elle conditionne l'étude microscopique ultérieure.
- L'étude microscopique et l'évaluation des TILs dans les tumeurs résiduelles a été réalisé selon : (le rapport de la Mise à jour sur les lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL) dans le cancer du sein, et les recommandations pour évaluer les TIL dans la maladie résiduelle après un traitement néoadjuvant et dans le carcinome in situ : un rapport du groupe de travail international sur les biomarqueurs d'immun oncologie pour le cancer du sein) [41]

1. L'évaluation TIL dans le contexte de la maladie résiduelle doit être effectuée dans les limites du lit tumoral résiduel, tel que défini par la présence de cellules tumorales résiduelles, en analogie avec la définition du lit tumoral résiduel de l'indice de charge cancéreuse résiduelle (RCB) [42].

2. La totalité de la plus grande section transversale du lit tumoral résiduel doit être utilisée pour l'évaluation histologique du TIL. Une section (4–5 μ m) par patient peut être considérée comme suffisante à des fins pratiques.

3. si le lit tumoral résiduel est supérieur à 2 cm, il faut évaluer davantage de lames, à raison d'au moins une lame pour chaque cm de lit tumoral. Par exemple, si le plus grand diamètre est > 5 cm, il faut alors prendre en compte au moins 5 lames représentatives de la plus grande section transversale. Si le lit tumoral résiduel n'est donc que de 2 cm, une seule lame est considérée comme suffisante.

4. Pour évaluer la cellularité TILs, il est utile de balayer les sections du lit tumoral (grossissement de 50 à 100 \times), puis d'estimer la cellularité TILs moyenne à partir des différents champs microscopiques et lames (grossissement de 200 à 400 \times).

5. Exclure les TILs dans les zones tumorales avec des artéfacts d'écrasement

6. Exclure les TILs étroitement liés aux foyers restants de carcinome in situ ou aux lobules normaux dans le lit tumoral résiduel.

7. Les TILs doivent être évalués lorsque les cellules tumorales sont intégrées dans des agrégats d'histiocytes.

8. Les TILs peuvent être évalués sur des biopsies au trocart après une courte période de traitement (ciblé ou chimiothérapie), avant la chirurgie, uniquement s'ils contiennent des cellules tumorales. Les trocarts avec stroma cicatriciel et inflammatoire, mais sans cellules tumorales ne doivent pas être évalués.

9. Les TILs doivent être indiqués séparément pour le compartiment stromal (% de TIL stromaux) et le compartiment des cellules tumorales (% de TIL tumoraux intraépithéliaux). Les raisons sont que dans de nombreuses tumeurs, la densité de TIL dans les deux compartiments est différente. Le dénominateur utilisé pour déterminer le % de TIL stromaux est la surface du tissu stromal (c'est-à-dire la surface occupée par les cellules inflammatoires mononucléaires sur la surface stromale totale), et non le nombre de cellules stromales (c'est-à-dire la fraction du total des noyaux stromaux

qui représentent les noyaux des cellules inflammatoires mononucléaires dans le stroma). De même, pour les TIL tumoraux intraépithéliaux, la surface des cellules tumorales est le dénominateur, et non la surface stromale.

10. Ne vous concentrez pas sur les points chauds.

11. Toutes les cellules mononucléaires (y compris les lymphocytes et les plasmocytes) doivent être évaluées, mais les leucocytes polynucléaires sont exclus.

12. Les TILs peuvent fournir des informations plus pertinentes sur le plan biologique lorsqu'ils sont notés comme une variable continue, car cela permettra des analyses statistiques plus précises, qui pourront ensuite être classées autour de différents seuils. Cependant, dans la pratique quotidienne, la plupart des pathologistes rapporteront rarement par exemple 13,5 % et arrondiront au 5 à 10 % le plus proche, dans cet exemple donc 15 %. Le pathologiste doit rapporter ses scores avec autant de détails qu'il le souhaite.

13. Les TILs doivent être évalués comme un paramètre continu. Le pourcentage de TILs stromaux ou intra tumoraux est un paramètre semi-quantitatif pour cette évaluation. Par exemple, 80 % de TILs stromaux signifient que 80 % de la zone stromale présente un infiltrat mononucléaire dense. Pour l'évaluation des valeurs de pourcentage, le modèle de croissance dissociée des lymphocytes doit être pris en compte. Les lymphocytes ne forment généralement pas d'agrégats cellulaires solides, c'est pourquoi la désignation « 100 % de TIL stromaux » permettrait toujours de laisser un espace tissulaire vide entre les lymphocytes individuels.

14. Ne pas inclure : CCIS, lobules normaux, nécrose, grandes zones fibreuses, artéfacts d'écrasement, hyalinisation régressive.

15. En cas de régression pathologique complète, les TIL peuvent, à des fins de recherche spécifiques, être évalués dans le domaine de la régression tel que défini par l'imagerie, les caractéristiques macroscopiques et microscopiques.

4.5.2 - La classification histologique de l’OMS 2019 (annexe 2)

4.5.3 - La classification histologique PTNM (annexe 3) :

4.5.4 - Situation de métastase intramammaire :

Les métastases intra-mammaires (MIM) des cancers d'origine extra-mammaire sont peu fréquentes. Une étude publiée en 2007 portant sur 169 cas traités lors des 90 dernières années estimait leur fréquence à 0,43 % de l'ensemble des tumeurs malignes mammaires.[43]

4.5.5 - Classification moléculaire du cancer du sein :

Le cancer du sein est une maladie très hétérogène aussi bien sur le plan clinique, histologique que biologique. Ceci explique la grande variabilité en termes de réponse aux différents traitements systémiques avec une évolution et un pronostic différent d’un sous-type à un autre.

Le développement des techniques de biologie moléculaire et de séquençage génétique a permis de gros progrès dans la compréhension de l’oncogénèse mammaire.

Ces techniques d’oncogénétique et surtout leur expression histologique, révélée par les différents tests d’IHC, sont actuellement systématiquement utilisées en routine. Ces tests permettent, en plus de leur valeur pronostique reconnue, de sélectionner les patients éligibles pour des traitements ciblés. Les premières analyses moléculaires de Charles Perou et de son équipe ont permis d’identifier précisément cinq différents sous-types tumoraux de cancer du sein en analysant 65 échantillons issus de 42 patients à l’aide d’une liste de gènes intrinsèques. Ces types moléculaires sont : le Luminal A, le Luminal B, le Normal-like, l’Her enrichi et le Basal-Like (BL)[44], [45]

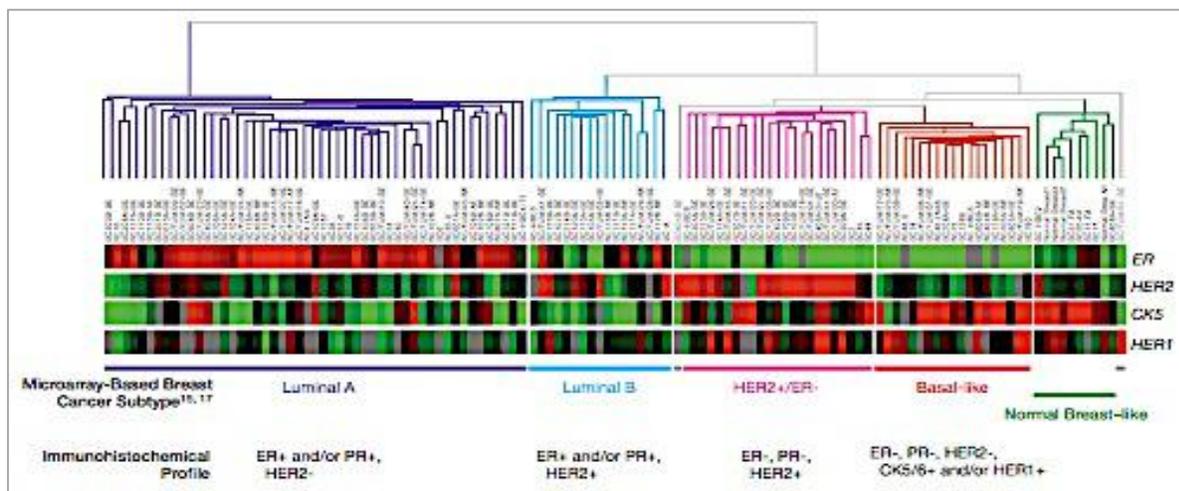


Figure 8 : classification moléculaire du cancer du sein [46]

Sauf que ces tests moléculaires coûteux et complexes n'étaient pas réalisables en routine. De ce fait, des travaux ont évalué les mêmes paramètres à savoir les récepteurs hormonaux aux œstrogènes (RE) et à la progestérone (RP) ainsi que l'étude de la surexpression de l'oncogène Her2 en IHC, qui est une technique utilisée en routine dans les laboratoires d'anatomie pathologique, afin de reproduire cette classification et surtout bénéficier de son intérêt thérapeutique et pronostic [47], [48].

La présence de récepteurs hormonaux dans le tissu tumoral est un facteur prédictif connu de réponse au traitement hormonal et permet de définir l'hormono sensibilité d'une tumeur.

Il est admis qu'en absence d'expression des récepteurs hormonaux, la mise en route d'un traitement hormonal est sans intérêt.

Les récepteurs hormonaux sont détectés exclusivement dans les noyaux des cellules tumorales infiltrantes et le tissu mammaire avoisinant sert de contrôle interne.

Le score d'Allred se révèle le meilleur facteur prédictif de réponse à l'hormonothérapie. Ce score est calculé sur la somme d'un premier score de proportion de cellules marquées et d'un score d'intensité du marquage. Il considère les récepteurs hormonaux positifs à partir d'un seuil de 1% de cellules tumorales marquées. Le maximum obtenu est de 8, un total de 2 ou moins étant considéré comme négatif (tableau 2). La sensibilité à l'hormonothérapie des tumeurs RH+ est liée au niveau de positivité des RH (figure5).

Tableau 2 expression des récepteurs hormonaux en IHC : score d'Allred [39]

Score de proportion (SP)	Score d'intensité (SI)
0 = pas de marquage	
1= < 1% de noyaux marqués	0 = pas de marquage
2= 1 à 10% de noyaux marqués	1 : intensité faible
3=>10%- 1/3 de noyaux marqués	2 : intensité modérée
4=> 1/3 – 2/3 de noyaux marqués	3 : intensité forte
5= > 2/3 de noyaux marqués	
<i>Score d'Allred = SP + SI</i>	

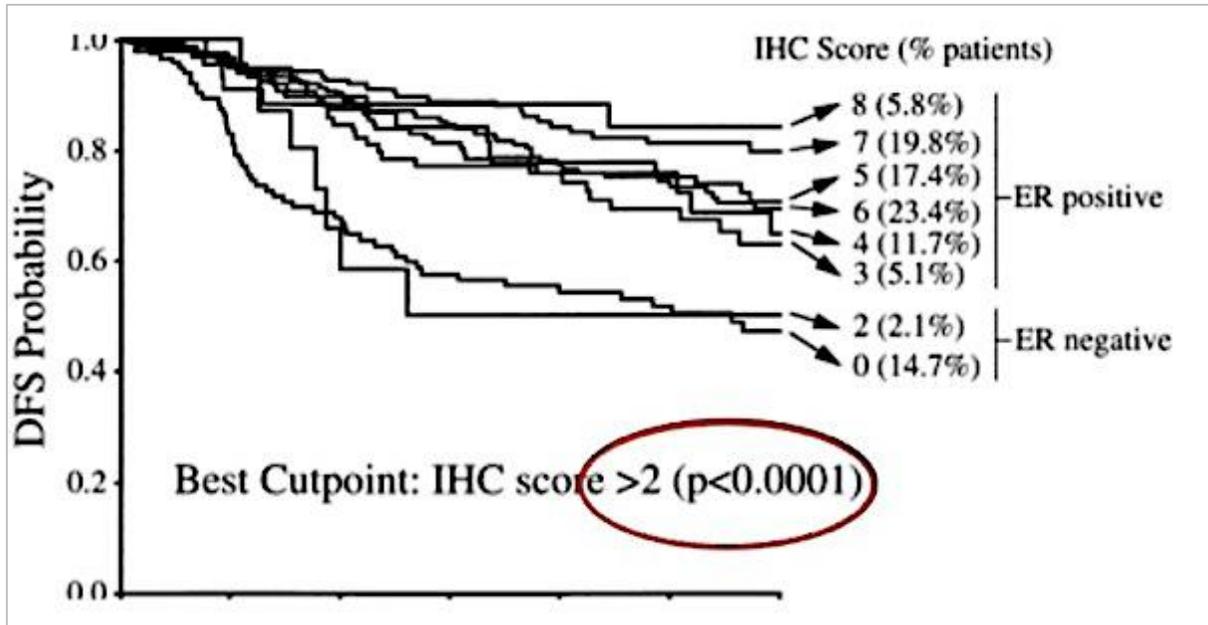


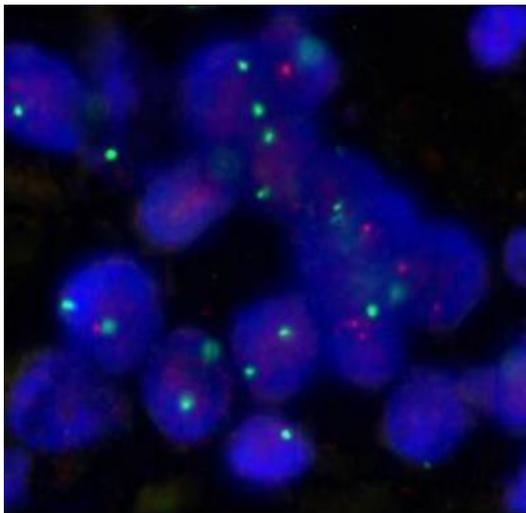
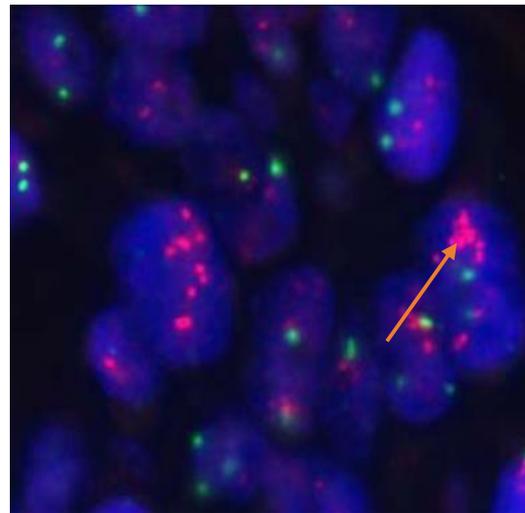
Figure 9 : sensibilité à l'hormonothérapie en fonction du score d'Allred [45]

Tableau 3 critère de positivité de l'Her2

Score	Marquage	Indication thérapeutique anti HER2
0	Absence de marquage ou marquage membranaire < 10% de cellules invasives	Non
1+	Marquage membranaire faible et incomplet > 10% des cellules invasives	Non
2+	Marquage membranaire faible à modéré et complet > 10% des cellules invasives	Oui, seulement si amplification prouvée par FISH/CISH/SISH
3+	Marquage membranaire fort et complet > 10% des cellules invasives	Oui

Tableau 4 critère de positivité de l'hybridation de l'Her2

Amplification de Her 2 : $Her\ 2 < 6$ copies ou $Her\ 2/Cen17 > 2$
Résultat ambigu : $4 < Her\ 2 < 6$ ou $1.8 \leq Her2/Cen17 \leq 2$
Absence d'amplification de Her 2 : $Her\ 2 < 4$ ou $Her\ 2/Cen17 < 2$

*Figure : 10 : absence d'amplification her2**Figure :10 : amplification Her2 positive*

[49]

L'expression des récepteurs hormonaux (RH+) détermine le groupe Luminal (Luminal A et Luminal B), alors que l'absence d'expression des récepteurs hormonaux (RH-) définit un groupe de tumeurs plus agressives qui sont classées en deux sous-groupes en fonction de la surexpression de l'oncogène Her2 : les tumeurs Her2 positives (Her2 +) qui sont définies par une positivité de l'expression de l'Her2 qui est scoré à 3+ en IHC ou présence d'amplification du gène Her2 à l'hybridation in situ, et les tumeurs triple négatives qui comme leur nom l'indique n'expriment aucun des trois marqueurs (RE, RP et Her2) en IHC.

Ces quatre entités de cancer du sein se caractérisent par des spécificités morphologiques, phénotypiques et moléculaires particulières à chaque sous-groupe. L'évolution et le pronostic varient également selon le sous-groupe.

Enfin, les traitements systémiques sont variables et plus au moins spécifique à chaque sous-groupe [50].

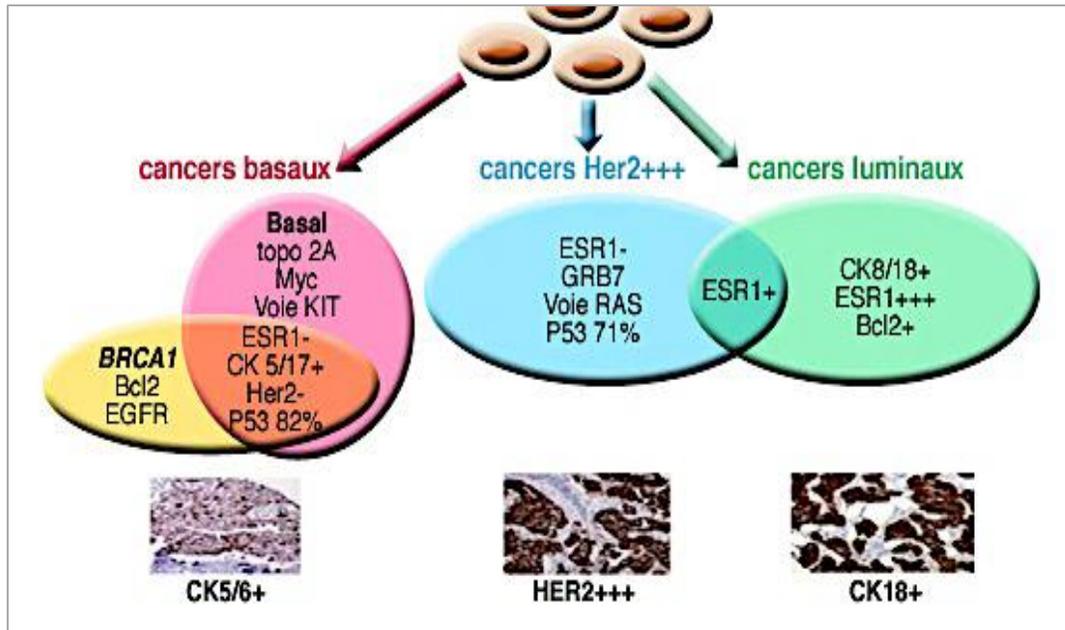


Figure 11 : Profil moléculaire des sous-types du cancer du sein [21]

4.5.5.1 Sous-type Luminal A:

Représente 50 à 60 % des cancers du sein. Il regroupe des tumeurs de bon Pronostic, caractérisées par le bas grade SBR, un faible pléomorphisme nucléaire et une faible prolifération.

En IHC, ce sous-type est défini par la forte expression des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone avec l'absence de surexpression de Her2 et un faible index de prolifération (Ki67) (inférieur à 14% ou 20% selon le seuil utilisé). Ces tumeurs expriment les cytokératines (CK) 8 et 18 et d'autres marqueurs luminaux (comme le RE et gènes associés : LIV1, FOXA1, GATA3, BCL2, Her3 et HER4). Cependant, on retrouve un faible niveau d'expression des gènes liés à la prolifération. Ces tumeurs sont peu chimio-sensibles et bénéficient plus du traitement hormonal.

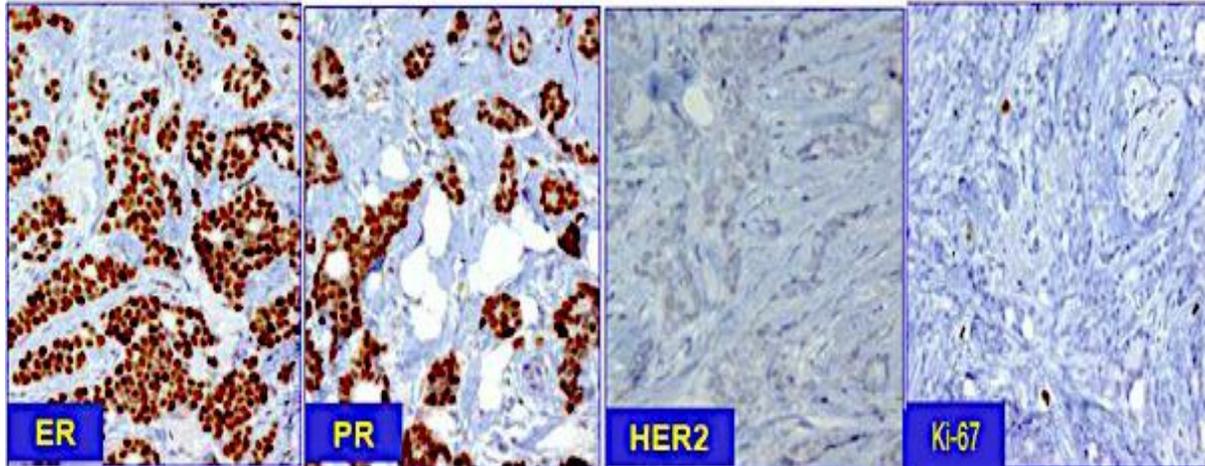


Figure 12 : Profil immuno histo chimique du sous type luminal A

[49]

4.5.5.2 Sous-type Luminal B :

Représente 15 à 20% des cancers du sein. Il définit un phénotype plus agressif. Ces tumeurs sont souvent de haut grade histologique (grade III SBR) avec un index de prolifération plus élevé. Leur pronostic est plus péjoratif avec un risque de récurrence et de mortalité plus élevés par rapport aux tumeurs de profil Luminal A.

En IHC, ces tumeurs sont caractérisées par un faible niveau d'expression des récepteurs hormonaux (RE +et/ou RP +), un Ki67 plus élevé (supérieur à 20%) et l'absence de la surexpression de l'Her2.

Elles présentent un certain degré d'instabilité génétique. Elles bénéficient de la chimiothérapie en plus du traitement hormonal vu le grade de prolifération élevé.

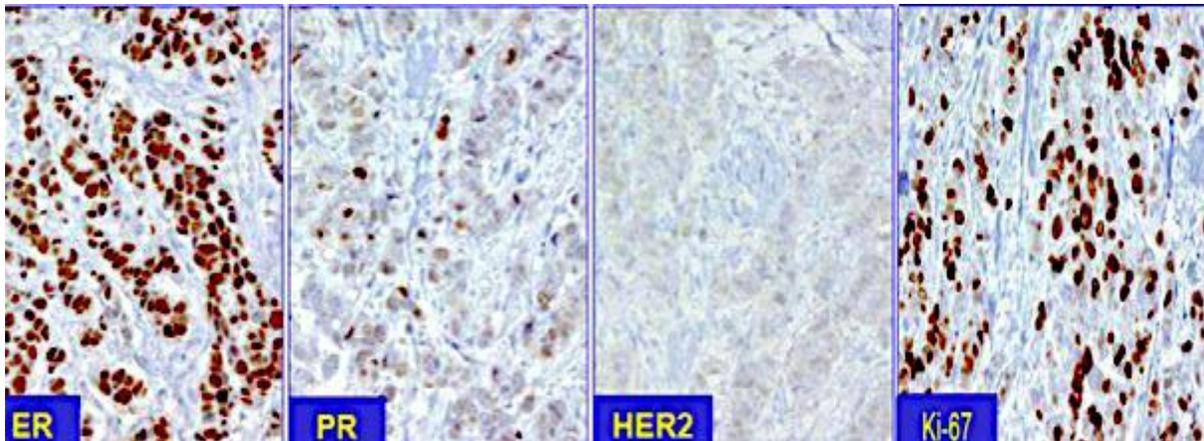


Figure 13 : Profil immuno histo chimique du groupe luminal B

[49]

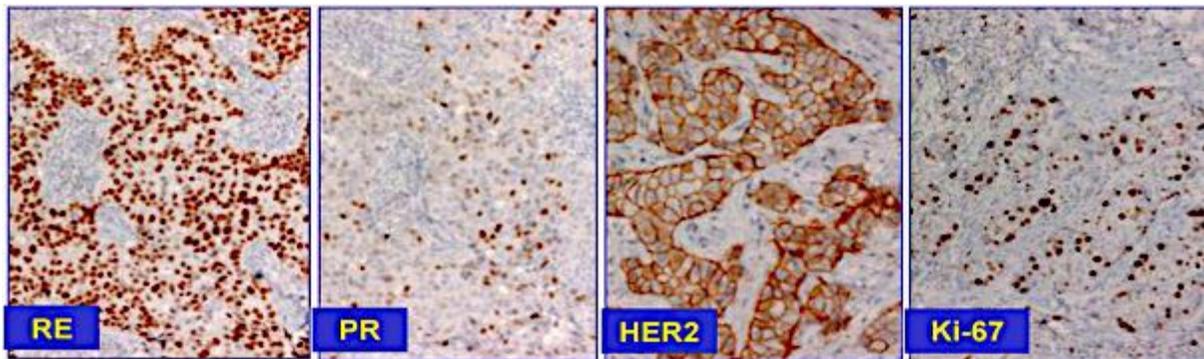
4.5.5.3 Sous-type Her2-like ou Her2 enrichi:

Représente 15 à 20 % des cancers mammaires. Le statut Her2 positif confère aux cellules tumorales une agressivité biologique et clinique. Ces tumeurs sont souvent de grade histologique élevé (grade III SBR) et hautement prolifératives avec des taux de rechute, de métastases et de mortalité élevés.

Le récepteur Her2 est codé par le gène Her2 qui est un pro-oncogène situé sur le chromosome 17. Les mutations de p53 sont fréquentes.

En IHC, ces tumeurs expriment les récepteurs hormonaux (RH+) dans 30 à 40 % des cas et sont appelées dans ce cas Luminal/Her2. Les tumeurs Luminal/Her2 sont souvent classées dans le sous-type Luminal B.

Ces tumeurs sont dites triple positives et bénéficient aussi bien de la chimiothérapie, de l'hormonothérapie et des thérapies ciblées anti-Her2. Leur pronostic est meilleur comparé aux tumeurs Her2 enrichi qui n'expriment pas les RH (RH-).



[49]

4.5.5.4 *Sous-type basal-like (BL):*

Représente 10 à 20 % des cancers du sein. Regroupent des tumeurs de haut grade et de mauvais pronostic [52]. Ce sous-type est défini par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux (RE et RP) et de l'oncogène Her2 avec l'expression d'au moins un des facteurs basaux : les cytokératines de haut poids moléculaires (CK5/6, CK14) et/ou la surexpression de EGFR (Epithelial Growth Factor Receptor) [52].

Ces tumeurs sont caractérisées par une instabilité génétique importante avec fréquence des mutations de p53 retrouvée dans environ 85 à 100 % [53].

Ces tumeurs présentent les mêmes caractéristiques que les cellules basales normales, d'où l'appellation Basal-like. Elles dérivent des mêmes cellules souches luminales et expriment de ce fait les cytokératines de faible poids moléculaire (CK8/18).

En pratique, les tumeurs BL sont souvent assimilées au cancer du sein triple négatif (TN) alors que ces deux groupes ne sont pas synonymes [54], [55].

Des travaux sur le profil génomique des tumeurs de phénotype BL ont démontré qu'environ 20% de ces tumeurs ont un profil soit luminal ou Her2 enrichi du fait de l'amplification soit des gènes des RH ou de l'oncogène Her2.

Ces chiffres varient entre 18 et 40% selon les séries [56].

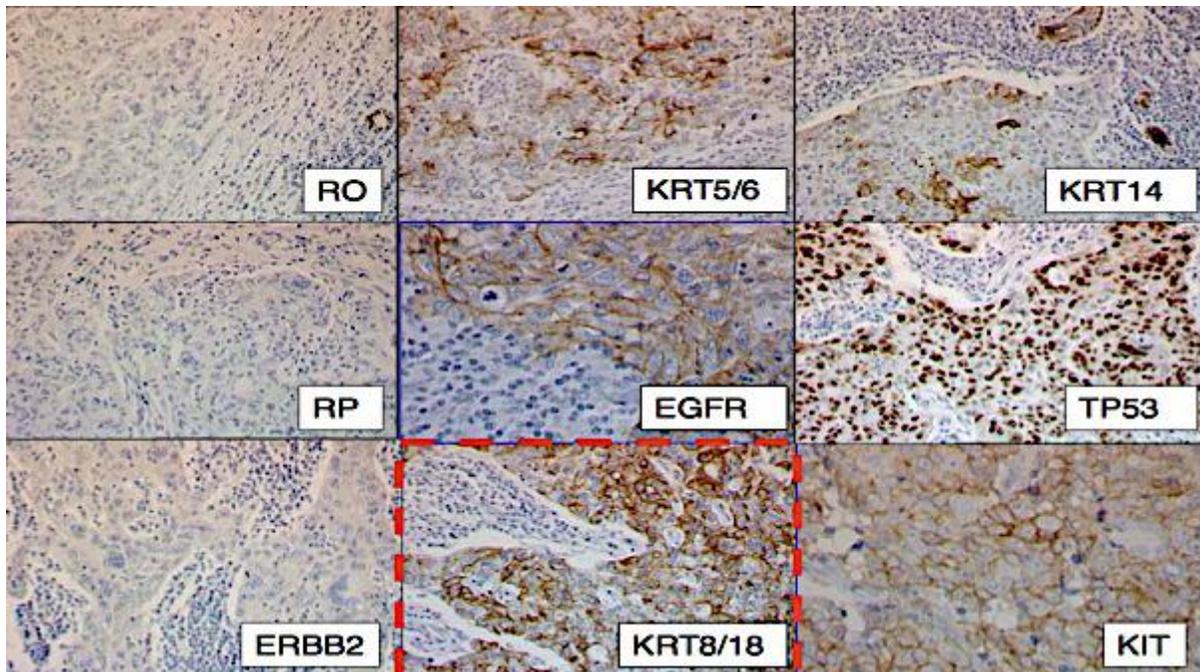


Figure 15 : Profil immunohistochimique du groupe basal like (BL)[43]

5. Particularités du Cancer du sein triple négatif (TN)

5.1 Définition du cancer du sein triple négatif :

Le diagnostic de cancer du sein triple négatif (TN) est un diagnostic d'exclusion. Il est défini sur le plan phénotypique en IHC par l'absence d'expression des deux récepteurs hormonaux (RE- et RP-) ainsi que l'absence de la surexpression de l'oncogène Her2 en IHC ou absence de l'amplification du gène Her2 en Hybridation In Situ (ISH) [28]. Cette définition dépend du seuil de positivité des récepteurs hormonaux utilisé en IHC[57], [58], [59], [60].

En fonction des équipes, le seuil de positivité varie de 1 à 10% de cellules positives. Il n'existe pas de recommandations particulières quant au seuil à utiliser. Une tumeur est dite RH+ lorsqu'elle exprime un des récepteurs hormonaux ou les deux à la fois (RE et/ou RP). Le seuil de positivité reconnu en Europe est à 10% alors qu'en Amérique du nord on retient le seuil de 1% (recommandation ASCO/CAP)[61] ;

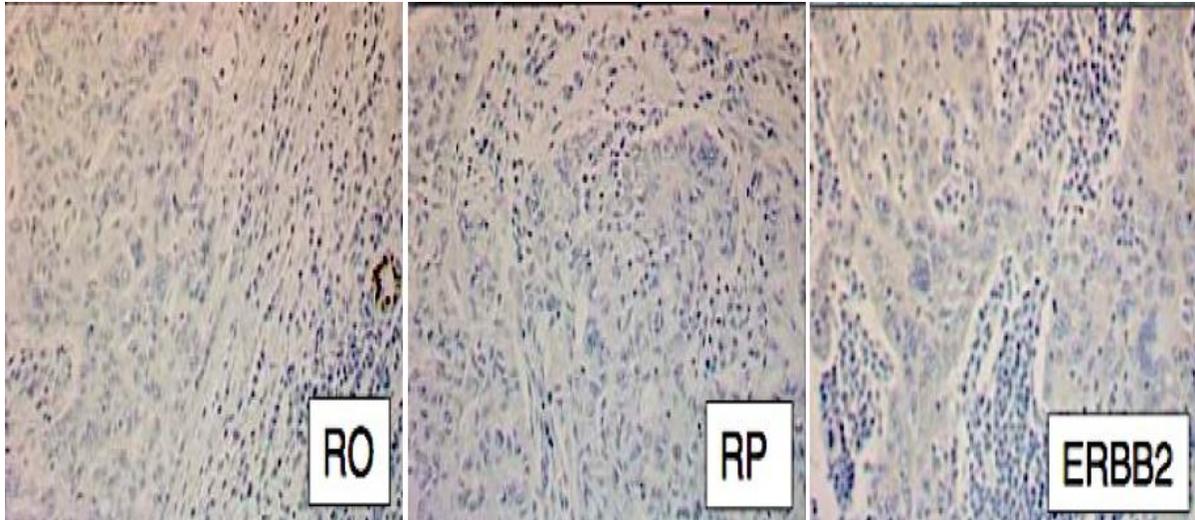


Figure 16 Profil immunohistochimique triple négatif (TN) [49]

Le cancer du sein TN représente 10 à 20 % des cancers du sein, selon les séries [51], [52]. Il représente le sous-type le plus agressif de cancer du sein. Ces tumeurs sont généralement agressives, peu différenciées et associées à un index mitotique élevé, leur pronostic est défavorable.

Ces tumeurs présentent une importante instabilité génétique avec une fréquence des mutations génétiques des gènes BRCA1 et BRCA2[62].

Cependant, dans l'étude rapportée par Dent, environ 10% des cancers TN présentaient un grade histologique faible (grade I) [63].

5.2 Le cancer du sein Basal-Like (BL) et cancer TN :

A ce jour, il n'existe pas de consensus pour définir le sous-type BL en IHC.

La seule définition du cancer du sein BL est une définition moléculaire. Le profil BL était souvent corrélé au TN mais ces deux profils ne sont pas synonymes même s'ils présentent de nombreuses similitudes [64]. La concordance entre les deux profils n'est pas complète à 100% (spécificité de 100% sensibilité de 76%), ceci a été démontré dans plusieurs travaux où environ 54 à 85% des tumeurs TN ont un profil Basal-Like (TN-BL) selon les séries [65], [66] alors que seulement 60 à 70 % des tumeurs BL sont des tumeurs TN [67], [68].

Ces tumeurs sont fréquentes chez les patientes jeunes, de race noire (les afro-américaines) et sont souvent diagnostiquées à un stade avancé parfois entre deux mammographies de dépistage, on les appelle alors des cancers d'intervalle [69].

Le profil BL est défini par l'expression en IHC d'un des marqueurs myoépithéliaux à savoir les cytokératines (CK) de haut poids moléculaire (CK 5/6, CK 14 ou CK17), la surexpression de l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) et/ou du c-Kit [70], [71]. La positivité de l'EGFR (ou Her1) et des CK 5/6 varie de 56 à 84% des cas.

Sur le plan histologique, ces tumeurs sont majoritairement constituées de carcinomes canaux infiltrants (CCI) ou carcinomes non spécifiques (NOS) de haut grade [72] présentant un index mitotique élevé, une nécrose centrale associée parfois à des zones de fibrose et un infiltrat lymphocytaire donnant un aspect médullaire typique ou atypique [73]. Cependant, on y retrouve aussi une concentration de types histologiques rares de carcinomes mammaires dont le pronostic est meilleur que celui du CCI comme les carcinomes sécrétoires juvéniles, les carcinomes adénoïdes kystiques et les carcinomes médullaires [74]. Certains carcinomes lobulaires peuvent également avoir un profil BL [75].

Les tumeurs TN-BL sont les plus agressives, diagnostiquées fréquemment à un stade localement avancé avec de grosses tumeurs et plus d'atteinte ganglionnaire par rapport aux tumeurs TN Non-BL : 67% contre 58% en cas de TN Non-BL selon la série de Rakha publié en 2007 [76]. Les rechutes sont précoces, locales ou viscérales, d'évolution rapide responsables de mortalité élevée [77], [78].

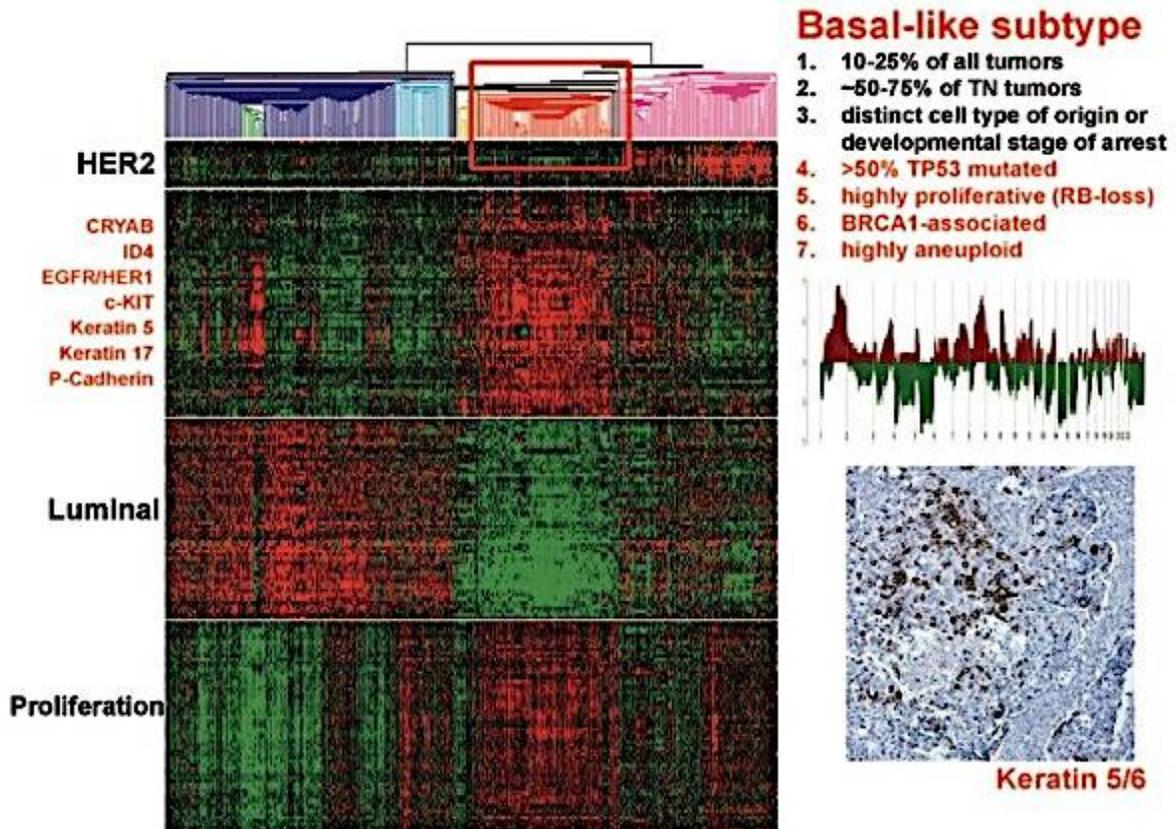


Figure 17 Profil génomique de cancer du sein. Sous type Basal Like (BL). [51]

5.3 Cancers du sein TN, BL et mutation BRCA1 :

Il existe un certain lien entre les cancers du sein TN, BL et la voie BRCA [79], [80] (Tableau 5). La majorité des cancers mammaires des patients présentant une mutation (familiale) du gène BRCA1 ont un aspect morphologique de type TN ou BL.

Leur profil IHC (TN et BL) est superposable dans 75 à 90% des cas [81].

Leur instabilité génétique est liée à une pathologie primitive d'un des mécanismes de réparation de l'ADN [82]. Leur profil évolutif est également semblable[83].

En pratique clinique, le phénotype BL ou TN doivent faire rechercher une mutation des gènes BRCA 1 ou BRCA 2 surtout quand il s'agit de patientes jeunes avec antécédents familiaux de cancers du sein ou de l'ovaire (intérêt de consultation d'oncogénétique).

Tableau 5 Association profil TN, BL et BRCA1[84]

Association	Incidence
Tumeurs avec mutation BRCA1 et profil TN	90 %
Tumeurs BRCA1 et profil BL	80-90 %
Tumeurs de profil TN avec mutation BRCA1	10 %

5.4 Tumeurs TN sporadiques (BRCA-like ou BRCA-ness):

Les cancers du sein TN sporadiques et ceux survenant chez des femmes porteuses de mutation de BRCA1 ont des profils moléculaires très proches et la seule différence réside dans l'absence de mutation en cas de tumeurs TN sporadiques (BRCA-ness). Cependant, ces tumeurs présentent un dysfonctionnement de BRCA1 par d'autres mécanismes [85], [86]. Plusieurs hypothèses ont essayé d'expliquer ce phénomène; il s'agirait probablement d'une sous-régulation médiée par des mécanismes épigénétiques à type de méthylation de gènes promoteurs et/ou de transcription silencieuse de BRCA1.

Un faible niveau d'expression de la protéine BRCA1 est retrouvé dans les tumeurs BL, dans les tumeurs de haut grade (SBR 3) ainsi que les tumeurs n'exprimant pas les récepteurs hormonaux [87]. Les tumeurs BL ont souvent une inactivation somatique ou acquise de BRCA1.

Tableau 6 Méthylation du promoteur BRCA1 et cancer du sein [88]

Sous types moléculaires du CS	Lum A (%)	Lum B (%)	Her2 (%)	Basal/TN (%)
Méthylation BRCA (n=18) sporadique	5 (28)	2 (11)	1 (5)	10 (56)
Absence de Méthylation BRCA (n=59) sporadique	25 (42)	21 (36)	3 (5)	10 (17)

5.5 Hétérogénéité des TN et classification moléculaire des TN :

Afin de mieux caractériser les tumeurs TN et dans le but de développer des thérapies spécifiques ou ciblées, les travaux se sont multipliés dans ce domaine afin de proposer une classification moléculaire propre aux cancers TN.

En 2007 des analyses génomiques ont permis de proposer une nouvelle classification moléculaire du cancer du sein comportant cinq sous-types au lieu des quatre sous-types connus (Luminal A, Luminal B, Her 2 amplifié et Basal-like) avec un nouveau sous-type appelé Claudin-low [89].

Le sous-type Claudin -low représente environ 5 à 10 % des cancers du sein. Il se caractérise par une faible expression des marqueurs luminaux, une faible voire une absence d'expression des protéines de la jonction et de l'adhésion cellulaire (E-Cadhérine, Claudins 3, 4, 7) ainsi qu'une faible expression des gènes de la prolifération (faible Ki67) [90]. Ces tumeurs expriment fortement les marqueurs de transition épithélio-mésenchymateuse (TEM), les gènes de la réponse immunitaire ainsi que les marqueurs de cellules souches cancéreuses (ALDH1) [91].

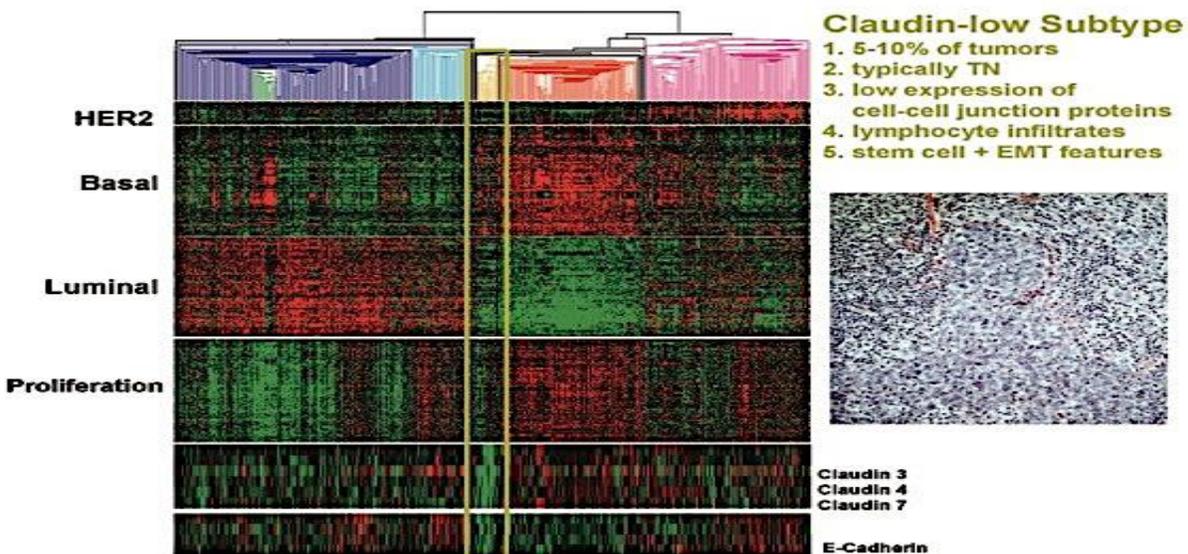


Figure 18 Profil génomique de cancer du sein sous-type Claudin -Low[92]

Les tumeurs Claudin -low sont typiquement de haut grade et possèdent un riche infiltrat lymphocytaire. Elles dériveraient des cellules souches mammaires et sont retrouvées

dans les carcinomes métaplasiques, médullaires ainsi que les tumeurs résiduelles post-chimiothérapie [92].

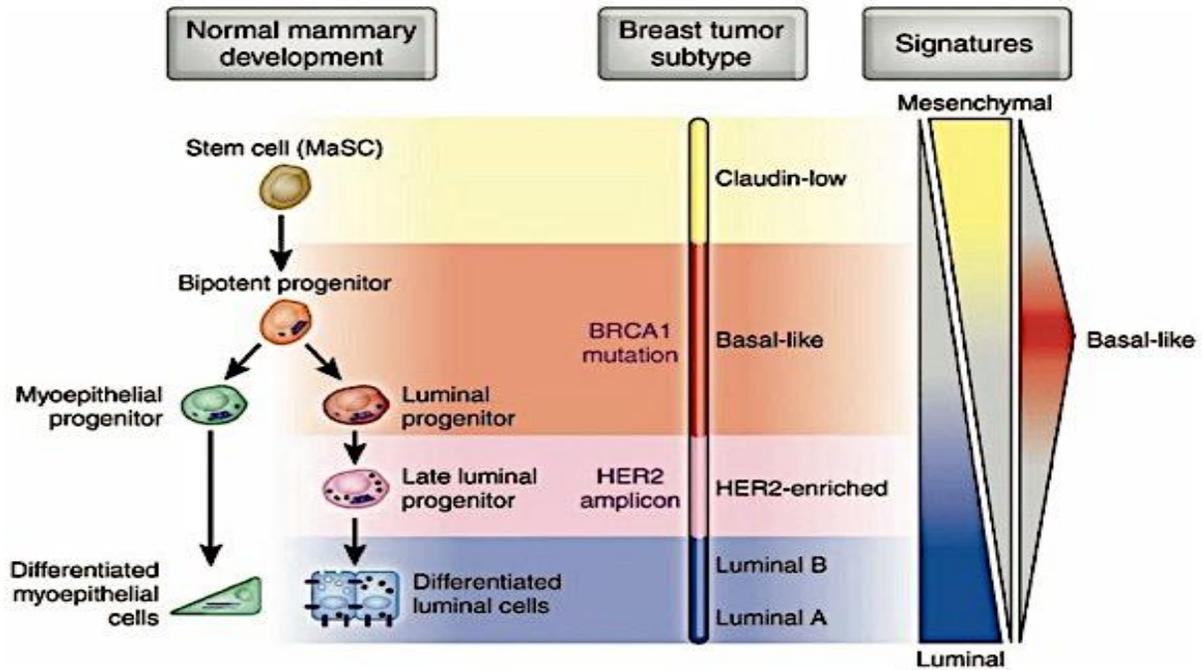


Figure 19 Cellules mammaires souches et origine des sous -types de cancer du sein

[Prat and Pérou. Nature Médecine 2009.15(8) 842-4]

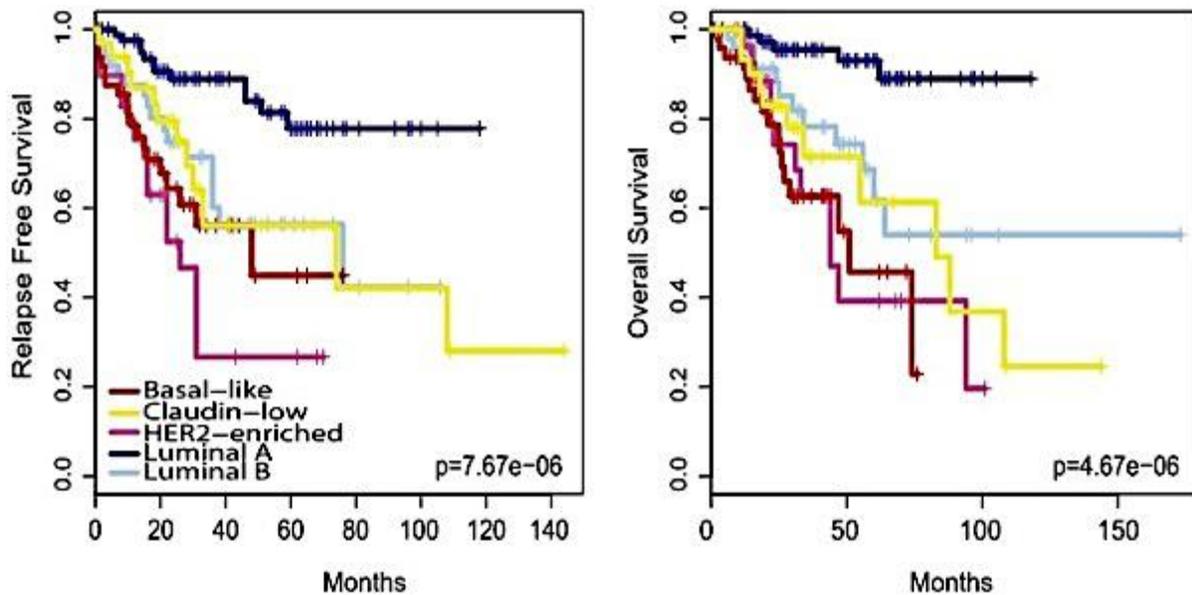


Figure 20 Survie sans rechute et survie globale du sous -type Claudin –Low comparé aux autres sous-types de cancer du sein [93]

Il paraissait clair après ces travaux que les TN regroupaient différents profils génétiques de tumeurs [94]. Actuellement la classification utilisée pour les TN est celle de Lehmann publiée en 2009, elle identifie 6 sous-groupes :

5.5.1 Le Basal-like 1 (BL1):

Représentent environ 18% des TN, ces tumeurs sont enrichies en gènes du cycle cellulaire, de la réplication de l'ADN (CCNA2, PLK1, BIRC5, MYC, NRAS), avec élévation des gènes associés à la réparation de l'ADN (CHEK 1, FANCA, RAD51, MSH2, RAD21...). Elles sont connues pour leur forte chimio sensibilité avec des taux les plus élevés de réponse histologique complète (pCR) à une chimiothérapie néoadjuvante à base d'anthracyclines et taxane de l'ordre de 52%.

Ces tumeurs seraient plus sensibles aux agents agissant sur l'ADN (alkylants et sels de platine) et aux inhibiteurs de réparation de l'ADN (inhibiteurs PARP) [95].

5.5.2 Le Basal-like 2 (BL2):

Représentent 13% des TN. On décrit une amplification des gènes impliqués dans l'activation des voies de signalisation de certains facteurs de croissance (EGF, NGF, MET, Caténine et IGF1R). Ce sous-type aurait une origine myoépithéliale (P63, CD10).

Ces tumeurs présentent l'index de prolifération le plus élevé avec un Ki67 de 70% en moyenne par rapport à 40% pour les autres sous-types).

Contrairement aux BL1, ces tumeurs sont connues pour leur chimiorésistance avec des taux de pCR de 0% après chimiothérapie néoadjuvante à base d'anthracyclines et taxanes [96].

5.5.3 Immuno- modulateur (IM):

Ce groupe est caractérisé par l'expression des gènes impliqués dans la réponse immunitaire types TH1/TH2 (Lymphocytes T Helper), Cellules Naturel Killer (NK), lymphocytes B et T, cytokines IL-12, IL-7 avec les facteurs de transduction comme NFkB, TNF, JAK/STAT. Ces tumeurs sont caractérisées par la présence d'un important infiltrat lymphocytaire. Il a été démontré que la présence de signature de type médullaire était un élément de bon pronostic. [97]

5.5.4 Mésenchymal et Mésenchymal Stem-cell Like (M/ MSL):

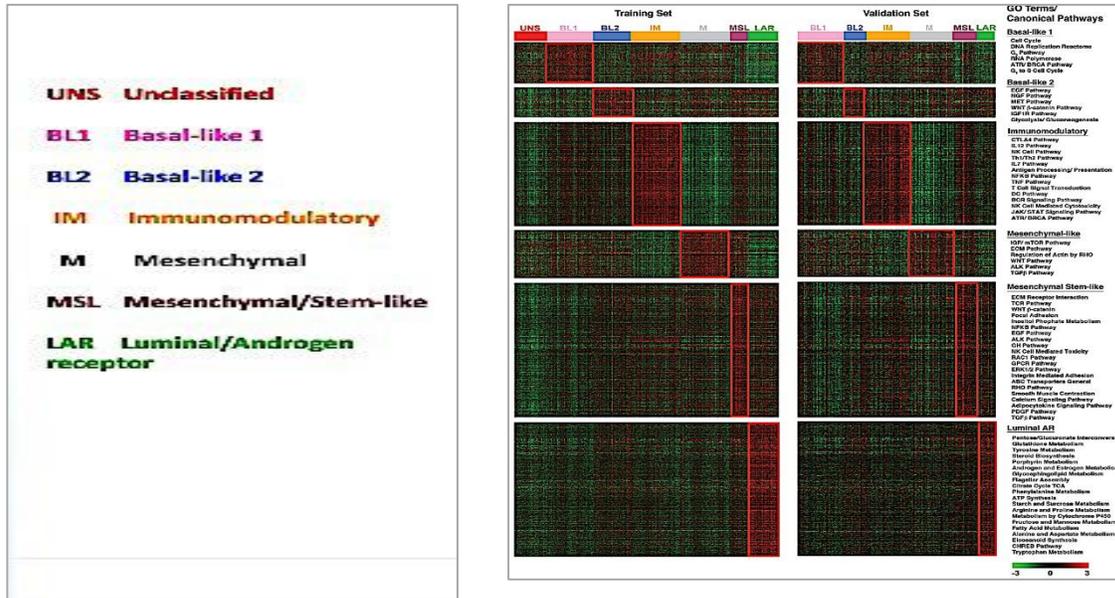
Ces deux sous-groupes présentent une amplification des gènes favorisant la mobilité cellulaire, les gènes de la voie de ALK, TGFb (TGFBL1, SMAD6, SMAD7, NOTCH1, TGFB1, TGFB2) ainsi que les gènes de la différenciation épithélio-mésenchymateuse (TEM) [98].

Le MSL se caractérise par une faible expression des gènes des protéines de la jonction et de l'adhésion cellulaire (E-Cadhérine, Claudins 3, 4, 7) le rendant très proche du sous-type claudin-low décrit par Prat, alors que le M présente des altérations de la voie PI3K/AKT/mTOR, qui constitue une des voies cibles explorées dans le traitement des tumeurs M TN [99].

5.5.5 Luminal androgène (LA) :

De pronostic significativement différent, ce sous-groupe est caractérisé par un faible taux de réponse à la chimiothérapie classique [100]. Il se caractérise par l'amplification des gènes des récepteurs androgéniques. 70% des cancers du sein expriment les récepteurs aux androgènes. Cependant, seulement 11% des cancers TN expriment ces récepteurs [101].

La recherche d'expression des RA se fait en IHC mais on ne connaît pas le seuil de positivité permettant de sélectionner les tumeurs éligibles à un traitement anti-androgénique. Différentes classes des anti-androgènes sont en cours d'évaluation en situation métastatique [102].



Plus récemment, une nouvelle classification génomique a été proposée par Burstein utilisant le profil ADN et ARN étudié sur 198 échantillons de cancers du sein TN et qui a permis de regrouper les 6 sous-groupes de Lehmann en 4 sous-groupes de pronostic différents afin de faciliter le développement de thérapies ciblées en regroupant les tumeurs ayant des cibles communes. Ces sous-groupes sont : le luminal androgène (LAR), le mesenchymal (MES), le basal-like immuno-supresseur (BLIS) et le basal-like immuno-activateur (BLIA) [103].

Tableau 7 Analyse de profil génomique des sous-types de cancer du sein TN [92]

Sous-type de cancer du sein TN selon Lehmann	Sous-type de cancer du sein TN selon Burstein
Basal-Like 1 (BL1) Basal-Like 2 (BL2)	Basal-Like Immuno-Supresseur (BLIS)
Immuno-modulatory (IM)	Basal-Like Immuno-Activateur (BLIA)
Mesenchymal (M) Mesenchymal Stem Like (MSL)	Mesenchymal (MES)
Luminal AndrogenReceptor (LAR)	Luminal AndrogenReceptor (LAR)

6. Caractéristiques cliniques, radiologiques et histologiques des cancers TN :

6.1 Aspect clinique :

Vu la prévalence de ce type de cancer chez les femmes jeunes pré-ménopausées, le diagnostic est fréquemment fait au stade de masse palpable.

Seulement un tiers des tumeurs font moins de 2 cm au diagnostic alors que plus de la moitié des cas sont diagnostiqués à un stade localement avancé (stade III taille plus de 5 cm) [104].

L'évolution rapide de ces tumeurs agressives fait qu'elles sont sur représentées dans les cancers d'intervalle (cancers diagnostiqués entre deux mammographies de dépistage) [90]. Dans la maladie TN, il n'existe pas de corrélation entre la taille tumorale et l'atteinte ganglionnaire pour les tumeurs de moins de 5 cm. Les cancers TN sont peu lymphophyles par rapport aux autres sous-types de cancer du sein. Ceci est plus connu pour les cancers associés à une mutation BRCA1 [91]. Ce qui suggère un mode de dissémination différent des autres sous-types, qui se fait préférentiellement par voie hématogène que ce soit pour les stades précoces que pour les formes localement avancées ou métastatiques.

6.2 Aspects radiologiques :

6.2.1 Mammographie :

Ces cancers se présentent parfois comme une masse circonscrite, sans spicules périphériques dans 20 à 24% des cas, avec absence de microcalcifications dans environ 49 à 100% des cas. Cette particularité évoque un cancer agressif, une prolifération majeure sans carcinome canalaire in situ associé, caractéristique des TN particulièrement chez les patientes jeunes [92].

Bien que souvent diagnostiqués au stade de masse palpable, environ 18% des cancers TN sont occultes à la mammographie initiale [92 93 94]. Par conséquent, la mammographie seule n'est pas l'examen optimal au diagnostic de cancer de sein TN ni dans la surveillance ou dépistage de femmes à haut risque de cancer du sein TN.

6.2.2 Echographie mammaire :

De meilleure sensibilité que la mammographie. Environ 21 à 41% des cancers du sein TN ont l'aspect de lésions bénignes. Cependant, la présence d'un renforcement postérieur ou zone liquidienne centrale correspondant à la nécrose tumorale, doit faire suspecter un cancer TN.

6.2.3 Echographie des aires ganglionnaires :

L'échographie est l'examen clé dans l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire homolatérale et controlatérale. Elle explore la région axillaire, sous et sus-claviculaire ainsi que la chaîne mammaire interne.

Cet examen est essentiel et permet d'orienter la stratégie thérapeutique en fonction de l'existence ou pas d'une atteinte ganglionnaire (intérêt de la chimiothérapie néoadjuvante, du type de chirurgie axillaire et des volumes cibles de radiothérapie).

Elle précise les caractéristiques des ganglions et guide la ponction de toute lésion non palpable dont l'examen cytologique permet d'affirmer ou d'infirmer l'atteinte néoplasique.

6.2.4 IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) mammaire :

Dogan [93] rapporte dans sa série que 91 à 95% des tumeurs TN sont visibles sur mammographie et échographie alors que l'IRM détecte toutes les tumeurs (sensibilité de 100%).

Ces tumeurs se caractérisent à l'IRM par des contours lisses, la présence d'une zone de nécrose centrale, la prise de contraste est intense avec une image en hypersignal en T2. L'IRM est l'examen le plus sensible dans la détection de la multifocalité et de la multicentricité d'un cancer du sein, détectant en moyenne 15% de lésions surnuméraires, ce qui modifierait la prise en charge thérapeutique locale en cas de traitement conservateur retenu au départ.

L'IRM constitue le meilleur examen de baseline en cas de traitement néoadjuvant. Elle est considérée également comme l'examen clé dans l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie car selon certaines études, l'IRM mammaire pourrait prédire une réponse complète à une chimiothérapie néoadjuvante.

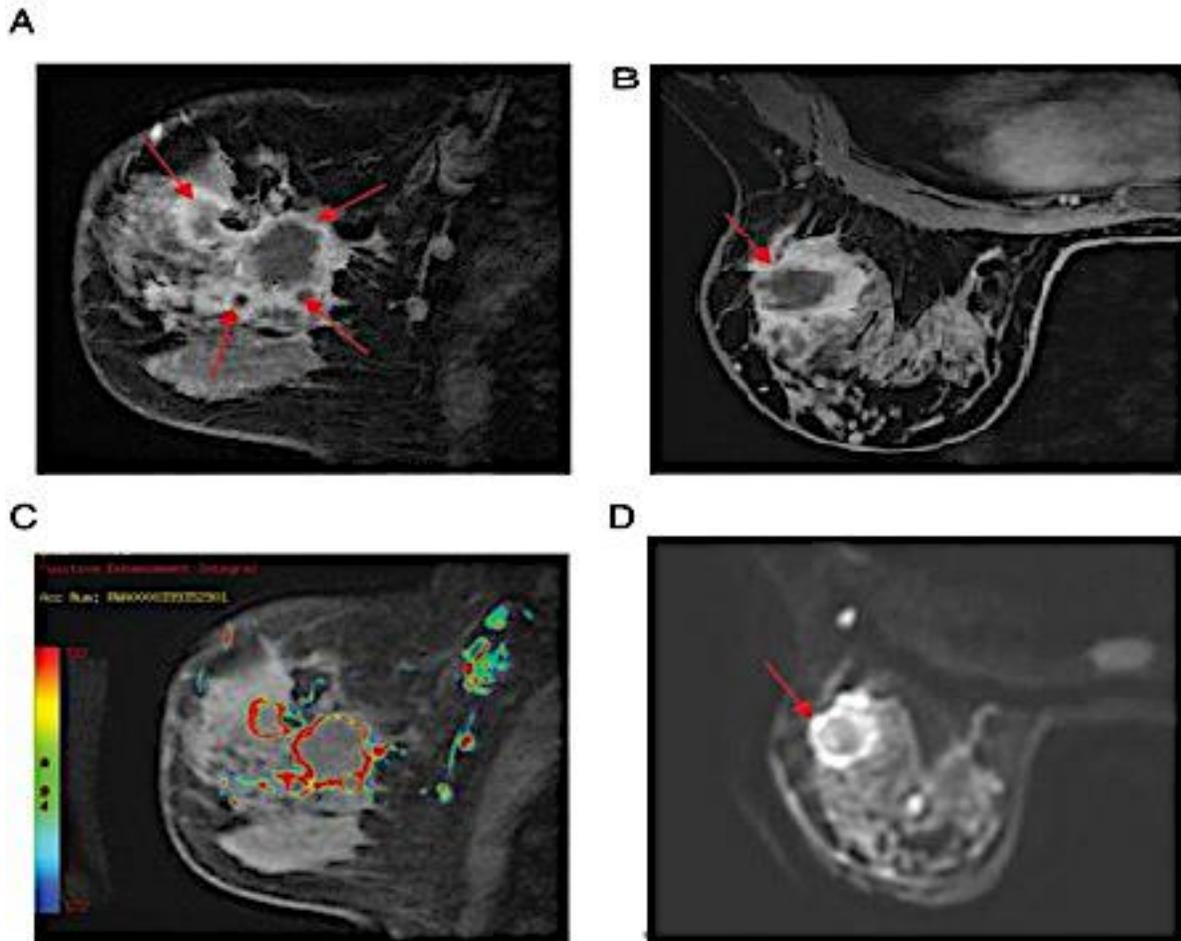


Figure 22 Aspect IRM de cancer du sein TN [Dogan : Annals of Onco 23(suppl 6)2012]

6.3 Dépistage des patientes à haut risque :

La mammographie a une faible valeur prédictive vu la faible incidence de microcalcifications dans le cancer TN. Selon une étude multicentrique anglaise, la sensibilité et la spécificité de l'IRM sont de l'ordre de 77% [95]. De ce fait, l'IRM est actuellement considérée comme l'examen de choix chez les patientes à haut risque bien qu'on ne dispose pas encore de données sur son impact sur la survie à long terme.

6.4 Bilan d'extension:

Il est recommandé de pratiquer un bilan d'extension devant tout cancer du sein diagnostiqué à un stade localement avancé. Un cancer du sein est considéré à haut risque de métastases dans les cas suivants : présence d'atteinte ganglionnaire ou taille tumorale ≥ 5 cm,

patient signale des signes cliniques qui suggèrent la présence de métastases (douleurs, impotence fonctionnelle, céphalées, vertige). Cependant, les recommandations ne prennent pas en considération le profil moléculaire de la tumeur, qui définit des tumeurs biologiquement agressives avec un risque accru de métastases à distance au moment du diagnostic ou à risque élevé de rechute précoce.

Ce bilan devrait comporter un scanner thoracique, abdominal et pelvien plus une scintigraphie osseuse en raison du risque élevé de métastases viscérales dans la maladie TN (voir plus bas : facteurs pronostic et évolution).

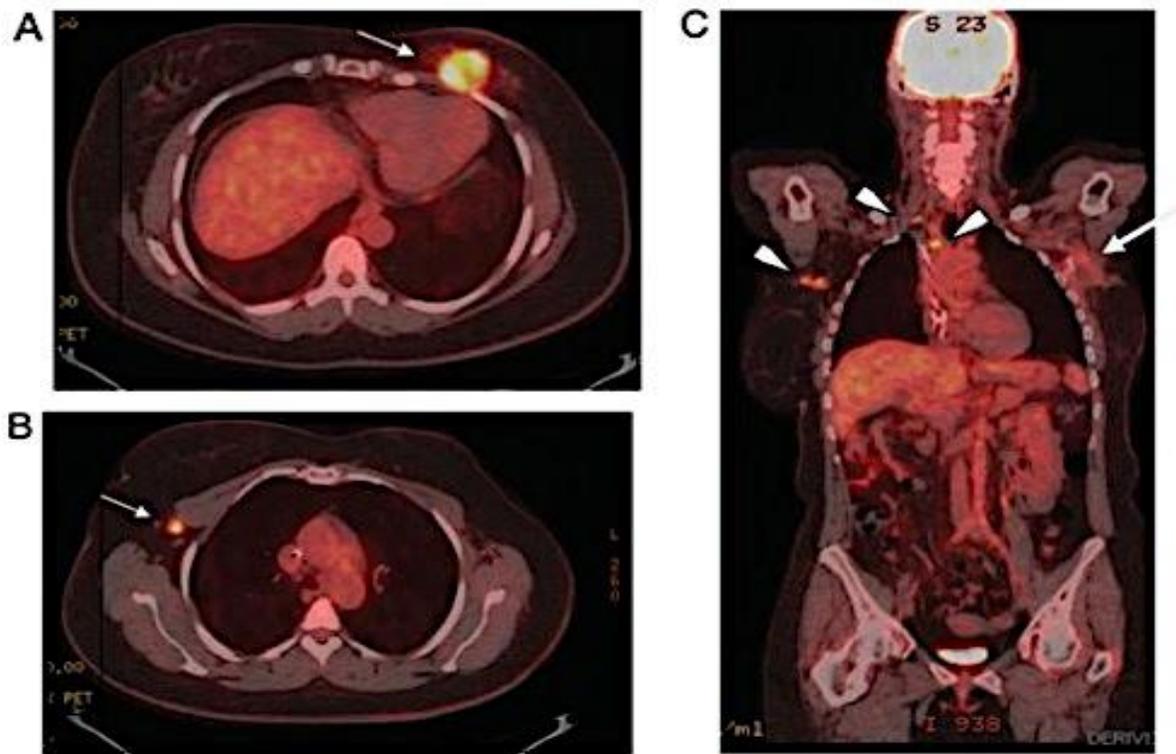


Figure 23. Positron emission tomography (PET)-computed tomography (CT) dans le cadre de bilan d'extension de cancer du sein TN. (A) tumeur mammaire, (B) adénopathie axillaire homolatérale, (C) métastases ganglionnaires sus claviculaire, axillaire droite et nodule pulmonaire apical droit [Dogan : Annals of Onco 23(suppl 6)2012]

Le Pet-scan ou le 18F-FDG-PET ((18F) 2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography) n'est pas l'examen recommandé en première intention pour le bilan d'extension d'un cancer TN. Cependant cet examen pourrait être utile comme bilan initial de cas diagnostiqués à un stade localement avancé à risque élevé de métastases à distance.

6.5 Types histologiques :

Les tumeurs TN représentent un groupe histologiquement très hétérogène.

Ces types histologiques sont parfois très rares et de pronostic complètement différent de celui des formes fréquentes. Cependant, le traitement demeure le même que celui du carcinome canalaire infiltrant (NST).

6.5.1 Les Carcinomes non spécifiques (NOS):

Représentent la forme la plus fréquente des carcinomes mammaires en général et des TN en particulier. 66% des carcinomes mammaires de profil TN sont des CCI.

Ce sont essentiellement des carcinomes de haut grade de malignité ou de grade 3 de SBR (Scorff Blomm et Richardson) qui se caractérisent par : une architecture peu différenciée, de nombreuses images de mitoses, un rapport nucléo-cytoplasmique important ainsi que des noyaux irréguliers et hyper-chromatiques. La masse tumorale refoule le tissu de voisinage et présente des zones de nécroses géographiques souvent centrales

6.5.2 Les carcinomes métaplasiques :

Leur incidence varie de 0,2 à 0,6% avec un âge médian entre 47 -61 ans. Ils constituent un groupe tumoral hétérogène soit purement épithélial (carcinome épidermoïde métaplasique ou carcinome à cellules fusiformes) soit à double contingent épithélial et mésenchymateux (carcinosarcome) [111]. Le carcinome métaplasique avec différenciation osseuse extensive est très rare [[112], [113]].

Ces tumeurs sont de haut grade (grade II, III dans 66%) et ont souvent un profil sont souvent diagnostiqués sous forme de larges masses mammaires sans atteinte ganglionnaire. L'atteinte ganglionnaire est décrite dans seulement 5 à 25% des cas.il TN en IHC avec un Ki 67 élevé et une p53 positive][114], [115].

Ils sont souvent diagnostiqués sous forme de larges masses mammaires sans atteinte ganglionnaire. L'atteinte ganglionnaire est décrite dans seulement 5 à 25% des cas.

Ces tumeurs se caractérisent par un risque élevé de rechute locale et de dissémination à distance dans environ 50% des cas [116] alors que 10% des cas sont déjà métastatiques au moment du diagnostic. Ces métastases touchent principalement le poumon et le système nerveux central.

Ces tumeurs présentent de nombreuses altérations génétiques avec fréquence des mutations de TP 53 et de PIK3CA (Phosphatidyl Inositol-kinase), retrouvées dans 78% et 48 % des cas respectivement [117], [118]. On décrit également une inactivation fréquente de la voie BRCA1 à type de méthylation de BRCA1 décrite dans environ 63% des cas [119].

Des altérations de la voie PI3K /Akt sont fréquentes dans les tumeurs métaplasiques de profil basal-like.

Le pronostic est plus défavorable que celui des autres carcinomes TN avec un taux de survie globale (SG) à 5 ans compris entre 28 -68% selon les séries [120], [121]

6.5.3 Les carcinomes médullaires (CM) ou les carcinomes invasifs sans type particulier (NOS) avec un motif basal et médullaire (Annexe 2) :

Les carcinomes présentant des caractéristiques médullaires ont été regroupés dans un sous ensemble morphologique combiné ou la catégorie de carcinome invasif ; sans type particulier (NST) avec un motif basal et médullaire représentent moins de 2% des carcinomes mammaires et sont plus fréquents chez les femmes jeunes (moins de 50 ans) avec peu d'atteintes ganglionnaires.

Ces carcinomes sont définis par 5 critères histologiques obligatoires au diagnostic (critères de Rodilfi) qui sont : une tumeur bien limitée, un stroma riche en lymphocyte (lymphoïde), une architecture de type syncitial (>75%), et surtout l'absence de glande ou de lésions de Cis [122]. L'absence de l'un de ces critères écarte le diagnostic de carcinome médullaire, on les appelle alors les carcinomes médullaires atypiques.

Les CM apparaissent radiologiquement souvent sous la forme d'une masse bien limitée avec même un aspect bénin à l'IRM mammaire.

Ces tumeurs sont aneuploïdes et hautement prolifératives. Elles sont presque toujours de phénotype TN et expriment les cytokératines (CK) 5/6 [123].

Malgré ces éléments histologiques défavorables, ces tumeurs restent de meilleur pronostic comparé aux CCI de phénotype TN, à grade équivalent [124].

La prévalence des carcinomes médullaires est plus marquée en cas de mutation BRCA1 où elle dépasse les 16% [125].

6.5.4 Les carcinomes adénoïdes kystiques :

Forme très rare < 1% des cancers mammaires. Ces carcinomes sont formés par des cellules épithéliales et myoépithéliales organisées selon une architecture tubulaire ou cribriforme. Ces tumeurs sont presque toujours de phénotype TN avec un index mitotique généralement faible.

Les cellules basaloïdes sont positives pour la P63, l'actine musculaire lisse, la calponine ainsi que les cytokératines 5/6 et 14 [126], [127]. Il existe également une forte expression de c-KIT mais avec absence de mutation de ce dernier [128].

Ces tumeurs sont plus fréquentes chez les femmes post-ménopausées avec un âge médian de 60 ans. L'atteinte ganglionnaire a été rapportée dans 0 à 8% des cas seulement [129], [130].

Le pronostic est excellent avec une survie globale à 5 et 10 ans qui dépasse les 95% et 90% respectivement [131].

Les métastases apparaissent plusieurs années après le diagnostic, plus fréquemment au niveau pulmonaire dont d'évolution est lente.

Sur le plan moléculaire, ces tumeurs sont classées parmi les tumeurs Basal-like, on leur décrit une faible instabilité génétique avec une translocation caractéristique t(6;9)(q22-23; p23-24)(MIB, NFIB) présente dans plus de 90 % des cas et qui permet le diagnostic moléculaire de l'adénoïde kystique [132], [133], [134].

6.5.5 Les carcinomes juvéniles sécrétoires :

Forme extrêmement rare représentant 0,1 à 0,2% des cancers mammaires. Ils sont décrits chez les deux sexes avec un âge médian au diagnostic entre 25 et 40 ans [120]. Ils se traduisent radiologiquement par un aspect de lésions bénignes.

Ils sont caractérisés histologiquement par une architecture solide, kystique et tubulaire avec présence de sécrétions intra et extra-cellulaires (PAS+) ainsi qu'un matériel glandulaire éosinophile. Ces tumeurs sont de profil TN de bas grade avec un faible Ki67 [135].

Sur le plan moléculaire, elles se caractérisent par la translocation spécifique t(12;15)ETV6-NTRK3 [136], [137].

Ces tumeurs sont de bon pronostic. Les rechutes sont rares et ne surviennent généralement que plusieurs années après le diagnostic (12-20 ans) [137], [138], [139].

6.5.6 Les carcinomes apocrines :

Représentent 0,3 à 4% des carcinomes mammaires survenant généralement chez des patientes ménopausées (entre 52-61 ans). Il n'y pas eu de cas décrits chez l'homme. Ils sont considérés comme une variante des carcinomes non spécifiques.

On ne leur décrit pas de particularités cliniques ni radiologiques, on rapporte par contre une faible fréquence de l'atteinte ganglionnaire.

Les carcinomes apocrines pures expriment rarement les récepteurs hormonaux (RH) contre une forte expression des récepteurs aux androgènes (RA) [140]. Ils sont classés comme des TN dans moins de 50% des cas vu que l'Her2 est surexprimé dans environ 33 à 54% des cas. Ils n'expriment ni les cytokératines de haut poids moléculaire ni l'EGFR ni le c-Kit. On retient le diagnostic de carcinome apocrine devant la positivité des récepteurs aux androgènes. Les tumeurs apocrines de profil triple négatif ont un pronostic intermédiaire [141].

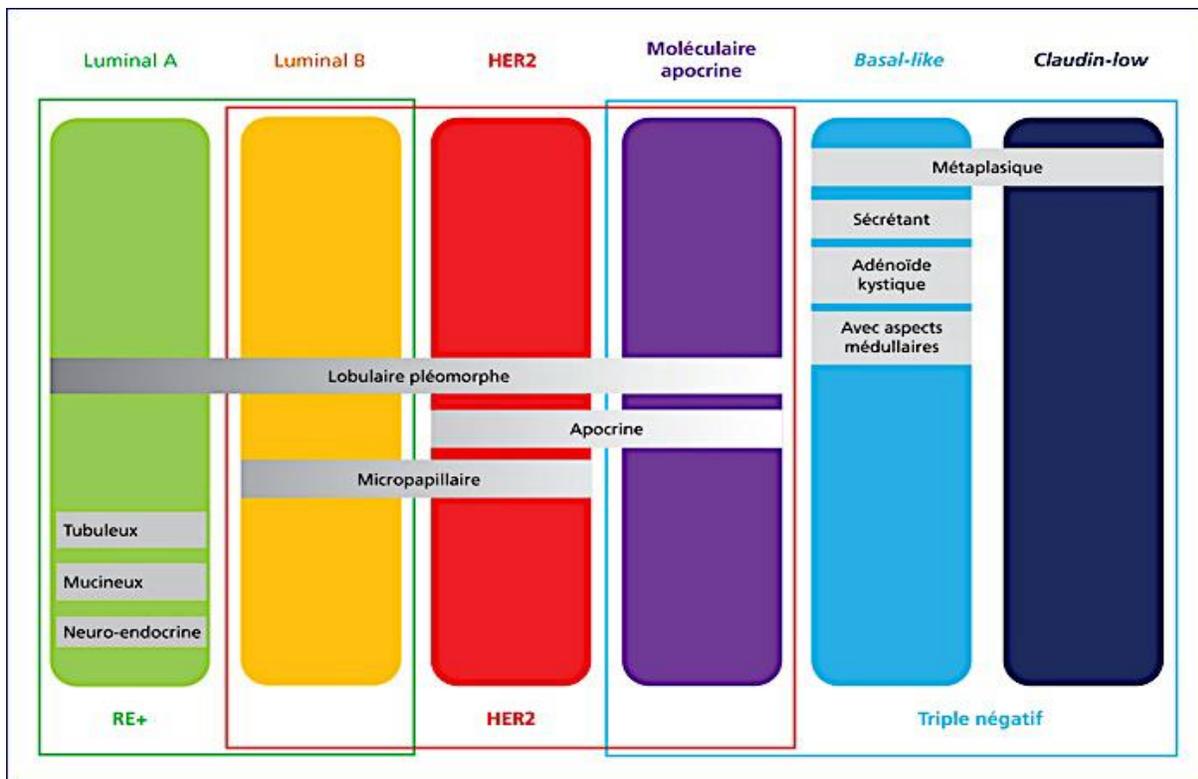


Figure 24 Hétérogénéité of breast cancer: Histotypes, molecular classification, and immunohistochemical classification [131].

6.6 Évolution et pronostic des TN :

Il a été largement démontré que les patientes présentant ce type de cancer du sein avaient un pronostic plus péjoratif par rapport aux autres sous-types de cancer du sein du fait du risque accru des rechutes locales et des métastases. Le caractère TN est considéré comme un facteur pronostic indépendant de l'envahissement ganglionnaire et de la taille tumorale dans beaucoup d'études rétrospectives [142], [143].

Les rechutes sont plutôt précoces durant les deux premières années, atteignant un pic à deux – trois ans puis diminuent de façon considérable après 5 ans [144].

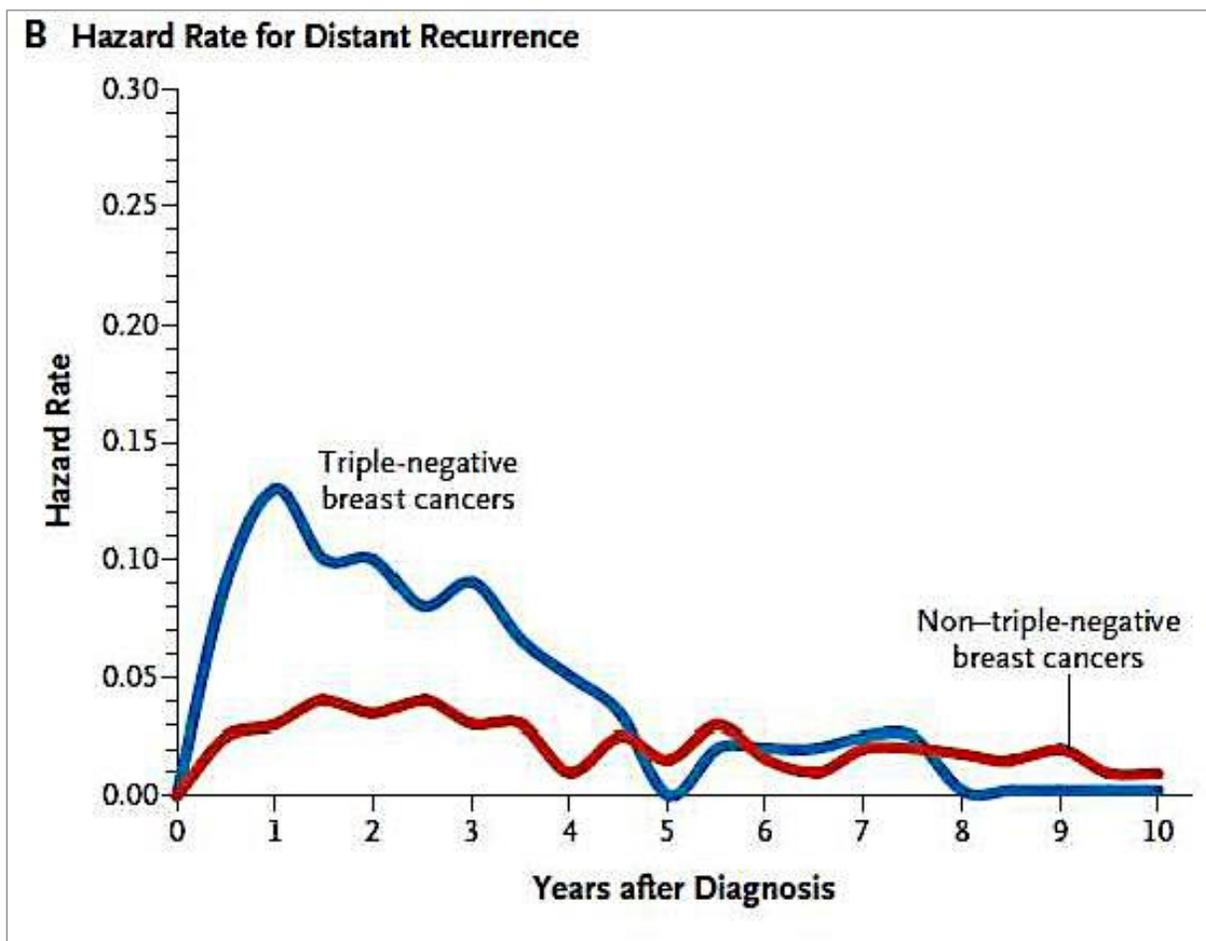


Figure 25 Rechutes précoce des cancers TN [135]

Les patientes qui ne rechutent pas après huit ans d'évolution sont considérées « guéries » car contrairement aux autres sous-types de cancer du sein, particulièrement le « Luminal » dont les rechutes peuvent être très tardives, plus de 10 ans après diagnostic, les rechutes tardives des cancers TN sont exceptionnelles hormis celles décrites avec certains types histologiques très rares tel que l'adénoïde kystique.

Les rechutes locales sont plus fréquentes du fait du haut grade prolifératif et de la large taille tumorale au diagnostic et ceci quel que soit le type de chirurgie conservatrice ou radicale [145], [146].

La répartition des sites des métastases des cancers TN est également différente des autres sous-types de cancer du sein [147]. Les métastases pleuro-pulmonaires sont les plus fréquentes qu'elles soient associées ou pas à une rechute locale alors que les métastases osseuses se font plutôt rares comparé à leur fréquence dans les tumeurs Luminales [148], [149].

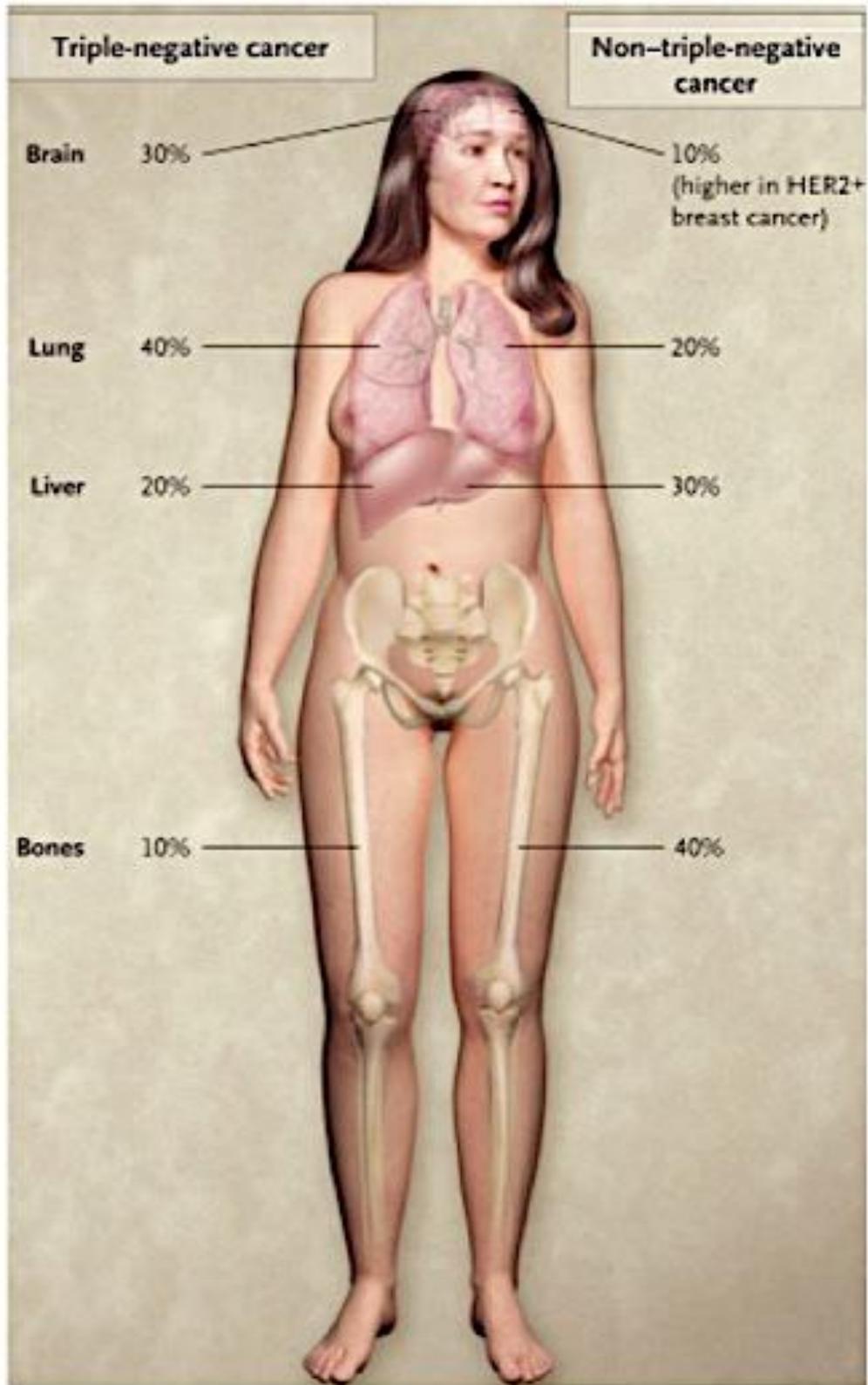


Figure 26 Sites de métastases viscérales des cancers du sein TN [141]

La fréquence des métastases cérébrales est une autre particularité des cancers TN [150], [151]. Elles sont de survenue précoce indépendamment du stade de la maladie au diagnostic. Elles sont souvent multifocales découvertes dans le cadre d'exploration de céphalées, de symptômes neurologiques ou visuels. Elles peuvent être isolées ou évoluer dans un tableau de progression de maladie métastatique locale ou viscérale déjà connue. La survie médiane est plus courte que celle des métastases cérébrales des cancers Her2 positifs (9,4 contre 22,4 mois respectivement) [152].

7. Chimiothérapie néoadjuvante du cancer du sein triple négatif

Les traitements locaux, chirurgie et radiothérapie, sont potentiellement curatifs en l'absence de maladie micro-métastatique. Cependant, la présence de cellules tumorales résiduelles peut générer des récidives locales qui seront une source de dissémination métastatique. Dans les formes localement avancées ou en cas d'atteinte ganglionnaire, la présence de micro-métastases expose ces patientes à un risque plus élevé de rechute métastatique locale et à distance d'où l'intérêt des traitements médicamenteux systémiques [153].

Sachant que les tumeurs TN sont des tumeurs hautement prolifératives et très chimio sensibles [154], dans le but d'améliorer les taux de réponse à la chimiothérapie et afin d'éviter le développement de résistance au traitement entre les cures de chimiothérapie (intervalle classique de 21 jours), plusieurs équipes ont évalué des protocoles de chimiothérapie toujours à base d'anthracyclines et taxanes en séquentiel mais à des intervalles plus courts, tous les 15 jours au lieu du schéma classique tous les 21 jours, en associant des facteurs de croissance en préventif de façon systématique, ces schéma s'appellent du "dose-dense". Les résultats publiés sur la chimiothérapie dose-dense ont démontré une amélioration de la réponse histologique avec plus de réponse complète, une amélioration de la survie sans rechutes et de la survie globale dans les tumeurs hautement prolifératives et particulièrement dans le sous-groupe de tumeurs TN [155], [156].

7.1 Evaluation clinique et radiologique de la réponse tumorale :

7.1.1 Avant le début d'une chimiothérapie néoadjuvante :

Une évaluation précise des lésions tumorales doit être faite. En effet, en cas de multicentricité reconnue, tant par imagerie que par histologie (micro biopsies), un traitement chirurgical

conservateur pourrait d'emblée être contre-indiqué, même en cas de régression tumorale satisfaisante sous traitement.

Selon les données de l'expérience du MD Anderson (Houston), le taux de récurrence locale après chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie conservatrice est de 10 % à 10 ans, le risque de récurrence locale est corrélé avec l'importance de l'atteinte ganglionnaire initiale (N2 ou N3), la présence d'embolies vasculaires péri-tumorales, la présence d'une multifocalité sur la lésion résiduelle et la taille de celle-ci supérieure à 2 cm [157].

7.1.2 Au cours du traitement :

La surveillance clinique reste capitale afin de dépister toute progression tumorale, événement rare mais toujours possible (estimé à 3 % dans l'étude NSABP B-18) [158]. L'évaluation de la réponse clinique selon les critères de l'Union Against Cancer (UICC) [159] est la plus couramment utilisée. On décrit 4 types de réponses :

- Réponse clinique complète (CR: complète réponse).
- Réponse partielle (PR: partial réponse) correspondant à 50% de réduction de la somme des deux mesures perpendiculaires les plus larges.
- Maladie progressive (PD: progression disease) en cas d'augmentation de plus de 25% de la taille tumorale.
- Toutes autres modifications (réduction de moins de 50% ou augmentation de moins de 25%) sont définies comme maladie stable (SD: stable disease)

Une évaluation doit être faite systématiquement avant la troisième cure pour décider de la suite thérapeutique en fonction de la réponse. En cas de progression tumorale, l'attitude thérapeutique n'est pas univoque : passage à une chimiothérapie autre sans résistance croisée avec la précédente, traitement local s'il est possible ou encore proposition d'un traitement dans un protocole d'étude si la lésion n'est pas opérable [160]. Une régression clinique précoce après 2 cures semble être prédictive d'une réponse objective tant clinique que pathologique [161]. Dans ce cas, il est souhaitable de faire poser un clip radio-opaque sous contrôle échographique afin d'aider au repérage du lit tumoral en cas de réponse clinique complète pour une éventuelle chirurgie conservatrice [162] et pour faciliter l'évaluation anatomopathologique [163].

7.1.3 A la fin du traitement systémique :

L'évaluation du reliquat tumoral par imagerie reste indispensable pour aider la décision d'un traitement chirurgical conservateur. Le type de chirurgie dépendra de la taille de la tumeur résiduelle, de sa topographie, du rapport volume de la tumeur/ volume du sein, des possibilités techniques et bien sûr du souhait de la patiente toujours dans le but de réaliser une chirurgie carcinologique. L'examen clinique, la mammographie et l'échographie doivent être faits avant le geste chirurgical. La pratique d'une IRM mammaire n'est pas systématique sauf qu'elle reste le meilleur examen radiologique d'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante [164]. Elle permet non seulement une analyse morphologique mais aussi fonctionnelle. Elle permet également d'éliminer une fragmentation tumorale après chimiothérapie ou préciser une éventuelle multifocalité qui n'aurait pas été diagnostiquée auparavant [165], ce qui contre-indiquerait ainsi un geste chirurgical conservateur.

La chimiothérapie induit des remaniements du tractus vasculaire à l'origine d'une diminution de l'intensité de la prise du produit de contraste et une modification de la cinétique. Certaines études ont démontré que la mesure du foyer résiduel par IRM était corrélée aux données ultérieures de l'analyse anatomopathologique [166], et au sous-type moléculaire, ainsi les cancers TN.

7.2 Evaluation histologique de la réponse tumorale :

L'analyse anatomopathologique de la pièce d'exérèse permet d'évaluer l'effet direct de la chimiothérapie sur les cellules tumorales, tant au niveau du sein qu'au niveau des ganglions axillaires.

7.3 Etude macroscopique :

La pièce opératoire est adressée au laboratoire de pathologie afin d'apprécier l'effet de la chimiothérapie sur les cellules tumorales. Les renseignements cliniques, radiologiques ainsi que le traitement systémique reçu sont nécessaires pour orienter le pathologiste lors de l'étude macroscopique de la pièce opératoire. Deux cas de figure se présentent :

7.3.1 Présence de reliquats tumoraux

Le foyer est mesuré, il est comparé à la taille clinique et radiologique (avant et après chimiothérapie NA). Il est important de prélever dans le parenchyme de voisinage et à distance de

manière centrifuge à la recherche de stigmates et de remaniements en cas de réduction concentrique.

7.3.2 Absence de reliquat :

En cas d'absence totale de foyer tumoral, l'existence d'un clip aide à localiser le lit tumoral. Dans le cas contraire, il faut s'aider des données cliniques et radiologiques pour orienter les prélèvements. Les aspects macroscopiques seront variables, allant de zones pâles œdémateuses, nécrotiques à la fibrose.

7.4 Etude histopathologique :

7.4.1 Présence de reliquats tumoraux :

Le reliquat doit être quantifié en pourcentage de cellules tumorales résiduelles viables. Il peut se présenter sous forme concentrique ou éclatée en divers foyers. La composante in situ doit être signalée. La persistance d'embolies vasculaires doit être précisée également.

7.4.2 Absence de reliquat :

L'absence de reliquat ou la réponse histologique complète (pCR: pathological Complete Réponse) est définie par l'absence totale de tumeur infiltrante dans le sein et dans les ganglions. Sauf que pour certaines classifications, la présence d'un reliquat très minime sous forme de cellules isolées ou une composante in situ est accepté. Des remaniements fibro-œdémateux, des plages de nécrose tumorale, un infiltrat inflammatoire à type d'histiocytes et des cellules géantes peuvent être présents.

7.4.3 Parenchyme mammaire normal :

Sous l'effet des cytotoxiques, les cellules luminales peuvent présenter des anomalies cytoplasmiques et nucléaires essentiellement sous formes d'hypertrophie nucléaire. Ces aspects peuvent se voir au sein du foyer tumoral, au voisinage et/ou à distance du lit tumoral.

7.4.4 Réponse histologique des ganglions :

La dissection du curage axillaire est plus laborieuse après chimiothérapie. La chimiothérapie entraîne un down-staging donc réduit le nombre de ganglions et les modifie. Cette réduction du nombre est due aux remaniements qu'ils subissent. L'étude histologique apprécie la présence ou pas de cellules tumorales. On peut observer également des remaniements au sein du parenchyme ganglionnaire. Ces remaniements sont les stigmates d'un effet thérapeutique.

De nombreuses classifications histopathologiques évaluant la réponse à la chimiothérapie sont proposées. Aucune d'elles n'est parfaite, certaines sont simplifiées d'autres sont plus complexes. Chaque classification utilise des paramètres différents. Les classifications les plus utilisées sont celle de Sataloff et le Residual Cancer Burden (RCB) du MD Anderson (Houston-Texas) car celles-ci analysent l'effet de la chimiothérapie aussi bien sur le sein que sur les ganglions alors que certaines classifications se limitent à l'étude du sein sans analyse des ganglions (Miller-Payne et classification de Viens) [167], [168].

7.4.5 Classification de Sataloff:

Elle associe la réponse histologique au niveau du parenchyme mammaire et ganglionnaire. Les réponses sont gradées de A à D, de la réponse complète (A) à l'absence de réponse (D), et entre les deux une appréciation plutôt subjective d'une réponse supérieure ou inférieure à 50%. Dans le groupe A, la réponse complète admet la présence de cellules isolées de moins de 2 mm ainsi que la présence d'une composante in situ [169]. Elle se subdivise en 4 classes en fonction de la réponse avec une meilleure survie des patientes ayant une réponse histologique complète [170].

Tableau 8. Classification de Sataloff modifiée [173],[163]

Tumeur du sein		Ganglions axillaires		
T A	Réponse totale ou presque totale	N A	N-	Pas de gg atteints avec effet thérapeutique
T B	> 50% d'effet thérapeutique	N B	N-	Pas de gg atteints sans effet thérapeutique
T C	< 50% d'effet thérapeutique	N C	N+	Présence de méta gg avec effet thérapeutique
T D	Pas d'effet thérapeutique	N D	N+	Présence de méta gg sans effet thérapeutique

7.4.6 Charge cancéreuse résiduelle (Résiduel Cancer Burden (RCB)) :

Au MD Anderson, l'évaluation de la réponse pathologique grâce à une classification propre à l'institut qui évalue le volume tumoral résiduel (Residual Cancer Burden). L'introduction des données sur un logiciel qui calcul le volume tumoral résiduel. Les paramètres sont représentés par la taille du foyer résiduel selon les deux grands axes, le pourcentage des cellules cancéreuses et le pourcentage du Cis. Pour le statut ganglionnaire, on précise le nombre de ganglions envahis et le diamètre du plus grand foyer métastatique. On obtient un chiffre qui représente la charge tumorale qui permet de classer le cas dans la catégorie correspondante (figure 26) [171].

***Values must be entered into all fields for the calculation results to be accurate.**

(1) Primary Tumor Bed

Primary Tumor Bed Area: (mm) X (mm)

Overall Cancer Cellularity (as percentage of area): (%)

Percentage of Cancer That Is *in situ* Disease: (%)

(2) Lymph Nodes

Number of Positive Lymph Nodes:

Diameter of Largest Metastasis: (mm)

Residual Cancer Burden:

Residual Cancer Burden Class:

Figure 27. « Residuel Cancer Burden calculator », aperçu de la page du site internet du MD Anderson qui permet de calculer la charge résiduelle et la classe de la réponse histologique [165]

7.5 Eléments prédictifs et pronostiques après chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein TN

7.5.1 La réponse histologique complète (PCR) :

La réponse histologique à la chimiothérapie a une valeur pronostique dans les tumeurs hautement prolifératives (de haut grade SBR) telles que les tumeurs TN et les tumeurs Her2 enrichies [172]. La chimiothérapie NA doit être privilégiée lorsque la tumeur exprime des marqueurs de chimio-sensibilité type haut grade histologique, prolifération élevée ou Ki 67 élevé, l'absence d'expression des récepteurs hormonaux, et les tumeurs rapidement évolutives [173], [174].

La rémission complète de toute tumeur viable, sur le sein et les ganglions, est considérée comme un indicateur de l'éradication totale de toute maladie locorégionale et des foyers de micro-métastases à distance. Le taux de PCR est actuellement considéré comme un important indicateur de l'efficacité de la chimiothérapie. La plupart des études évaluant une chimiothérapie néoadjuvante à bas d'anthracyclines et/ou de taxanes objectivent des taux de réponse histologique complète (PCR) supérieurs dans les TNBC et/ou dans les cancers basaux, par rapport aux autres sous-types. Les patientes obtenant une (PCR) ont un pronostic largement favorable par rapport aux patientes avec tumeur résiduelle [. Le pronostic des TNBC en (PCR) est comparable à celui des cancers du sein non triple négatif en réponse complète. En revanche, le pronostic des TNBC avec maladie résiduelle est clairement plus défavorable que celui des autres sous-types [175].

7.5.2 L'infiltrat inflammatoire :

Le rôle de l'infiltrat inflammatoire dans le processus cancéreux est expliqué par la théorie de l'immunoediting.

L'immunoediting est composé de trois phases qui sont : Élimination, Équilibre et Échappement (dite la théorie de 3 E) [176].

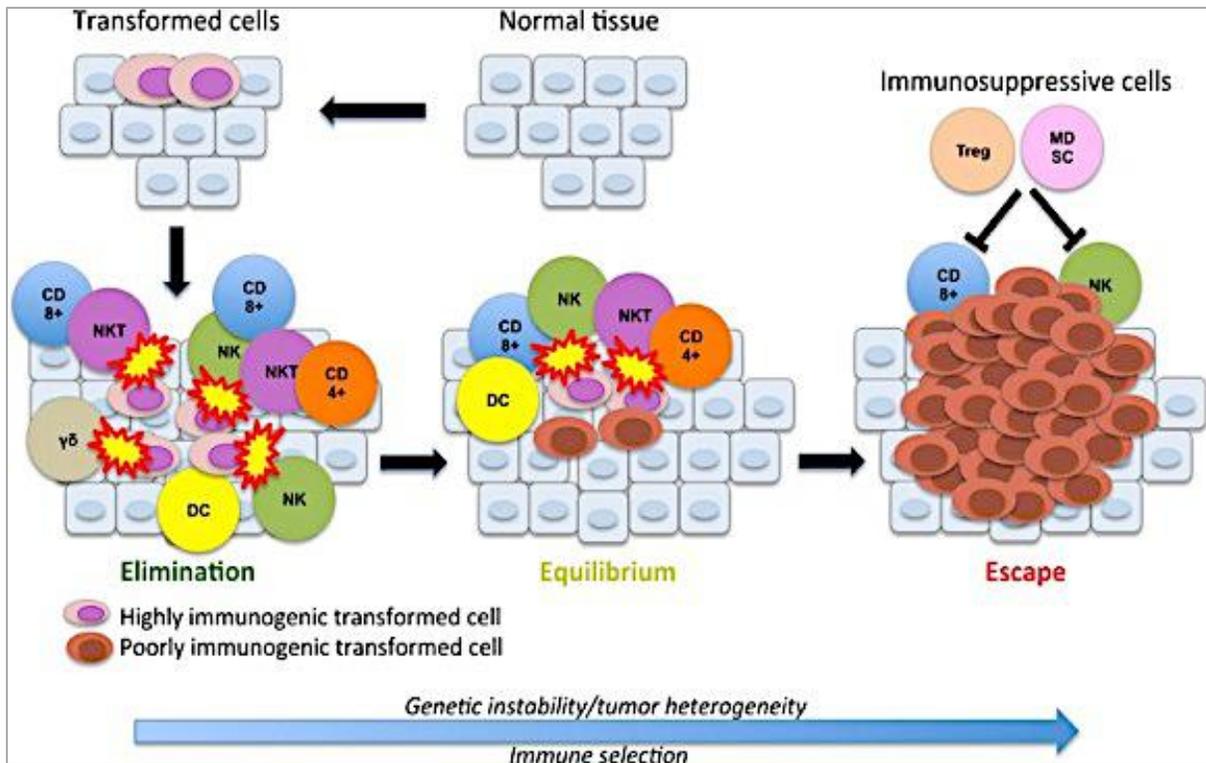


Figure 28. Réponse immunitaire contre le cancer [170]

Durant la première phase, le système immunitaire tente d'éliminer les cellules tumorales, puis s'installe une phase d'équilibre entre l'organisme hôte et le processus tumoral, cette phase peut durer des années. Devant la croissance rapide des cellules tumorales et leur effet inhibiteur sur le système immunitaire, on assiste à la phase d'échappement, où des clones sélectionnés grâce à des modifications génétiques et épigénétiques débutent leur phase de croissance incontrôlée.

De nombreuses études ont démontré le rôle pronostic de l'infiltrat inflammatoire dans les tumeurs TN [177]. Dans ce groupe, l'intensité de l'infiltrat inflammatoire est associée à une meilleure survie et à un faible taux de récurrence.

Ladoire et al [178] ont établi une signature immunologique après CNA qui est associée à une pCR. Cette signature consiste en un nombre élevé de cellules lymphoïdes T de phénotype CD8 et une absence de cellules Foxp3. Les lymphocytes qui expriment l'antigène Foxp3 ont une activité immunosuppressive et constituent un facteur pronostic défavorable. Ils suggèrent que la réponse immunologique est induite par chimiothérapie et qu'elle favorise la réponse pathologique complète.

Les travaux de Denkert ont démontré que la présence d'un infiltrat lymphocytaire est un facteur prédictif indépendant de réponse à la chimiothérapie néoadjuvante à base d'anthracyclines et taxanes [179].

8. Le microenvironnement immunitaire dans les cancers

8.1 Le changement de paradigme :

D'une cellule isolée à une tumeur au sein de son microenvironnement. Le cancer a longtemps été considéré comme une pathologie avant tout clonale, ne tenant pas compte des interactions potentielles avec son environnement, et dont les caractéristiques étaient l'acquisition progressive par les cellules tumorales de 6 compétences :

1. Indépendance vis-à-vis des facteurs de croissance
2. Insensibilité aux signaux inhibiteurs,
3. Résistance à la mort cellulaire programmée
4. Réplication illimitée
5. Effet pro-angiogénique
6. Capacité d'invasion et de métastases [180].

Une meilleure compréhension de la tumeur en tant « qu'organe » à part entière, ayant des interactions complexes avec son environnement, a conduit à la prise en compte du microenvironnement tumoral et des populations cellulaires le supportant : fibroblastes, cellules endothéliales, péricytes mais aussi et surtout des cellules du système immunitaire [181] .

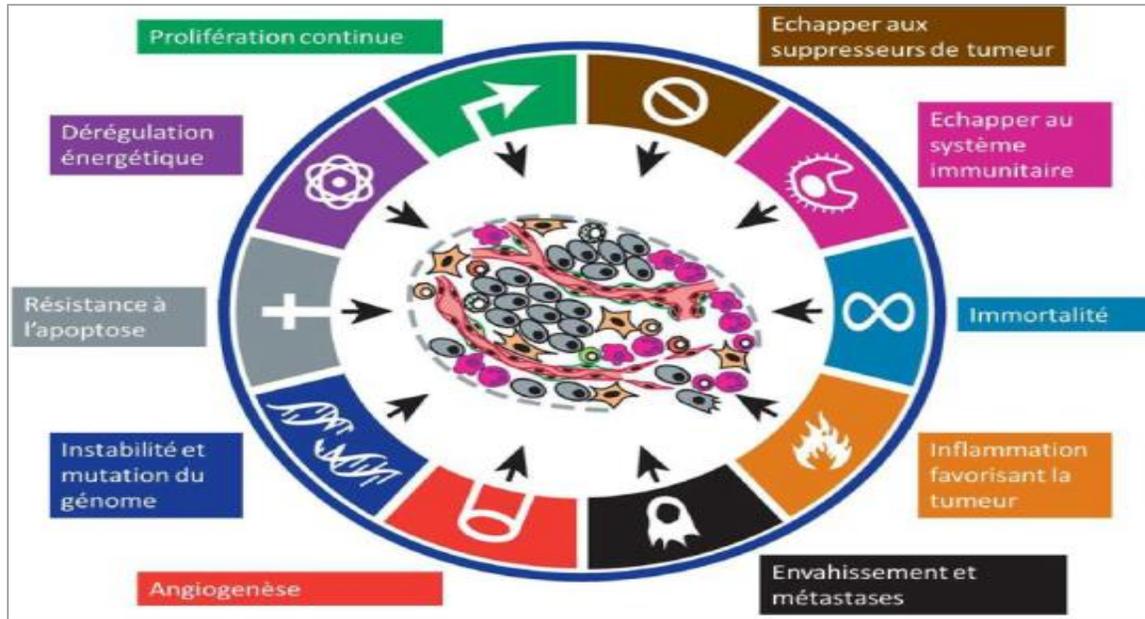


Figure 29. Les grandes caractéristiques des cellules tumorales

(Source: Hanahan et Weinberg 2011, Cell. Traduit en français)

Les tentatives de traitement du cancer par de l'immunothérapie ne sont pas nouvelles, le premier vrai traitement d'immunothérapie ayant été l'administration d'interleukine 2 (IL-2, un facteur de croissance des lymphocytes T) avec un taux de réponse complète de 5 à 10% et un taux de réponse globale de 16 à 20% chez les patients atteints de mélanomes ou cancers rénaux [182], [183]. Presque 20 ans plus tard et après divers essais autres (interleukines, vaccins, virus oncolytiques, ...), l'arrivée des inhibiteurs de checkpoints immunitaires a bouleversé la prise en charge des patients atteints de mélanomes et de cancers du poumon non à petites cellules [184], [185] et s'étend progressivement à de nombreuses autres localisations (ORL, cancers rothéliaux, cancers du sein triple-négatifs, ...).

8.2 Bases de l'immunité anti-tumorale

Le système immunitaire était suspecté depuis longtemps d'être un acteur impliqué dans le développement d'une tumeur solide ; Dunn et al. Proposent en 2004 la théorie de l'immunoédition ou « les 3 E » de la réponse anti-tumorale [186], [187] (figure 29).

8.2.1 Élimination :

1ère phase, pouvant permettre l'élimination totale des cellules anormales et empêcher le développement d'une pathologie tumorale. Les cellules de l'immunité innée détectent des signaux de danger et initient une réponse anti-tumorale, avec recrutement cellulaire, productions cytokiniques, libération d'antigènes et donc présentation antigénique et recrutement des cellules de l'immunité adaptative aux propriétés effectrices. [188]

8.2.2 Équilibration :

Mise en place d'un équilibre dynamique, entre les cellules tumorales ayant réussi à survivre à la première phase et les cellules du système immunitaire. Cette phase peut théoriquement durer plusieurs années. [188]

8.2.3 Échappement :

Les cellules tumorales parviennent à se développer malgré la présence du système immunitaire, en développant des capacités pour échapper à la détection et/ou à la destruction induite par le système immunitaire (mécanismes listés ci-dessous) Développement d'une réponse lymphocytaire anti-tumorale. [188]

La tumeur va exprimer et/ou libérer des néo-antigènes, qui vont être reconnus par les cellules du système immunitaire inné. Parmi elles, les cellules dendritiques vont capturer les antigènes afin de les traiter et de les présenter à leur surface, complexés au CMH, tout en migrant vers les ganglions lymphatiques (étapes 1 et 2 sur la figure 31). Les antigènes y sont ainsi présentés aux lymphocytes T CD4 et TCD8 qui les reconnaissent via leur TCR (étape 3, figure 31).

La rencontre d'un TCR avec son antigène aboutit à la formation d'une synapse immunologique qui aboutit à l'activation du lymphocyte par 3 types de signaux :

- Un signal de stimulation passant par la protéine transmembranaire CD3, complexée au TCR ; Un signal de costimulation indispensable à l'activation du lymphocyte, dont l'étude a permis le développement des premières immunothérapies anti-tumorales réellement efficaces (anti-CTLA4, anti-PDL1).
- Un renforcement de la réponse médié par des cytokines.

Le lymphocyte T activé se déplace vers la tumeur (étape 4, figure 31) et infiltre celle-ci (étape 5, figure 31), reconnaît sa cible (étape 6, figure 31) et la détruit (étape 7, figure 31), libérant d'avantage d'antigènes tumoraux [187].

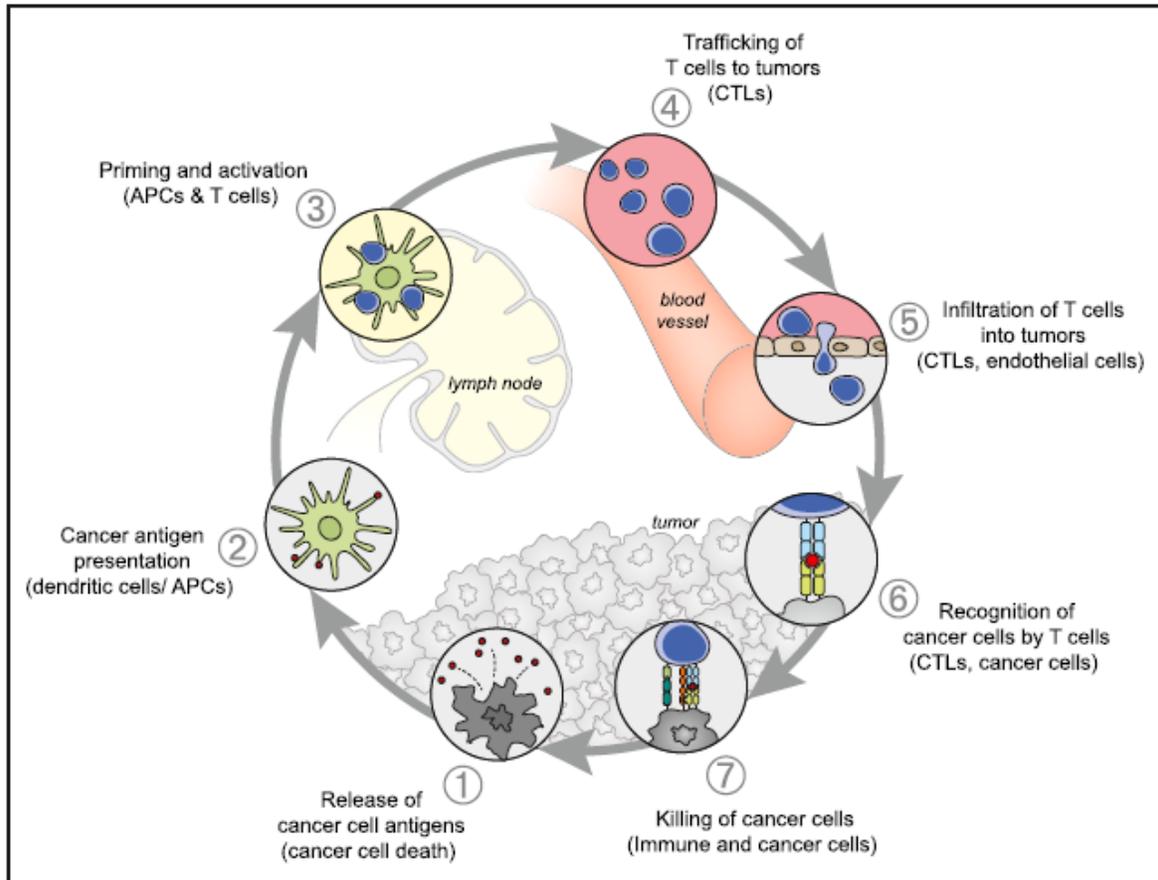


Figure 30. le cycle de l'immunité anti-tumorale (description dans le paragraphe ci-dessus), Chen and Mellman, "Oncology meets immunology : the Cancer-Immunity Cycle"[181]

8.3 Le microenvironnement immunitaire du cancer du sein triple-négatif

Le cancer du sein a longtemps été considéré comme une tumeur faiblement immunogène, du fait d'un infiltrat lymphocytaire moins marqué que des tumeurs comme les cancers du poumon ou les mélanomes. Néanmoins, le cas du cancer du sein triple-négatif a fait l'objet de nombreuses études du fait d'une plus forte immunogénicité.

En effet, de 4.4 à 10.6 % (voire 30%) des cancers du sein triple-négatifs sont considérés comme à prédominance lymphocytaire (« lymphocytes prédominant breast cancer » ou LPBC),

traduisant un infiltrat considéré à plus de 50 ou 60% (selon les études) de cellules lymphocytaires [189], [190], quand cela ne concerne que 5.4 % des cancers du sein tous sous-types confondus, et 2.9% des tumeurs hormono-sensibles [191]. Il est à noter que dans le mélanome, le taux de tumeur à prédominance lymphocytaire atteint moins de 20% des tumeurs, contre 35% de tumeur présentant une absence totale d'infiltrat.

Cette plus forte immunogénicité est partiellement expliquée par une instabilité génomique plus importante du sous-type triple-négatif par rapport aux sous-types luminaux, avec la génération théorique d'un plus grand nombre de néo-antigènes susceptibles de déclencher la réponse immunitaire [192].

8.3.1 Rôle pronostique, rôle prédictif

Cet infiltrat lymphocytaire plus marqué constitue à la fois un outil pronostique et un outil prédictif de la réponse au traitement néo-adjuvant.

Sur le plan pronostique, l'abondance de l'infiltrat lymphocytaire est corrélée à une meilleure survie sans rechute et à une meilleure survie globale chez les patientes atteintes de tumeurs triple-négatives [193]. Cette amélioration du pronostic est visible aussi bien lorsque l'on sépare l'infiltrat en plusieurs groupes (infiltrat faible, moyen, élevé) que lorsque l'on utilise la variable « TILs » comme une variable continue [190]. Les TILs ont un rôle pronostique lorsqu'ils sont mesurés sur la biopsie avant traitement néo-adjuvant, mais également lorsqu'ils sont présents sur la pièce opératoire avant traitement adjuvant [189] ou sur le résidu tumoral après traitement néo-adjuvant, où leur rôle pronostique est particulièrement marqué dans les tumeurs à plus haut risque de rechute (persistance d'une atteinte ganglionnaire et/ou résidu tumoral > 2 cm) [194], [195]. Dans les autres sous-types tumoraux, les TILs ont été associés à une meilleure survie sans rechute dans les tumeurs HER2+ dans l'étude de Denkert et al.[190] ; le rôle des TILs dans les tumeurs hormono-dépendantes est moins clair, l'étude de Denkert et al. Retrouvant un rôle délétère des TILs sur la survie globale, tandis que Loi et al. ne retrouvent pas d'association significative des TILs avec le pronostic chez ces patientes [177], [190]

Toujours pour les tumeurs triple-négatives, l'abondance de TILs dans la biopsie avant traitement néo-adjuvant conventionnel est systématiquement corrélée à une meilleure réponse à la chimiothérapie et à l'obtention d'une réponse complète histologique (ou « PCR », pathologic complete response) [196], [197].

8.3.2 Principaux acteurs immuns

Comme vu plus haut, l'environnement immunitaire de la tumeur est complexe et peut être composé d'acteurs aussi bien effecteurs de la réponse immune anti-tumorale, que d'acteurs immunosuppresseurs permettant l'induction d'une tolérance de la tumeur, comme représenté sur la figure 28. L'ensemble de ces interactions peut donc difficilement être capturé par une mesure « simple » de l'infiltrat lymphocytaire au sein du stroma et/ou de la tumeur, ce qui a conduit certains auteurs à proposer une analyse plus poussée du microenvironnement : marquage de cellules spécifiques (T CD 3+, T CD8+, T CD4+, expression de FOXP3 seule ou associée aux marquages CD4/CD25 des lymphocytes T régulateurs, CD163 ou CD68 pour les monocytes/macrophages, le CD 20 pour les lymphocytes B etc.).

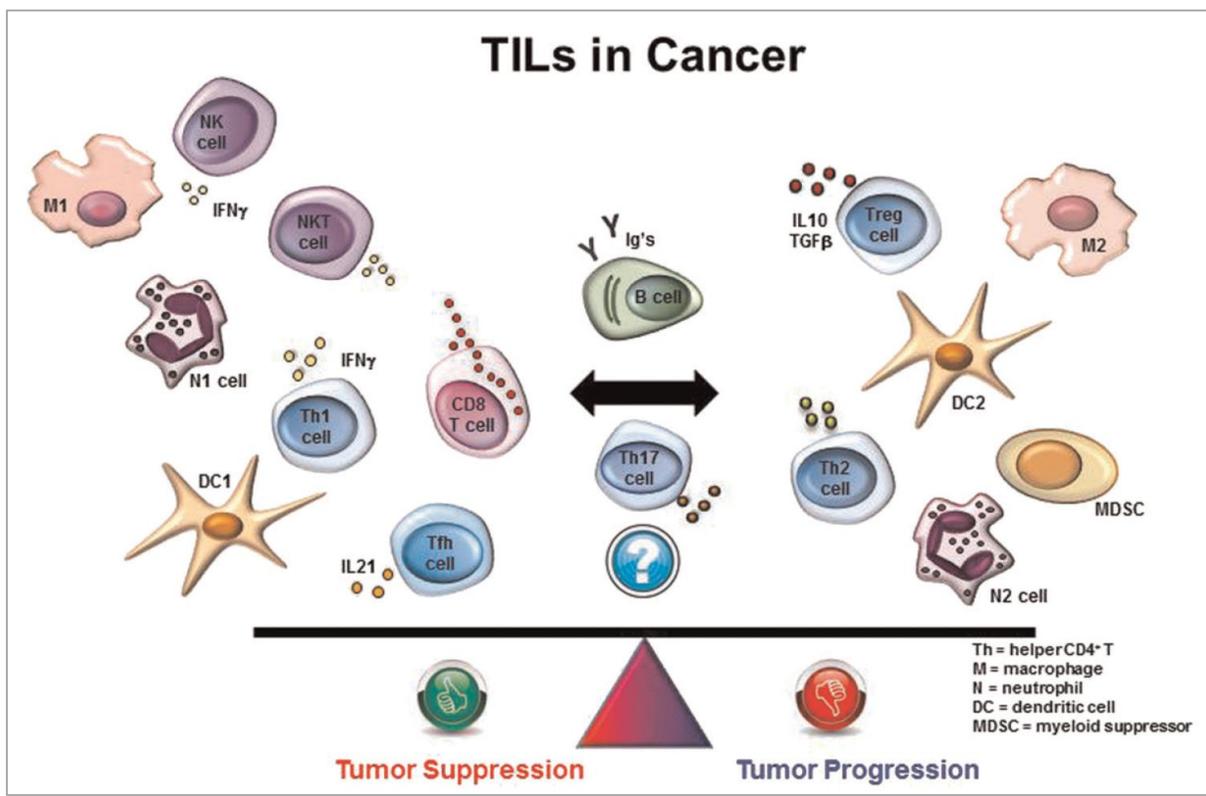


Figure 31. Les différents types cellulaires à l'œuvre dans le microenvironnement tumoral et leur rôle, image tirée de Salgado et al. [191]

8.3.2.1 Populations lymphocytaires du microenvironnement des cancer du sein TN

Les lymphocytes T CD8+, une fois activés, se différencient en lymphocytes T cytotoxiques ayant la capacité de détruire les cellules tumorales. Leur présence est retrouvée dans environ 60% des CSTN [191], à des degrés variables, et est associée à un bon pronostic [198], [199]. Les lymphocytes T CD4+ représentent une population extrêmement hétérogène avec de nombreuses fonctions. Les lymphocytes T régulateurs, définis par un phénotype CD4+CD25+FOXP3+, sont connus pour réguler et supprimer la réponse immunitaire ; ils devraient en théorie être associés à un pronostic défavorable. Néanmoins, leur recrutement est probablement augmenté sur des sites de réponse immunitaire, comme « rétrocontrôle », rendant leur présence de bon pronostic [191], [200]. Enfin, les lymphocytes B sont également présents et sont corrélés à l'infiltrat lymphocytaire global, l'infiltrat en TCD4 et TCD8 ; leur présence signe un meilleur pronostic [201], [202].

8.3.2.2 Populations myéloïdes du microenvironnement des CSTN

Les populations myéloïdes présentes au sein du microenvironnement tumoral des CSTN sont globalement associées à un mauvais pronostic, même si leur rôle est moins étudié à ce jour. Les macrophages associés à la tumeur (TAM pour « tumor-associated macrophages ») sont connus pour être de 2 types : type 1, effecteur de la réponse immune et impliqué dans la présentation antigénique, et type 2, associés à la suppression immunitaire, l'angiogenèse et la progression tumorale – identifiés entre autres marqueur par le CD163.

Dans le cancer du sein triple-négatif, les macrophages recherchés en immunohistochimie par l'expression de CD68 ou CD163 ont un rôle pronostique mal définis, tantôt de mauvais pronostic [203], tantôt de bon pronostic [204]. Cela est probablement dû au fait qu'il existe un continuum entre les phénotypes M1 et M2, et qu'il est aujourd'hui difficile de différencier ces 2 phénotypes en routine clinique [205]. Les neutrophiles intra-tumoraux sont également associés à un mauvais pronostic, de même que le ratio neutrophiles/lymphocytes au niveau sanguin [206], [207].

8.4 Méthodes de caractérisation du microenvironnement (histologique et immunohistochimie)

Le microenvironnement tumoral est un milieu complexe, dont les premières approches pour le caractériser consistaient en un compte lymphocytaire au niveau du stroma et/ou de la tumeur sur des lames tumorales HES.

Ces approches sont aujourd'hui bien codifiées par l'International TILs Working Group afin d'harmoniser les pratiques et de limiter au maximum la variabilité inter-pathologiste : sélection de la zone tumorale, type de cellules à prendre en compte, localisation (stromale essentiellement, vs tumorale), méthode de quantification (variable continue en pourcentage plutôt qu'une variable binaire élevée vs basse) ; plus récemment, des indications sur l'évaluation des TILs sur le résidu tumoral après chimiothérapie ont été ajoutées [41], [208].

Le compte total de l'infiltrat en lymphocytes n'est cependant pas suffisant pour rendre compte des interactions de la tumeur avec son microenvironnement : ainsi, les différents acteurs du système immunitaire peuvent être détaillés via des marquages immuno-histochimiques (anticorps anti-CD3, CD8, CD4, CD20, CD68.. etc.).

9. . Traitement néo-adjuvant :

9.1 Évaluation de la réponse après chimiothérapie néo-adjuvante.

Après chimiothérapie néo-adjuvante, la réponse peut être évaluée par examen clinique ou imagerie, mais c'est l'évaluation de la réponse lors de l'examen histologique de la pièce opératoire (sein + aire ganglionnaire axillaire homolatérale) qui est la méthode la plus précise. Plusieurs scores existent pour évaluer la réponse au traitement.

La pièce opératoire arrive au laboratoire orienté par le chirurgien ayant réalisé l'exérèse. Elle est alors mesurée et encrée (une couleur différente sur chaque face) afin de permettre une évaluation précise des marges. Après fixation, la pièce est coupée en tranches de 3-5 mm.

En cas de présence d'un reliquat tumoral, l'examen histologique comprendra en premier lieu la mesure du grand axe tumoral ainsi que la distance minimale aux berges en millimètres. L'examen s'attachera aussi à déterminer le type histologique (cohérence avec la biopsie pré-traitement ?), le compte mitotique, la cellularité de la tumeur résiduelle, la présence de carcinome in situ, la présence d'emboles vasculaires. En l'absence de reliquat visible macroscopiquement, la

pièce sera échantillonnée de la façon la plus exhaustive possible. S'il persiste un reliquat à l'analyse microscopique, celui-ci sera mesuré ; en l'absence de reliquat seront recherchés des signes de remaniements inflammatoires, notamment au niveau ganglionnaire [209], et la présence d'un éventuel clip.

Des recommandations ont été éditées en 2015 pour standardiser l'évaluation de la réponse au traitement. En effet, de nombreuses classifications existent et étaient utilisées simultanément, avec des définitions de la RHC différentes, avec des variations constatées sur le pronostic. Ces recommandations préconisent tout particulièrement la classification yPTN de l'AJCC et l'utilisation du score residual cancer burden (RCB) du MD Anderson (ou au moins, la description des différents items nécessaires au calcul du score) [210], [211].

Le score de Sataloff étudie également la réponse sur le tissu mammaire et les ganglions lymphatiques. Pour le sein comme pour les ganglions, la réponse est déclinée en 4 items de A à D. (Déjà détaillée sur figure 28 Score RCB du MD Anderson.

S'il apparaissait de plus en plus que la réponse histologique complète était un facteur de bon pronostic, il manquait néanmoins un score fiable et reproductible pour évaluer le pronostic à l'issue d'un traitement néo-adjuvant.

En 2007, Symmans et al. Proposaient leur score « residual cancer burden » ou RCB comme une évaluation pronostique reproductible de la réponse après traitement systémique. Ce score était construit à partir de plusieurs données associées de façon significative au pronostic, de façon indépendante : les 2 plus grandes dimensions de la tumeur résiduelle, la proportion du lit tumoral présentant du carcinome invasif, le nombre de ganglions positifs et le diamètre de la plus grande métastase ganglionnaire. Le score obtenu permet de classer les patients en 4 catégories : RCB 0 qui correspond à la réponse histologique complète, RCB I (résidu minimal, dont le pronostic semble proche de la réponse complète histologique) ; RCB II (résidu modéré) et III (résidu extensif) [171].

Dix ans plus tard, les auteurs validaient l'intérêt pronostique et la reproductibilité de leur score sur plusieurs cohortes néo-adjuvantes sur les différents sous-types de cancers du sein ; pour les cancers du sein triple-négatifs ou aux récepteurs hormonaux positifs (non HER2), le RCB apparaissait comme un facteur pronostique indépendant dans les modèles multivariés [212]. Ce score peut être calculé en ligne : www.mdanderson.org/breastcancer_RCB

9.2 La réponse histologique complète dans les cancers du sein triple-négatifs.

En 2008, l'étude de Liedtke et al. confirmait un taux plus important de réponse complète histologique (définie selon la définition actuelle, ypT0/is ypN0) chez les patientes avec cancers du sein triple-négatifs par rapport aux autres : 22% vs 11%, OR 1.53 (IC95 1.03 – 2.26, $p = 0.034$) [213]. Ce taux était même en-dessous de ce qui est observé aujourd'hui, plutôt autour de 30%, ce que les auteurs expliquent par l'absence d'utilisation de taxanes chez la moitié des patientes.

Plus encore, les auteurs observaient dans leur publication que si le pronostic global des cancers du sein triple-négatifs était moins bon, et à court terme, que les autres sous-types, cela n'était pas vrai pour les patientes en réponse histologique complète après chimiothérapie néo-adjuvante qui avait un pronostic similaire aux autres sous-types en réponse complète (cf figure 7). Les cancers triple-négatifs avec maladie résiduelle avaient en revanche une survie bien moins bonne que les autres sous-types non en réponse complète, un constat réalisé également dans un article de Choi et al. [214]

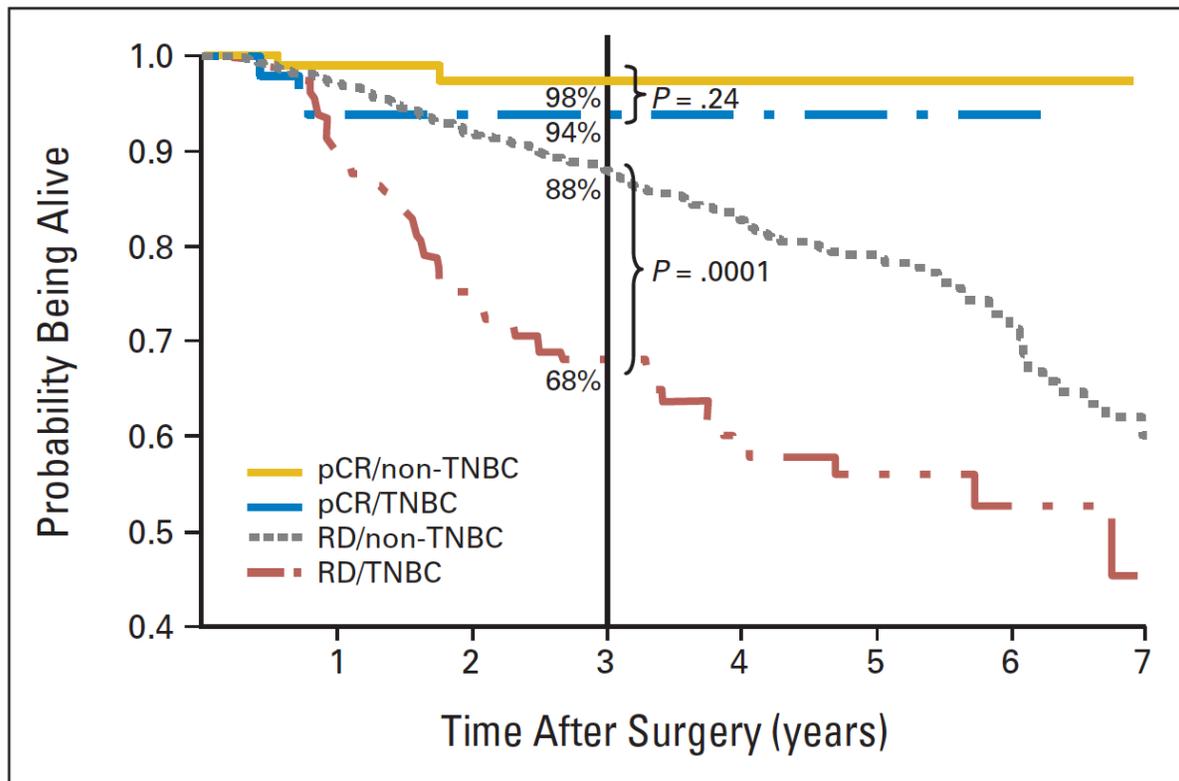


Figure 32. Survie globale en fonction de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante et du sous-type histologique. pCR : pathologic Complete Response, TNBC : triple-negative breast cancer, RD : residual disease. Figure tirée de Liedtke et al., JCO 2008 [209].

9.3 Autres facteurs pronostiques histologiques après chimiothérapie néo-adjuvante.

9.3.1 Facteurs histopathologiques « classiques ».

D'autres facteurs ont été associés au pronostic après traitement néo-adjuvant ; la revue des Dr Penault-Llorca et Radosevich-Robin réalisée en 2016 cite ainsi principalement le Ki67, mais aussi le grade tumoral, le compte mitotique, et le statut des récepteurs hormonaux après traitement (le cas échéant) [209].

Le Ki67 de la maladie résiduelle a en effet été beaucoup étudié, et l'équipe de Sheri et al.[215] a même proposé son inclusion au RCB dans un index intitulé « Residual Proliferative Cancer Burden » ou RPCB. En effet, dans leur étude conduite sur 220 patientes atteintes d'un cancer du sein traité par chimiothérapie néo-adjuvante (tous sous-types confondus), le Ki67 était un facteur pronostique indépendant pour la survie ; un score combiné avec le Ki67 et le RCB Permettait d'encore mieux discriminer les patientes de ce groupe. Des analyses exploratoires de sous-groupes semblaient même montrer une discrimination plus importante pour les tumeurs avec absence de récepteurs hormonaux, sans néanmoins préciser la part de tumeurs triple-négatives dans cette population [216]. Néanmoins, si d'autres études avaient également mis en évidence ce rôle pronostique du Ki67 de la maladie résiduelle, elles semblaient montrer un rôle plus fort pour les cancers du sein hormono-dépendants, comme montré par exemple par Von Minckwitz et al. sur la cohorte GeparTrio [217]. Enfin, l'étude réalisée à l'institut Bergonié par C. Pinard et al [218]. sur des cancers du sein triple-négatifs ne mettait pas en évidence de rôle pronostique du Ki67 sur la tumeur résiduelle dans ces tumeurs, ce qui peut être expliqué par les taux élevés retrouvés dans ces tumeurs, même après chimiothérapie néo-adjuvante [219].

Le grade tumoral et l'index mitotique post-chimiothérapie pourraient être des facteurs pronostiques, comme montré dans plusieurs études citées dans la revue [220].

Enfin, les emboles vasculaires et/ou lymphatiques représentent un facteur pronostique majeur ; dans une étude rétrospective menée par Liu et al [221]., la présence d'emboles lymphovasculaires était associée à une baisse importante de la survie globale tous sous-types confondus (HR 4.35, 95 % CI 1.61–11.79, $p < 0.01$) [222]. Après chimiothérapie néo-adjuvante la présence d'emboles seuls sans autre maladie résiduelle empêche la classification en RHC [211].

9.3.2 Facteurs immunologiques.

La prise en compte du microenvironnement tumoral, et particulièrement de sa composante immunitaire, a conduit à des analyses sur la tumeur résiduelle après traitement. Cette analyse permet d'apporter des informations sur les interactions du système immunitaire avec la tumeur, dans le contexte de traitements souvent responsable d'une immunogénicité (mort immunogène induite par les anthracyclines par exemple).

Dieci et al. en 2013 montraient, sur une cohorte de près de 300 patientes, qu'un infiltrat important en TILs (> 60% de TILs dans le stroma et/ou la tumeur) était associé à une meilleure survie sans rechute et une meilleure survie globale [194]. La cinétique des TILs au cours de la chimiothérapie fait par contre débat, certains auteurs notant une augmentation après chimiothérapie [194], [222], [223] quand d'autres notent une diminution [224]. Les TILs de la maladie résiduelle ont fait l'objet de plusieurs publications récentes suggérant qu'ils pouvaient avoir un impact pronostique à part entière : Pinard et al. ont montré la pertinence d'une combinaison RCB-ratio CD4/TILs, le ratio de CD4 dans la population lymphocytaire totale permettant d'affiner le pronostique au sein de chaque classe RCB [219]. Luen et al. ont montré que le taux de TILs de la maladie résiduelle avait un apport pronostique dans la classe RCB II, soit celle où il est le plus important de mieux séparer les patientes [225].

3 - PROBLEMATIQUE

III /PROBLEMATIQUE :

Le cancer du sein est une tumeur hétérogène avec des caractéristiques cliniques et pathologiques, un comportement biologique, une réponse au traitement et un pronostic différent. Le cancer du sein triple négatif (TNBC) représente 10 % à 20 % de tous les cancers du sein, est généralement composé de tumeurs biologiquement agressives et histologiquement de haut grade et est associé à un jeune âge, à un stade avancé de la maladie et à une incidence élevée de métastases et de récidives .[149], [226], [227] En raison de l'absence de traitement ciblé et des pires résultats cliniques, TNBC est également un défi important dans la pratique clinique d'aujourd'hui. Les directives du National Comprehensive Cancer Network soulignent que la chimiothérapie néoadjuvante (NAC) est un choix privilégié qui peut faciliter la conservation du sein, rendre les tumeurs inopérables opérables et fournir des informations pronostiques importantes au niveau individuel du patient en fonction de la réponse au traitement, en particulier chez les patients atteints CNBC.

Des études ont confirmé une corrélation entre la réponse pathologique complète (PCR) et la survie sans maladie (DFS) ou la survie globale (OS) après NAC, et la PCR a été proposée comme critère de substitution pour la prédiction des avantages cliniques à long terme, tels que DFS et OS. [228], [229]La littérature antérieure a souligné que la PCR peut discriminer les patients avec un bon pronostic. En fait, la valeur pronostique de la PCR est la plus élevée chez les patients positifs pour le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (non luminal) et TNBC.[230] Par conséquent, nous avons un autre problème : comment améliorer la survie à long terme des patients non-PCR TNBC ? La vision traditionnelle est que les patients atteints de TNBC ne sont plus traités après la chirurgie. L'étude CREATE-X a révélé que dans le sous-groupe TNBC, le pronostic des patients qui n'ont pas obtenu de PCR était significativement amélioré après un traitement adjuvant intensif postopératoire.[42] Cependant, les effets secondaires chez certains patients sont trop importants pour être tolérés. Dans l'étude CREATE-X,[42] les patients non-PCR ont été traités avec six ou huit cycles supplémentaires de capécitabine, et 57,9 % et 37,8 %, respectivement, ont terminé la dose prévue, tandis que 23,9 % et 36,7 % ont eu une réduction de dose, et 18,2 % et 25,4 % ont arrêté la capécitabine traitement. Ainsi, la sélection d'un patient à haut risque pour un traitement intensif supplémentaire était au centre de la recherche actuelle.

Les lymphocytes infiltrant les tumeurs (TIL) se sont également avérés prédictifs de la réponse à la NAC. Denket *et al* [190], [231] ont d'abord confirmé que les TIL sont associés à la PCR dans le TNBC, et une autre étude a produit des résultats cohérents. [232] De plus, Loi *et al* [233] ont d'abord proposé et confirmé qu'une augmentation des TIL était associée avec un risque réduit de récurrence à distance et de décès. Une méta-analyse de la valeur pronostique des TIL dans le TNBC a montré que les tumeurs riches en TIL étaient associées à une amélioration de la survie. [234] Des études ont également montré qu'une variété de sous-types de TIL participent à la réponse immunitaire du cancer du sein et à l'accommodation croisée des cellules du sous-groupe, assurant conjointement la médiation et la régulation de l'immunité associée à la tumeur. [235]

Ces dernières années, une étude a montré que les TIL CD4⁺ et CD8⁺ prédisent un bon pronostic chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. [236] Cependant, les études sur les TIL dans le cancer du sein ont également été limitées, notamment le rapport de surface des TIL à la stroma tumoral dans la coloration à l'hématoxyline et à l'éosine ; [194], [237] de plus, il y a un manque de division des sous-types TIL. L'apparition et le développement de tumeurs sont fortement corrélés avec le microenvironnement immunitaire. Bien que le développement de la plupart des tumeurs soit lié à l'échappement immunitaire, la réponse immunitaire induite par la tumeur complètera l'ensemble du processus de développement tumoral. Même au stade avancé du cancer, l'immunité anti-tumorale de l'hôte existe et peut affecter directement ou indirectement la survie des patients.

Il est nécessaire d'étudier le microenvironnement tumoral et d'explorer les valeurs pronostiques et prédictives des biomarqueurs des sous-types de TIL qui y sont présents. Cela est particulièrement vrai pour les patients TNBC qui n'ont pas obtenu de pCR après NAC. Dans cette étude, les patients TNBC qui n'ont pas obtenu de rémission complète pathologique après NAC ont été sélectionnés pour explorer la valeur pronostique des sous-types de TIL dans les tumeurs résiduelles. L'immunohistochimie a été utilisée pour distinguer différents sous-types de TIL. La densité cellulaire positive en immunohistochimie a été utilisée pour classer l'infiltration des TIL. La faisabilité de l'étude a été précédemment confirmée. [208], [238], [239].

4 - LES OBJECTIFS

1. Objectif principal

- La recherche par immunohistochimie de l'expression de (CD3.CD4.CD8.CD20et CD68) les différents sous types spécifiques de cellules immunitaires (TILs) dans les tumeurs résiduelles des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif après chimiothérapie néo adjudante avec corrélation clinico-pathologique

2. Objectifs secondaires

1. – Evaluer la Valeur pronostique des sous-types de lymphocytes infiltrant la tumeur (CD3, CD4, CD8, CD20), et les macrophages CD68 dans les tumeurs résiduelles des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif après chimiothérapie néoadjuvante
2. – Déterminer les rapports entre les différents marqueurs lymphocytaires (CD4 /CD20, CD8 /CD20)
3. – Évaluation de la réponse pathologique complète (PCR) et la réponse incomplète (Non – PCR)
4. Étudier les caractéristiques du cancer du sein triple négatif dans la population algérienne.

5 - ETUDE PRATIQUE

1. Schéma de l'étude

1.1 Type et lieu de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive bi centrique, rétrospective et prospective d'une série de 48 cas de cancers du sein triple négatifs (TNBC) traités par chimiothérapie néoadjuvante colligée au service d'anatomie pathologique de L'Hôpital militaire universitaire de Constantine et le CHU de Constantine de janvier 2019 jusqu' au 31 décembre 2023.

1.2 Durée de l'étude

Le recrutement des malades s'est déroulé sur une période de 60 mois allant de janvier 2019 à, décembre 2023. L'analyse des données s'est faite en octobre 2024 après un suivi médian de 25 mois avec un recul maximal de 69 mois et minimal de 6 mois par rapport à la date de la dernière visite.

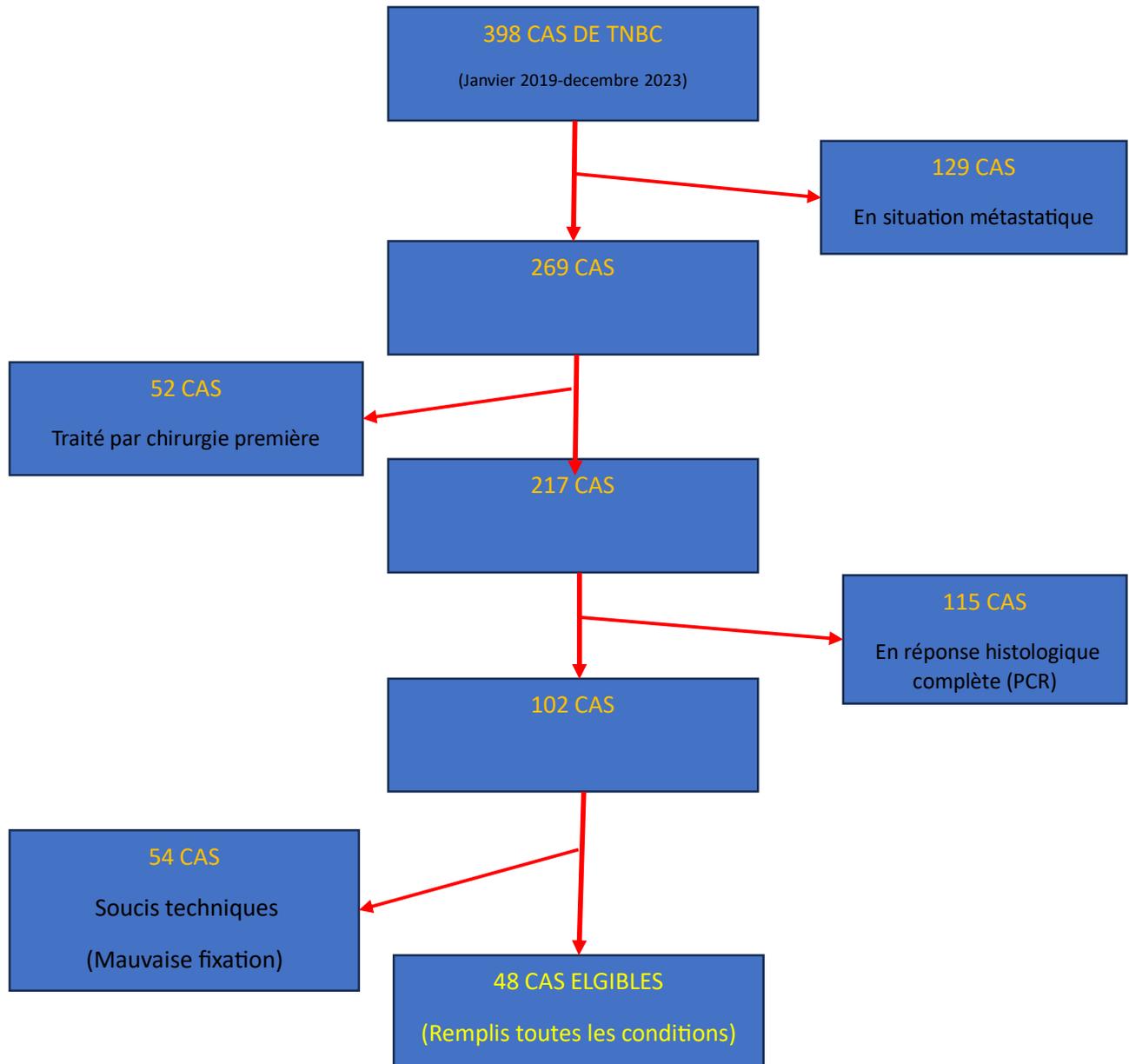
1.3 Population étudiée

Toutes les patientes triples négatives traitées par une chimiothérapie néoadjuvante qui sont en non-PCR.

Notre étude porte sur les pièces de mastectomie totale des patientes (TNBC) en situation thérapeutiques néo –adjuvantes.

1.4 La taille de l'échantillon

Le flowchart de la population de l'étude



Entre janvier 2019 et décembre 2023, un total de 398 patientes ont reçu un diagnostic de TNBC entre les deux services d'anatomie pathologique du CHU de Constantine et l'HMRUC

(Hôpital Militaire Régionale Universitaire de Constantine) dont 129 en situation métastatique 52 cas traités par une chirurgie première ,217 étaient toutes traités par une chimiothérapie à base de (anthracycline /taxane).

115 patientes TNBC ont obtenu une PCR : le taux de PCR était de 53 %, et les autres patients ont obtenu une non-PCR.

En fin de compte, un total de 48 des 102 patientes ont rempli les données cliniques et de suivi, après élimination de 54 cas qui ont posé un problème technique secondaire à la fixation ou autre souci à savoir (bloc non retrouvé... Ex). Les données cliniques, anatomopathologiques et de suivi, étaient complètes pour tous ces patientes

1.5 Critères d'inclusion

- Nous avons inclus toutes les patientes ayant :
 1. Un âge supérieur à 18 ans
 2. Tous les carcinomes invasifs du sein confirmé histologiquement sur pièce de mastectomie ou sur biopsie chirurgicale et qui ont été pris en charge en situation néoadjuvante. (à base d'anthracycline taxane)
 3. Tous les cancers du sein triples négatifs (TNBC) en situation thérapeutique néoadjuvante

1.6 Critères de non-inclusion

1. Tous les cancers mammaires de sous-type moléculaire luminal A (RE+/RP-/HER2- . KI67<20 %) et luminal B (RE+/RP+/HER2+.ou RE+/RP+/HER2+/KI67>20 %) et HER2 +.
2. Tous les Prélèvements mal fixes ou qui posent un problème technique
3. Tous les patients ayant un age inférieur à 18 ans
4. Tous les carcinomes in situ
5. Diagnostic sur examen cytologique
6. Toutes les patientes HER2 + qui nécessitent une amplification par FISH
7. Les patientes qui ont été traitées par chirurgie première
8. Toutes les patientes en stade métastatique

1.7 Critères d'exclusion :

D'autres malades ont été exclus au cours de l'étude :

1. Les patientes triples négatives avec un résidu tumoral absent. Lors de l'évaluation des lames, ce groupe comprenait les patientes avec une PCR, sans envahissement ganglionnaire (ypT0 ypN0,). Pathologique complète réponse (PCR) et les résidus tumoraux difficiles à voir et a évaluée
2. Toutes les patientes qui posent un problème ou des soucis techniques (mauvaise fixation)
3. Toutes les patientes ayant suivi un schéma thérapeutique mal codifié (malade perdue de vue sans compléter les schémas thérapeutiques adjuvants).

1.8 Recueil des données

Des données cliniques et histopathologique des patientes sont recueillies à partir des comptes rendus d'anatomie pathologique, les dossiers médicaux de suivis au niveau du service d'oncologie de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine (HMRUC) et le centre hospitalo-universitaire de Constantine (CHUC). Seules les données nécessaires à l'étude sont recueillies

1.9 Variables recueillies.

1. Les données sur le diagnostic du cancer du sein :
 - Date du diagnostic
 - L'age
 - Type histologique (NOS / lobulaire / autre) sur la biopsie initiale
 - Grade SBR (Scarff-Bloom-Richardson) sur biopsie initiale
 - Classification TNM clinique
 - Statut ménopausique au diagnostic
2. Les données sur les traitements néoadjuvants :
 - Le protocole de CTNA (applicable)
 - Progression de la maladie sous les traitements néoadjuvants
3. Les données sur la chirurgie et la pièce opératoire :
 - Date du geste chirurgicale
 - Type de chirurgie (conservatrice/non conservatrice, post-CTNA)
 - Taille de la tumeur sur la pièce opératoire
 - Le curage ganglionnaire
4. La donnée histopathologique
 - Type histologique (NOS/lobulaire/autre) du résidu tumoral

- Présence ou absence d'embolies vasculaire
 - Présence ou absence d'effraction capsulaire du ganglions metastatique
 - Le Grade SBR de la tumeur résiduelle
 - La réponse aux traitements néoadjuvants (la classification sataloff) :
 - Réponse pathologique complète ou non. (PCR ou non)
 - Classification selon, yPTNM
 - Les données sur la radiothérapie et chimiothérapie adjuvante
5. Les données sur la rechute et/ou la progression du cancer du sein
 - Date de la rechute/progression
 - Type de rechute (locale/controlatérale/métastatique)
 6. La date du décès
 7. Évaluation des différents sous-types immunitaires CD3, CD4, CD8, CD20, CD68 par immunohistochimie
 8. La survie globale (OS) : représente la période entre la date de l'intervention chirurgicale et le décès, quelle qu'en soit la cause, ou la date du dernier suivi (le 15 octobre 2024)
 9. La survie sans rechutes (DFS) : est l'intervalle entre la date de l'intervention chirurgicale et la date de la rechute
 10. Les patientes qui n'ont pas vécu l'événement ont été censurés à la date de leur dernier suivi

2. Méthodes

2.1 Protocole de l'étude

2.1.1 Pour la série rétrospective

- 1— les blocs de paraffine ainsi que les comptes rendus histologiques des pièces de mastectomie totale ont été recueillis de l'archive des deux services d'anatomie pathologique (CHUC et HMRUC)
- 2— des recoupes sériées de tous les blocs avec relecture, vérification et confirmation de toutes les variables à savoir (type histologique ; taille de la tumeur résiduelle ; le grade SBR. La présence ou l'absence d'embolies vasculaires ; effraction capsulaire ; la classification yPTNM, la classification sataloff).
- 3— un choix du bloc le plus représentatif de la tumeur résiduelle

2.1.2 Pour la série prospective

2.1.2.1 *L'étude macroscopique*

Dans notre étude, elle a été pratiquée d'une façon minutieuse en respectant les recommandations internationales.



Figure 36 : Examen macroscopique de la pièce avec encrage des berges

(Photos du service d'anatomie pathologique HMRU Constantine)



Figure 37 : Étapes de la prise en charge macroscopique d'une pièce de mastectomie : la Palpation à la recherche de la tumeur

(Photos du service d'anatomie pathologique HMRU Constantine)

A : Mesure de la pièce dans les trois plans de l'espace

B : Encrage des berges de la pièce

C : Coupes sériées de la pièce de 1 cm en gardant le lambeau cutané intact

D : Analyse de la pièce ; montrant une tumeur blanchâtre dure et spiculée.

Nous avons mesuré la pièce de mastectomie dans les trois plans de l'espace, après encrage de ses berges nous l'avons découpé en feuillet de livre en gardant la peau intacte puis nous avons isolé le mamelon et le nodule tumoral et nous avons procédé à des prélèvements systématiques sur :

- Les limites de résection chirurgicales périphériques et la limite profonde ou base de résection (BDR) ; en précisant la distance entre la tumeur et cette limite profonde.
- La tumeur : 3 prélèvements au minimum, dans 3 directions, en incluant une section représentative de la tumeur dans son plus grand axe.
- Le mamelon : 2 à 3 prélèvements perpendiculaires au plan cutané, 1 prélèvement rétro mamelonnaire parallèle au plan cutané.

- Les autres quadrants : prélèvements non systématiques, car sans incidence thérapeutique dans les cancers infiltrants.
- Curage ganglionnaire axillaire



Figure 38 : Prélèvements des différents endroits de la tumeur et le curage ganglionnaire
(Photos du service d'anatomie pathologique HMRU Constantine)

2.1.2.2 L'étude microscopique

2.2 Étape technique (annexe 1)

2.2.1 L'étude microscopique

Étude microscopique nous avons associé un deuxième pathologiste et pour quelques cas nous avons demandé un avis d'expert L'observation des lames colorées a été effectuée à l'aide d'un microscope optique. Leica 2500

Au terme de cette étude morphologique, l'examen histopathologique conventionnel nous a permis de préciser :

- ✓ le type histologique

- ✓ le grade tumoral (selon le grading de SBR)
 - ✓ La présence d'un carcinome in situ associé.
 - ✓ La présence d'une maladie de Paget associée.
 - ✓ La présence d'une infiltration pariétale
 - ✓ La présence d'embolies vasculaires.
 - ✓ La présence d'engrainement péri nerveux
 - ✓ Les limites chirurgicales comme la (BDR).
 - ✓ Le stade tumoral résiduel avec envahissement ganglionnaire (selon la Classification yPTNM) (Dans notre étude on a adopté la classification de Sataloff utilisée en Algérie)



Figure 33: Analyse des lames au microscope optique

(Photos du service d'anatomie pathologique HMRU Constantine)

2.3 L'étude immunohistochimique des sous-types de cellules lymphocytaires (annexe2)

2.3.1 Règles d'interprétation :

2.3.1.1 Choix des témoins :

Le choix des témoins est indispensable pour s'assurer de la qualité de la technique immunohistochimique. Ces témoins peuvent être internes ou externes.

– Témoins internes (follicules lymphoïdes réactionnels)

Les sous-types lymphocytaires sont exprimés par les follicules réactionnels tertiaires et représentent un bon témoin interne positif.

Chaque fois que cela est possible, il faut choisir un fragment de tumeur où il persiste des follicules réactionnels (tertiaires) de façon à disposer pour chaque tumeur d'un témoin interne intégré.

Parfois une analyse peut trouver un témoin négatif, des problèmes techniques sont suspectés, on utilise un témoin externe comme (tissus amygdaliens).

2.4 Méthode de numération des cellules immuno réactives (sous-type lymphocytaire)

Des coupes à trois ou cinq microns ont été réalisées à partir du bloc de tissu inclus en paraffine de la tumeur résiduelle et une étude par immunohistochimie pour les TIL sous-type CD4 (Clone=3 B12 (7 ml) Leica), TIL sous-type CD8 (clone=, 4B11 (7 ml) Leica.), TIL sous-type CD3 (Clone= LN10 (7 ml) Leica) et TIL sous-type CD68 (Clone=514 H12 (7 ml) leica.). TIL sous-type CD20 (Clone=L26 (7 ml) Leica) .a été réalisée.

Le nombre de cellules immunoréactives a été effectué. Dans chaque lame, nous avons sélectionné cinq zones avec les lymphocytes interstitiels tumoraux résiduels les plus abondants dans des grilles microscopiques à un grossissement de $200 \times$ et nous avons compté le nombre de cellules immunoréactives dans la zone spécifiée dans des grilles microscopiques à un grossissement de $400 \times$. Le résultat a été calculé sur la base du nombre moyen de cellules dans ces cinq zones. Pour définir les patients à TIL élevé ou faible, nous avons utilisé la valeur TIL médiane comme seuil et divisé les différents sous-types en groupes haut et bas. (Faible, élève).



Figure 34 : des grilles microscopiques à un grossissement de ($\times 200$)



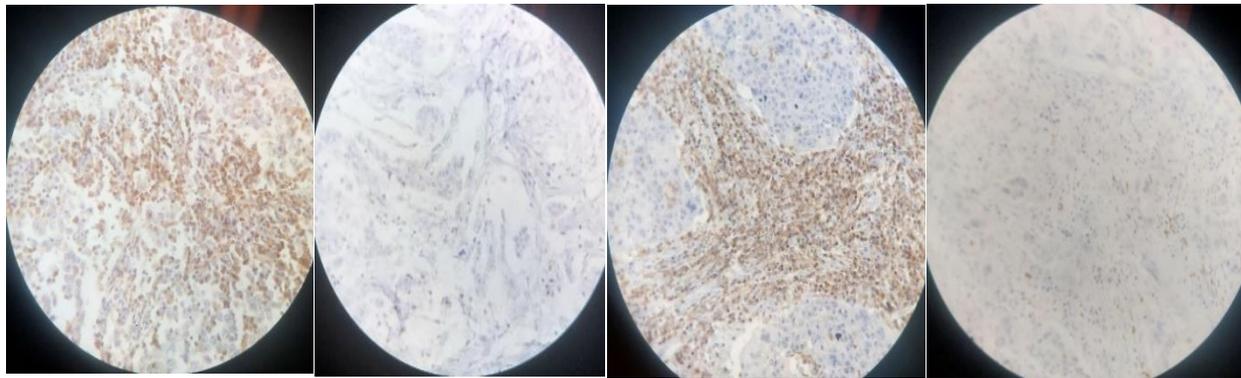
Figure 35 : Les lames de IHC pour les cinq anticorps

(Photos du service d'anatomie pathologique HMRU Constantine)



Figure 36. Méthode de comptage des sous-types lymphocytaire au (fort grossissement X 400)[240]

(Photos du service d'anatomie pathologique HMRU Constantine)

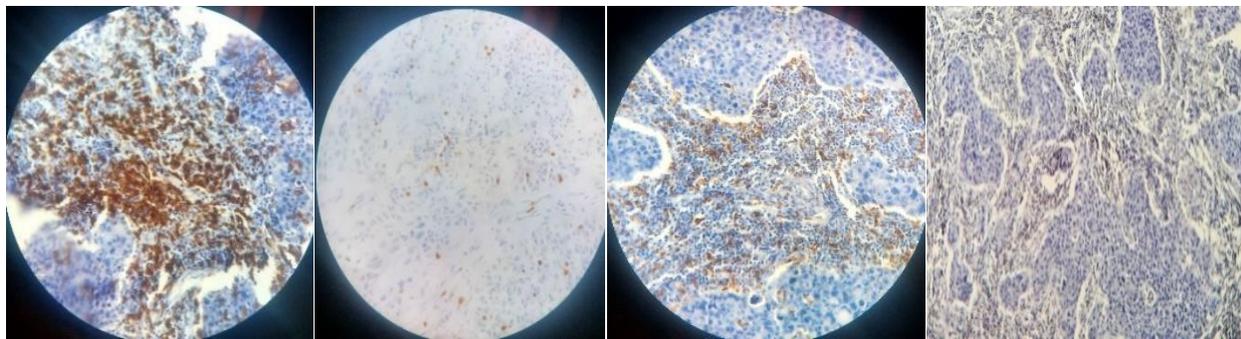


(A) CD4 élevée

(B) CD4 faible

(C) CD8 élevée

(D) CD8 faible

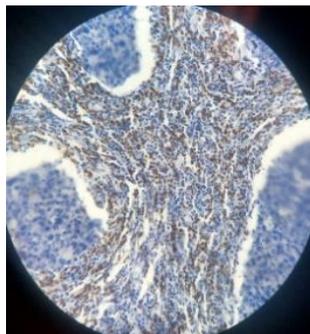


(E) CD20 élevée

(F) CD 20 faible

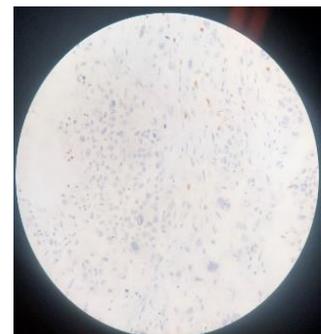
(G) CD68 élevée

(H) CD68 faible



(K) CD3 élevée

Photos du service d'anatomie pathologique
HMRU Constantine



(L) CD3 faible

Figure 37. Coloration immunohistochimique des TIL CD4 +, CD8 +, CD20 + et CD68 + dans les tumeurs résiduelles de patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif après NAC.

(A) Infiltration élevée de lymphocytes CD4 +. (B) Faible infiltration lymphocytaire CD4 +. (C) Forte infiltration lymphocytaire CD8 +. (D) Faible infiltration lymphocytaire CD8 +. (E) Infiltration élevée de lymphocytes CD20 +. (F) Faible infiltration lymphocytaire CD20 +. (G) Infiltration élevée de lymphocytes CD68 +. (H) Bas CD68 +infiltration lymphocytaire. (k) Forte infiltration lymphocytaire CD3 +. (L) Faible infiltration lymphocytaire CD 3 +. Grossissement d'origine, ×400. NAC : Chimiothérapie néoadjuvante ; TIL : Lymphocyte infiltrant la tumeur.

3. L'analyse statistique

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel statistique SPSS pour Windows, version 27.0 (SPSS Inc., Chicago, IL USA). Cette analyse statistique n'a intéressé que les données disponibles, les données manquantes ont été donc exclues de notre analyse.

Les relations entre la densité de TIL de chaque sous-groupe et les caractéristiques clinico-pathologiques de la tumeur résiduelle après chimiothérapie néoadjuvante ont été analysées par le test exact de Fisher. La survie sans maladie (DFS) et la survie globale (OS) ont été analysées par la méthode de Kaplan-Meier et les statistiques du log-Rank . Toutes les analyses étaient bilatérales et une valeur $P < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

6 - RESULTATS

1. Répartition selon le mode de recrutement

La majorité des cas ont été recrutées en prospective 31 cas soit 64,58 % et 17 cas, soit 34,41 % en rétrospective.

Tableau 9. Répartition selon le mode de recrutement

Le mode de recrutement	Le nombre des cas (N)	%
Rétrospective	17	34,41
Prospective	31	64,58
Totale	48	100,00

2. Répartition selon l'année de recrutement

En remarque une diminution du nombre des cas recueillis durant les deux années 2020 ,2021 4 et 3 cas soit 8,33 % et 6, 25 % successivement cette diminution est secondaire a la pandémie COVID 19 ou le bloc opératoire a été presque à l'arrêt

Tableau 10. Répartition selon l'année de recrutement

Les années de recrutement	Effectif	%
2019	10	20,83
2020	4	8,33
2021	3	6,25
2022	18	37,50
2023	13	27,08
Total	48	100,00

3. Répartition selon l'âge (années)

Tableau 11. Répartition des patientes selon l'âge

Effectif	48
Moyenne	50,19 (12,32)
Médiane	51,50
Ecart type	12,321
Minimum	27
Maximum	71
Percentiles	25 40,00
	50 51,50
	75 60,00

La majorité des patientes porteuses de tumeurs triples négatives résiduelles (TNBC) repartit entre 27 et 71 ans (âge moyen de 50,19 +12 ,321 ans) avec une médiane de 51, 50 ans et plus de la moitié (56,50 %) ont moins de 50 ans 10 patientes ont un âge ≤ 35 ans, soit 20,8 % de l'ensemble des patientes.

4. Répartition selon l'état menstruel

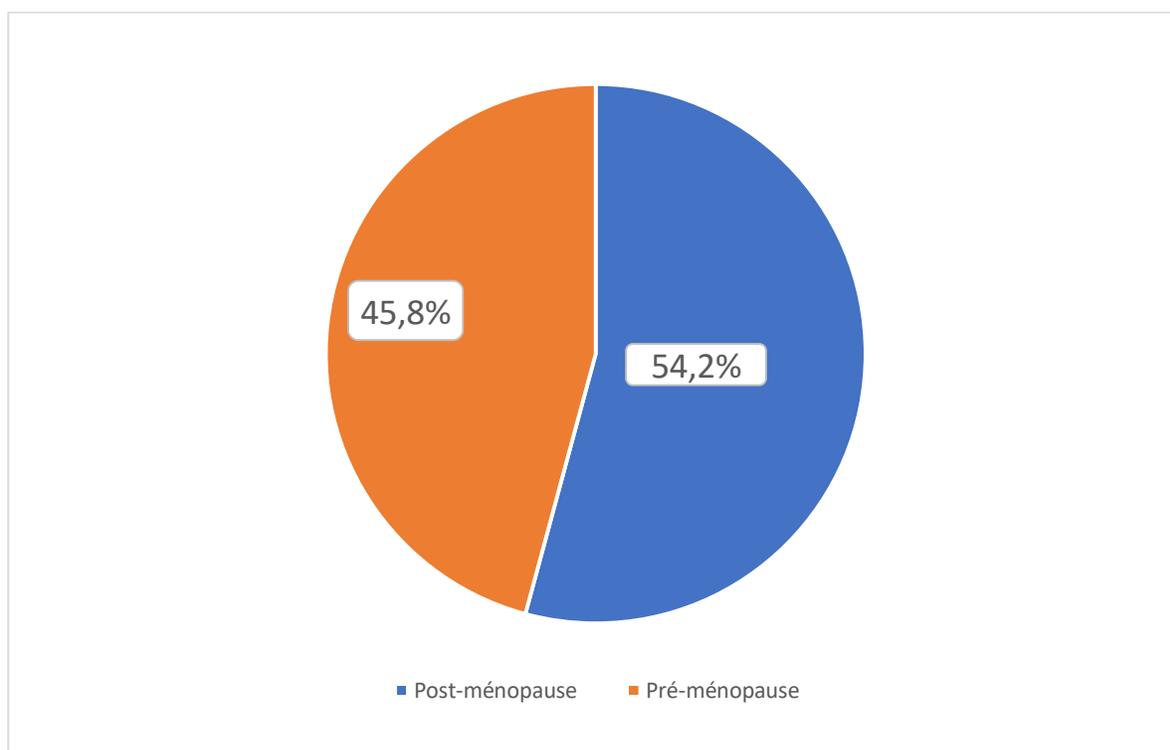


Figure 38. Répartition des cas selon l'état menstruel

La majorité des patientes, soit 54,17 % étaient post- ménopausées au moment du diagnostic. 45 ,83 % des patientes étaient pré ménopausées). L'âge moyen de ménopause était de 48 ans avec des extrêmes entre 38 et 55 ans.

5. Répartition selon la localisation

Tableau 12. Répartition de la population de l'étude selon la localisation (sein droit ou gauche)

Localisation	Le nombre des cas (N)	%
Sein droit	31	64,58
Sein gauche	17	35,42
Totale	48	100,00

L'atteinte du sein droit était retrouvée dans 64,58 % des cas avec prédominance de l'atteinte du quadrant supéro-externe (QSE).

6. Répartition selon la taille clinique (TC) de la tumeur

Dans notre étude ; cliniquement les tumeurs sont classées en T2 dans la majorité des cas, elles représentent 52 % la proportion des tumeurs classées en T3 et T4 a représenté respectivement 27,08 % et 18,75 % des cas.

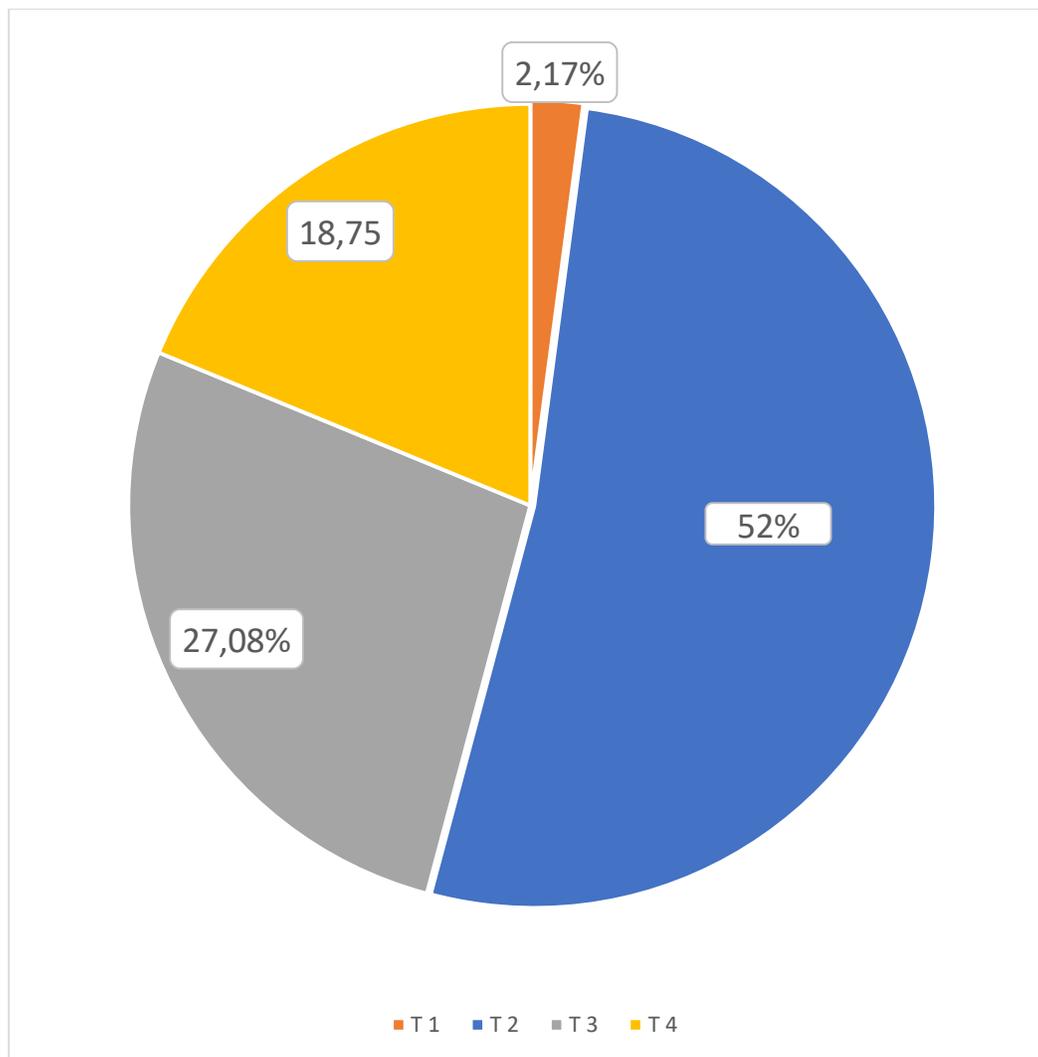


Figure 39 : Répartition selon la taille clinique

7. Répartition selon l'état ganglionnaire

Cliniquement les patients ont été classés en N1 dans 41,67 %, en N2 et N3 dans 18,75 % et, 27,08 % respectivement. Les adénopathies palpables cliniquement étaient absentes dans 12,50 %

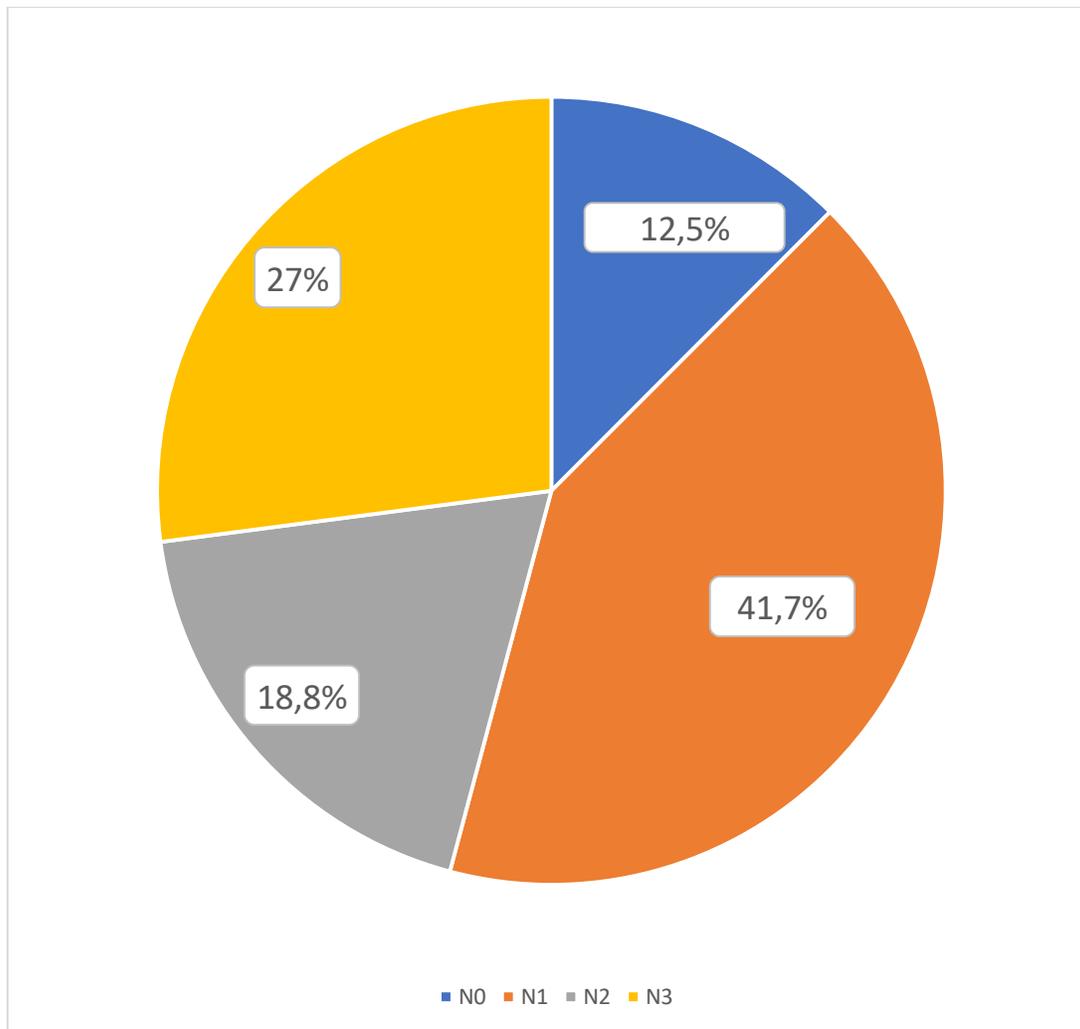


Figure 40. Répartitions selon l'adénopathie axillaire cliniquement palpable avant la chimiothérapie néoadjuvante

8. Répartition selon le type histologique

Les types histologiques sont largement dominés par le carcinome mammaire de type non spécifique (NOS), retrouvé dans 36 cas soit 75,00 %, puis le carcinome médullaire retrouvé chez 5 patientes soit 10,42 %. Le type lobulaire (CLI) est noté dans 2 cas soit 4,17 %.

Le carcinome métaplasique est présent chez deux cas soit 4,17 %.

Les autres types histologiques sont représentés par 3 cas (deux cas de carcinome micro-papillaire, un cas de carcinome apocrine), soit 6,25 %.

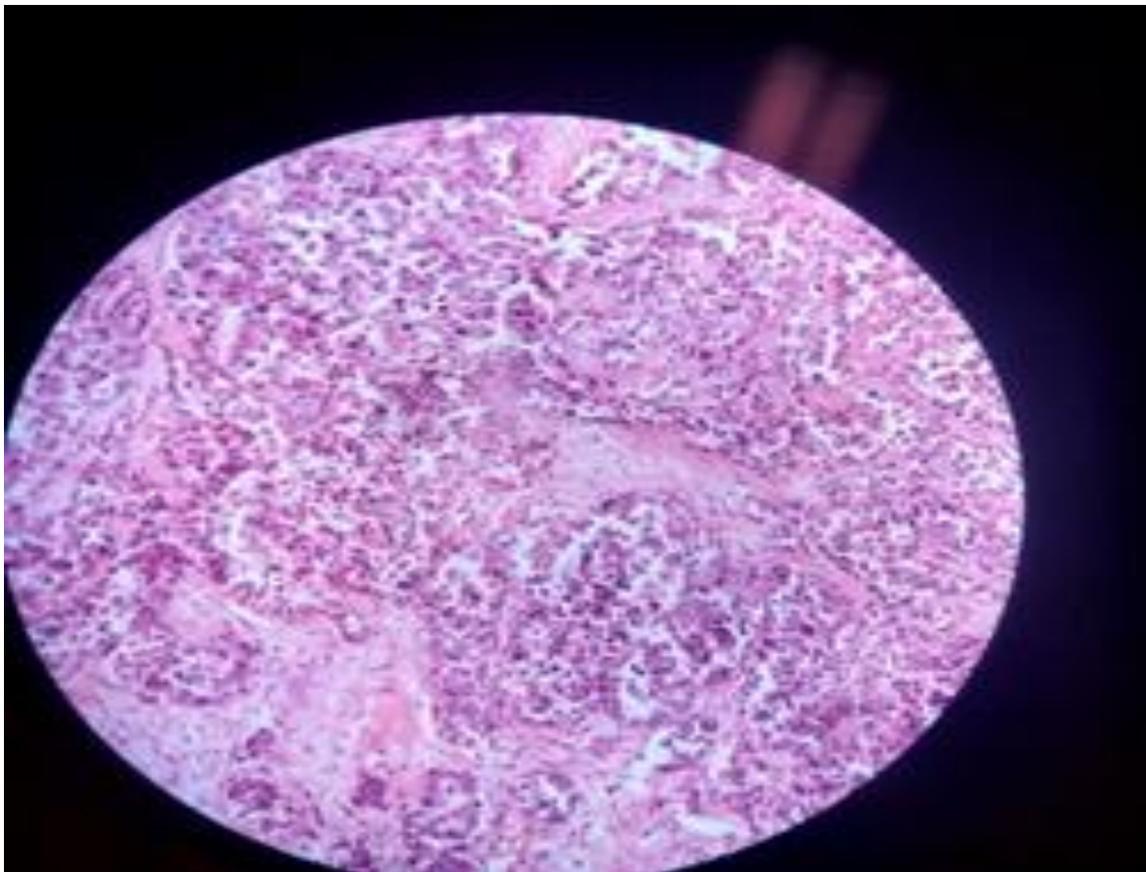


Figure 53 : Carcinome de type non spécifique (X200)

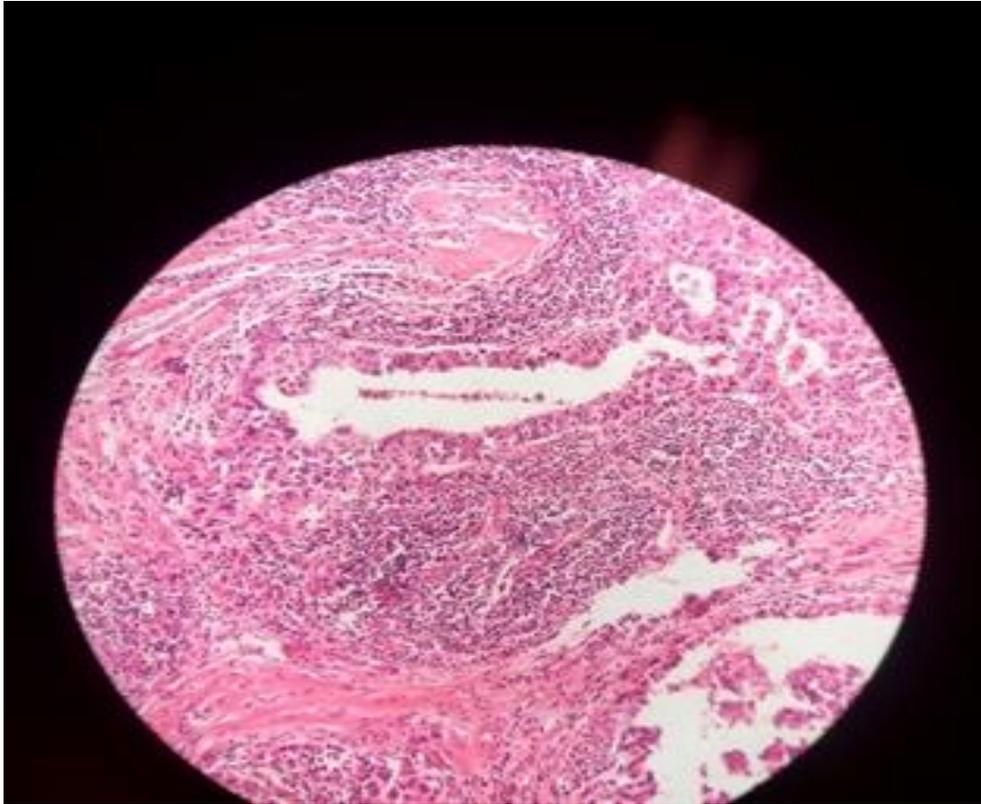


Figure 54 : Carcinome médullaire(X200) (Photos du service anatomie pathologique HMRUC)

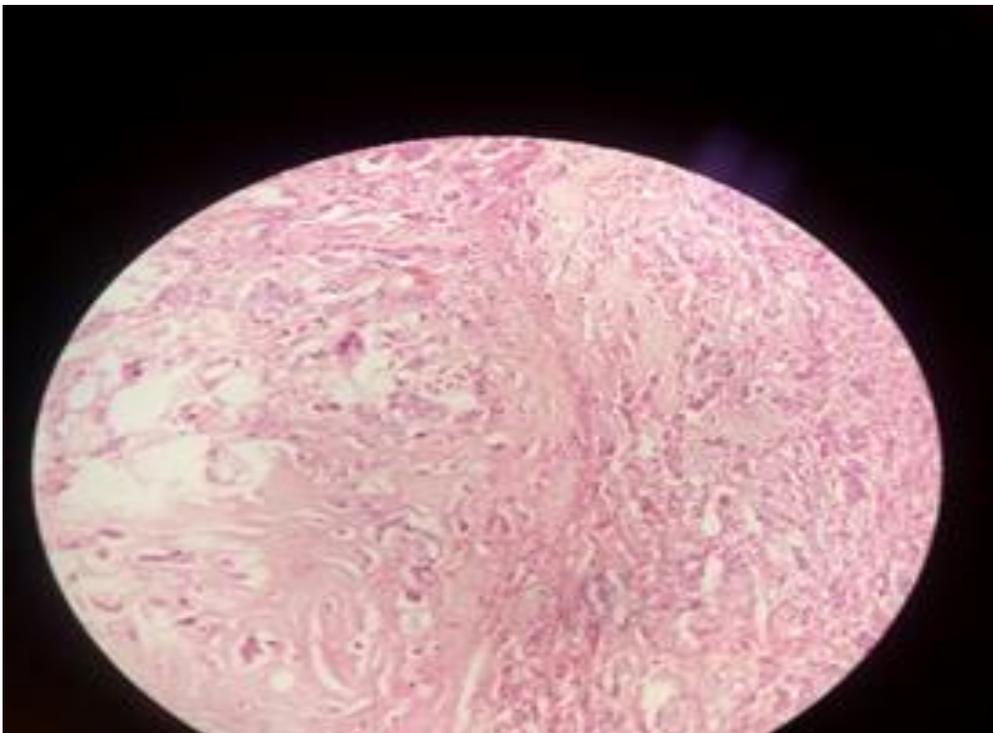


Figure 52 : Carcinome de type métaplasique(X200) (Photos du service anatomie pathologique HMRUC)

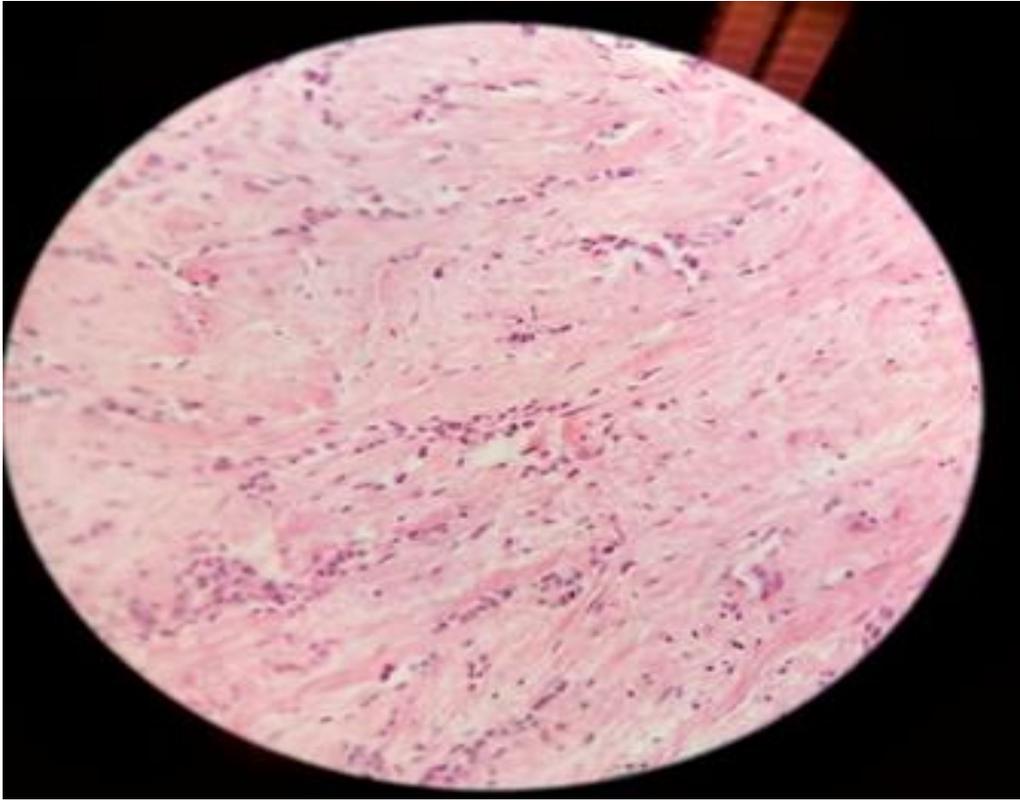


Figure 56 : Carcinome lobulaire (X200) (Photos du service anatomie pathologique HMRUC)

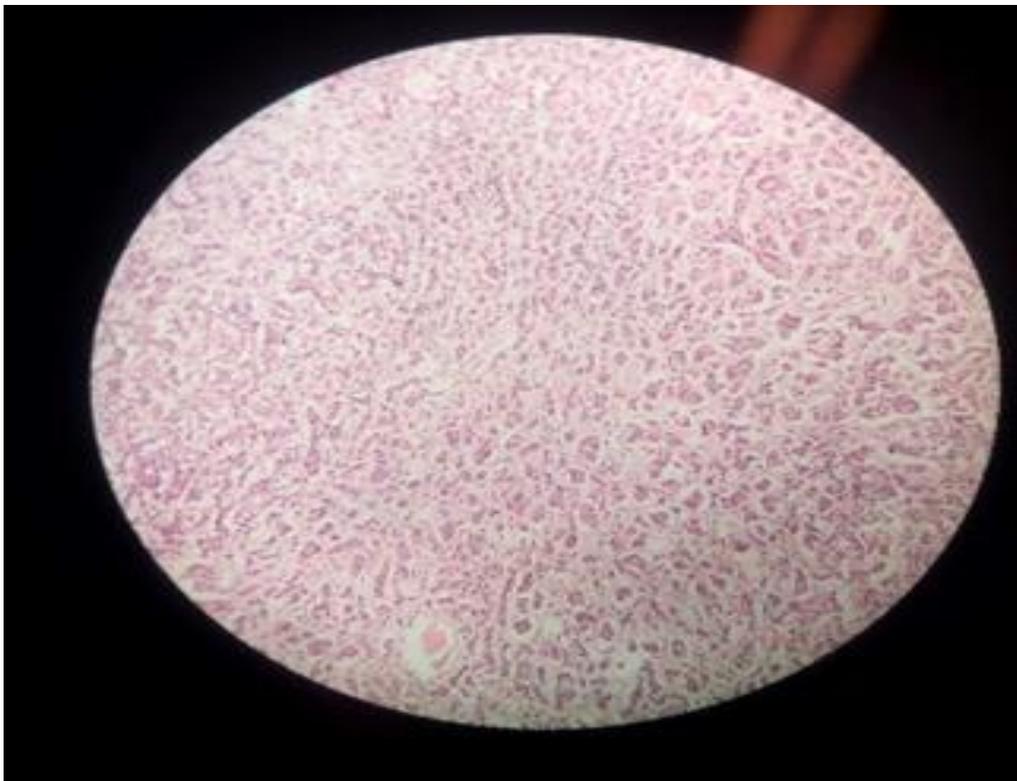


Figure 55 : Carcinome micro papillaire (X200) (Photos du service anatomie pathologique HMRUC)

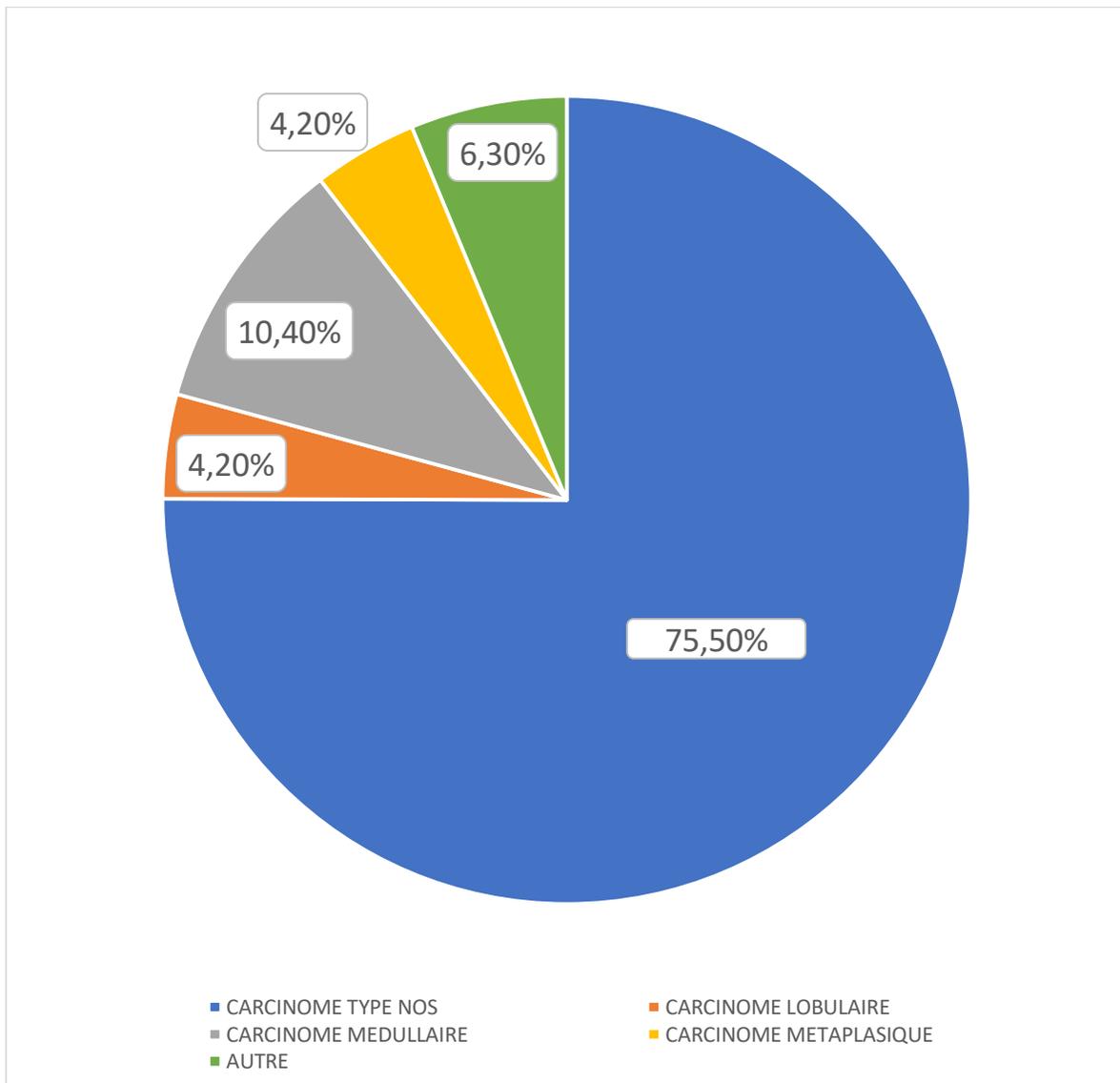


Figure 41: Répartition selon le type histologique

9. Répartition selon la taille tumorale résiduelle (y PT)

Les tumeurs classées en yPT2 sont les plus fréquentes dans notre série, elles représentent 47,92 %. Les tumeurs classées en yPT1 représentent quant à elles 35,42 %.

La proportion des tumeurs classées en yPT3 et yPT4 représente respectivement 10,42 % et 6,25 % des cas.

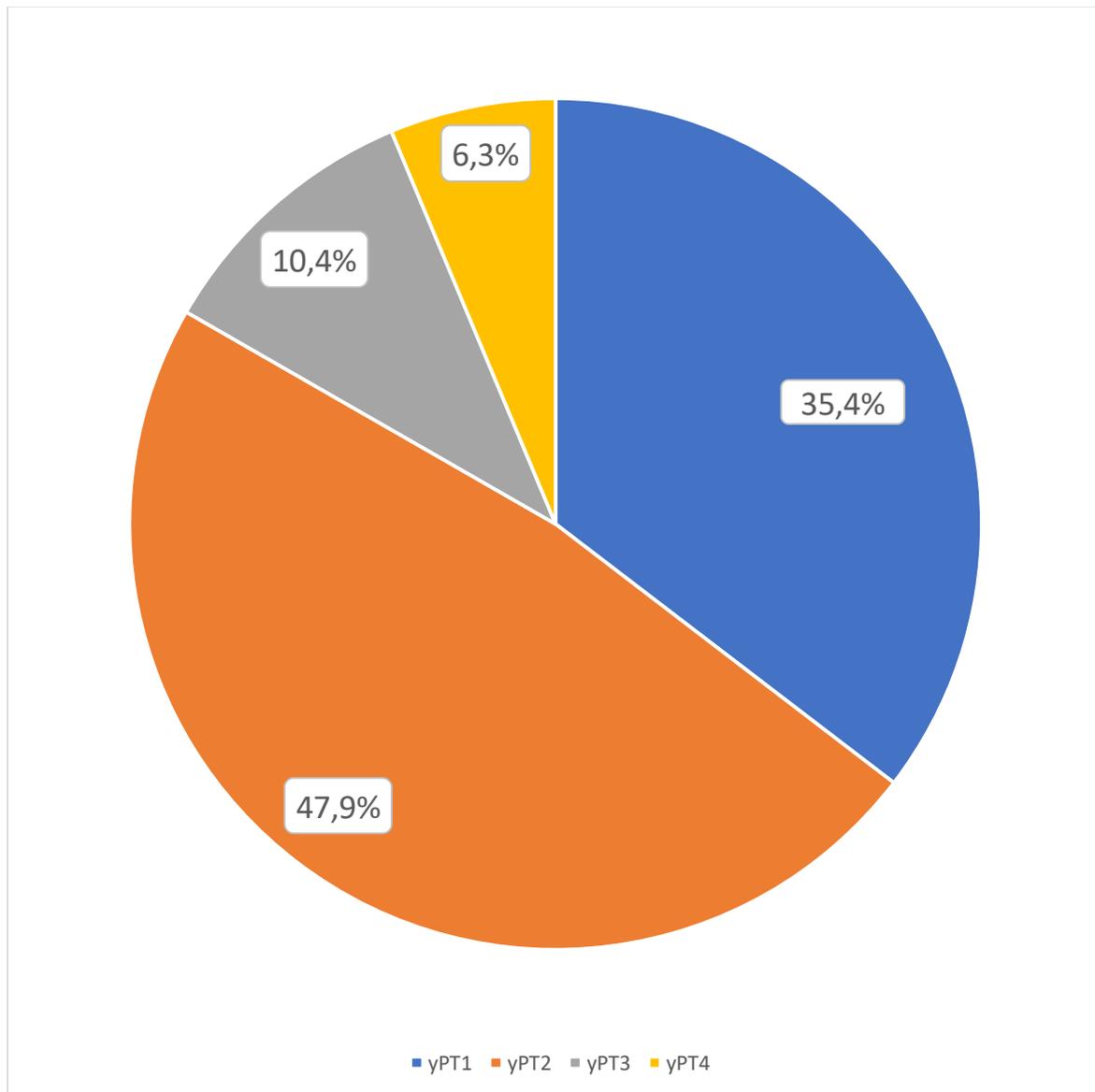


Figure 42 : Répartition selon la taille tumorale résiduelle ypT

10. Répartition selon l'envahissement ganglionnaire (y PN)

Le curage ganglionnaire a été réalisé chez 48 patientes. Il a porté sur un nombre variable allant de 1 à 40 ganglions.

Parmi ces N+ ; 11 malades soit 22,92 % sont classés en N1 ,7 malades soit 14,58 % en N2 et 10 malades soit 20,83 % en N3. Et 20 patientes soit 41,67 % ont des ganglions non envahis, N0.

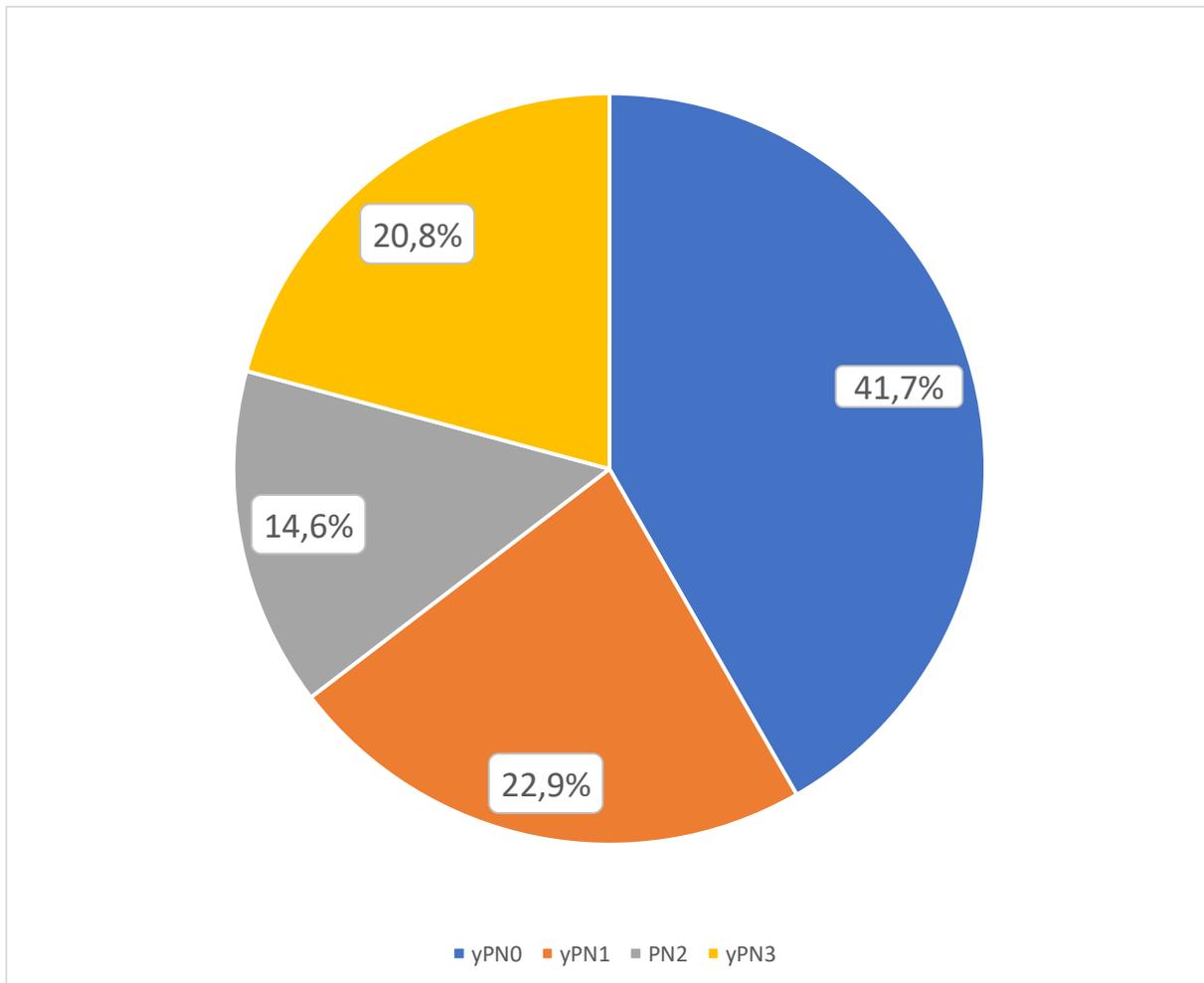


Figure 43 : Répartition selon l'envahissement ganglionnaire résiduel ypN

11. Répartition selon le grade SBR sur la tumeur résiduelle

La classification histopronostique de Scarff-Bloom-Richard-son (SBR) permet de distinguer trois grades (I, II, III) selon le degré de différenciation des structures glandulaires, l'activité mitotique et l'anisocaryose. Le grade SBR II est légèrement dominant (47,92 %) suivis par le grade SBR III qui représente 45,83 %. Les tumeurs de grade I sont les moins fréquents et ne représente que 6,25 % (Fig. 46).

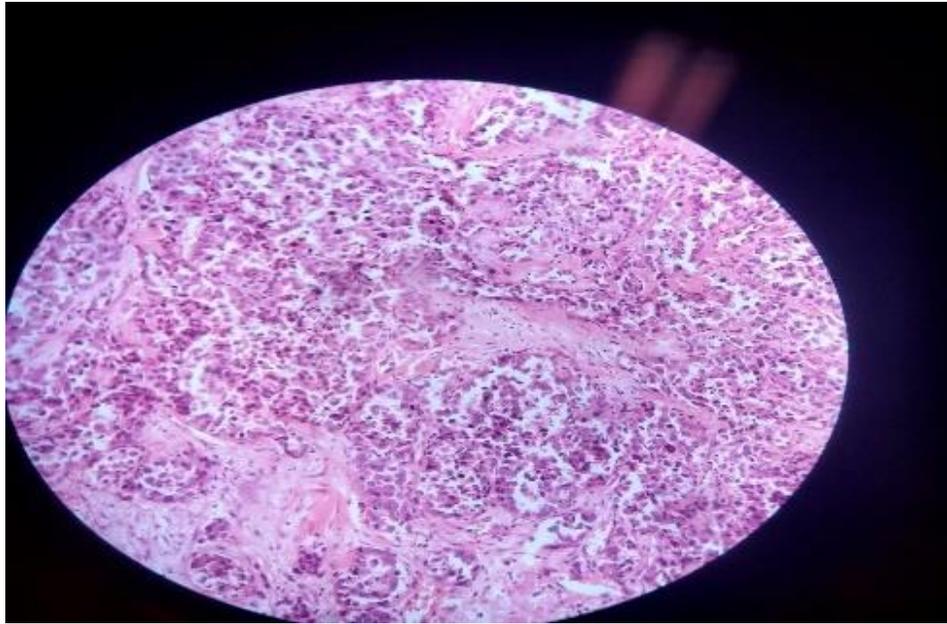


Figure 44 : Carcinome grade SBR II (X200) (Photos du service anatomie pathologique HMRUC)

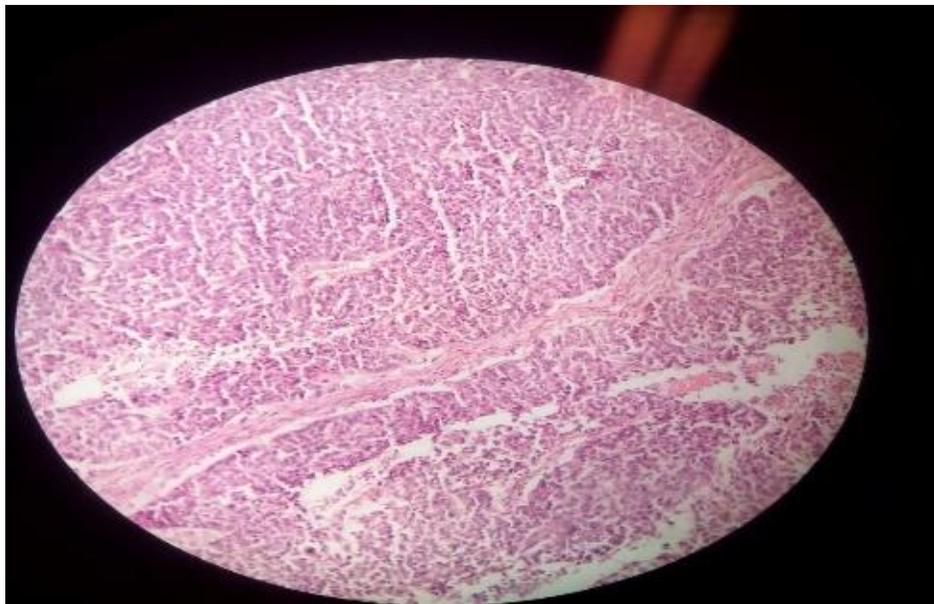


Figure 45. : Carcinome grade SBR III (X200) (Photos du service anatomie pathologique HMRUC)

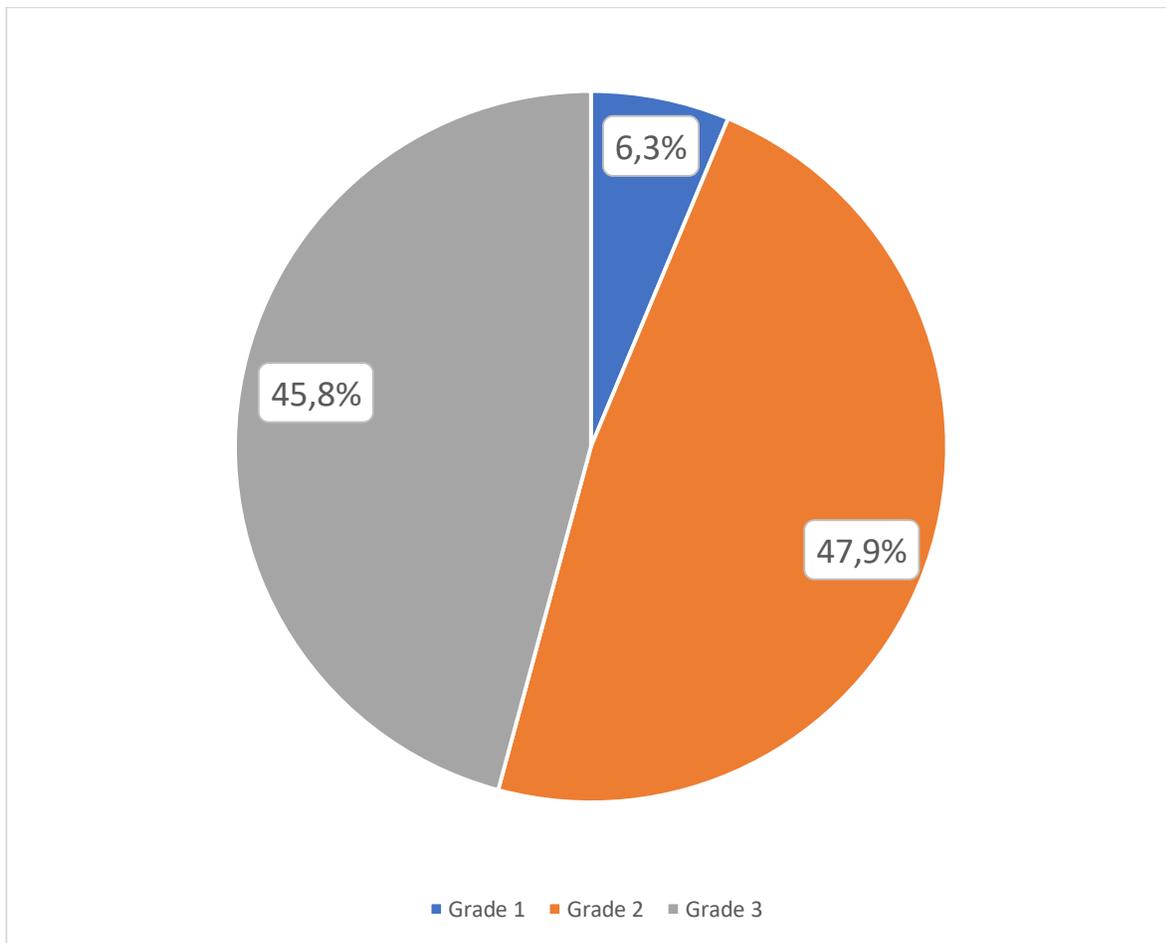


Figure 46 : Répartition de la population de l'étude selon le grade SBR sur la tumeur résiduelle

12. Répartition selon la présence des embolés tumoraux et des effractions capsulaires ganglionnaires

Les embolés vasculaires péri tumoraux sont présents chez la majorité des patients dans 33 cas soit 68,75 % des cas. Les effractions capsulaires ganglionnaires sont présentes dans 22 cas soit 45,83 %.

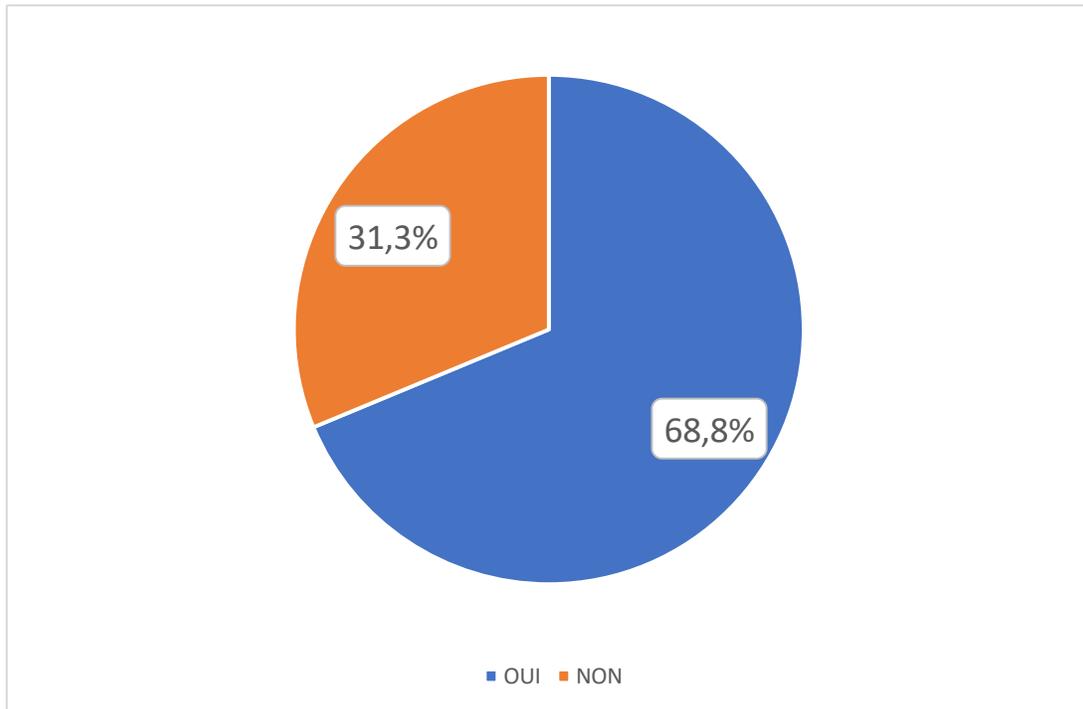


Figure 47 : Répartition selon la présence des embolés tumoraux

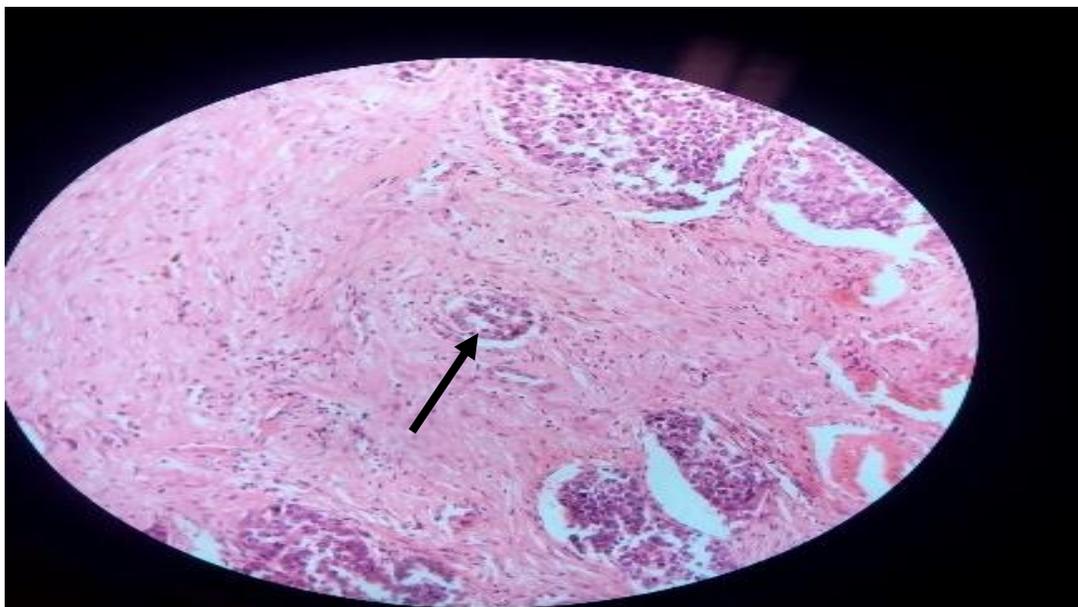


Figure 48: Embolés vasculaires (X400) (Photos du service anatomie pathologique HMRUC)

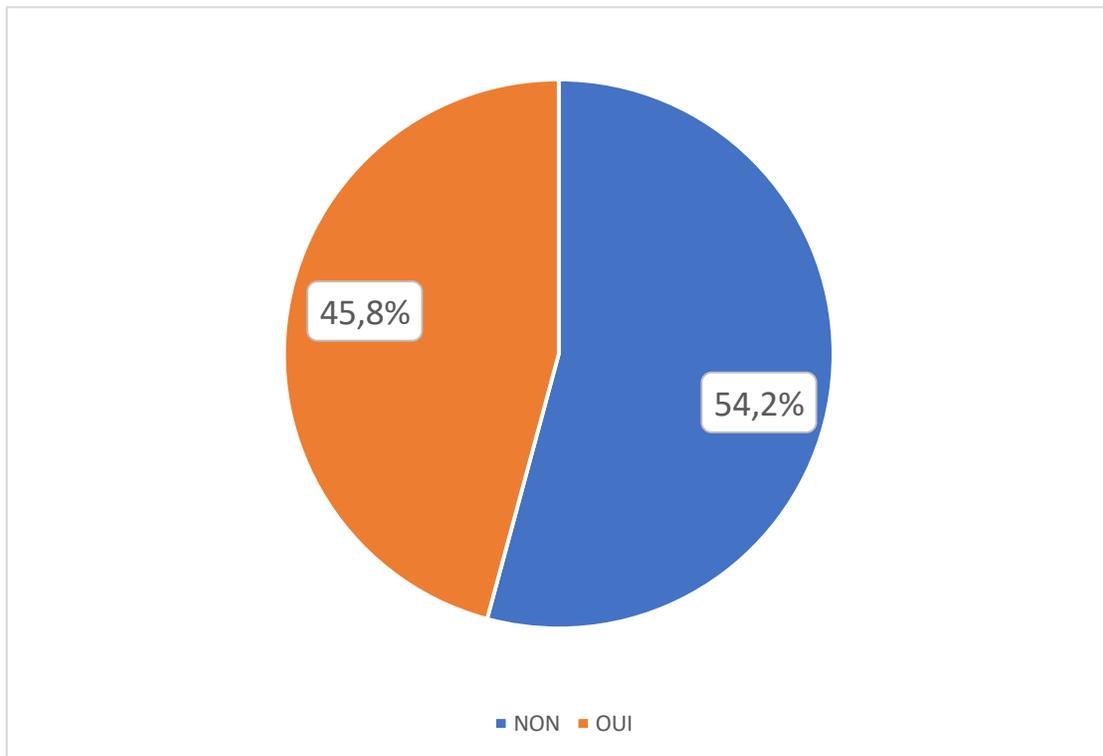


Figure 49 : Répartition selon l'effraction capsulaire ganglionnaire (Photos du service anatomie pathologique HMRUC)

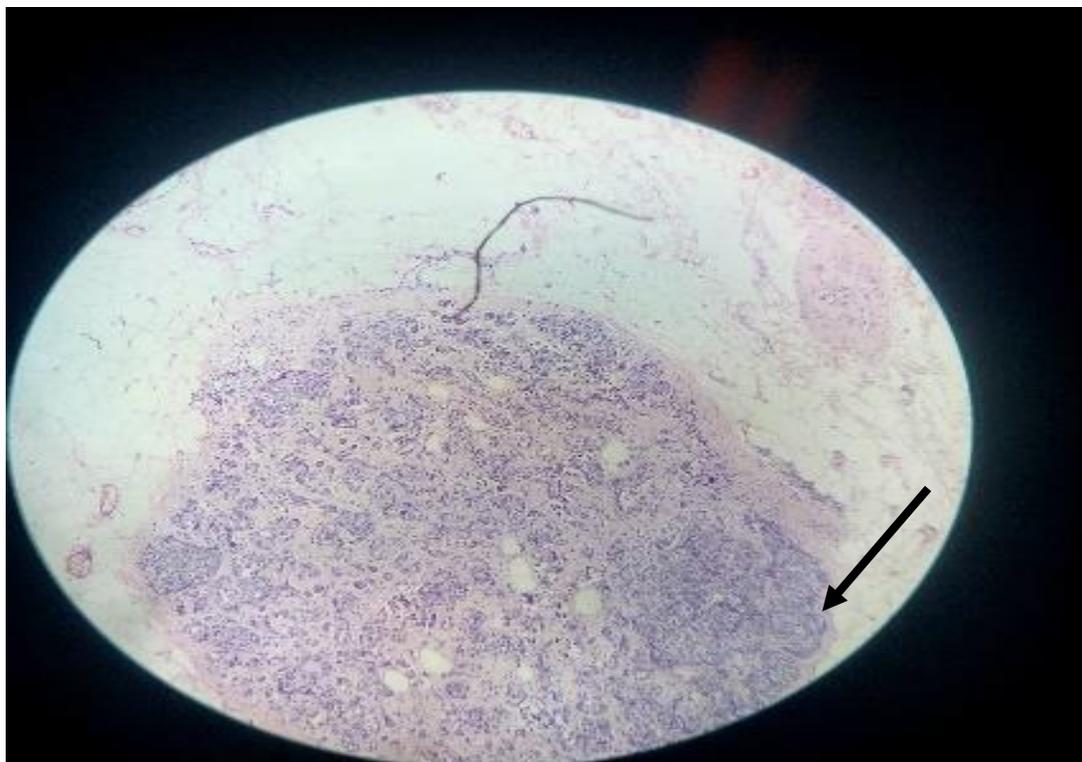


Figure 50 : Effraction capsulaire (X 200) (Photos du service anatomie pathologique HMRUC)

13. Répartition selon les Caractéristiques pronostiques

13.1 Efficacité clinique

À la fin du traitement néoadjuvant ; la majorité des patientes était classées cliniquement comme en réponse partielle dans 39 cas soit 81,25 %, en situation stable dans 6 cas soit 12,50 % et en maladie progressive dans 2 cas soit 4,17 % des cas.

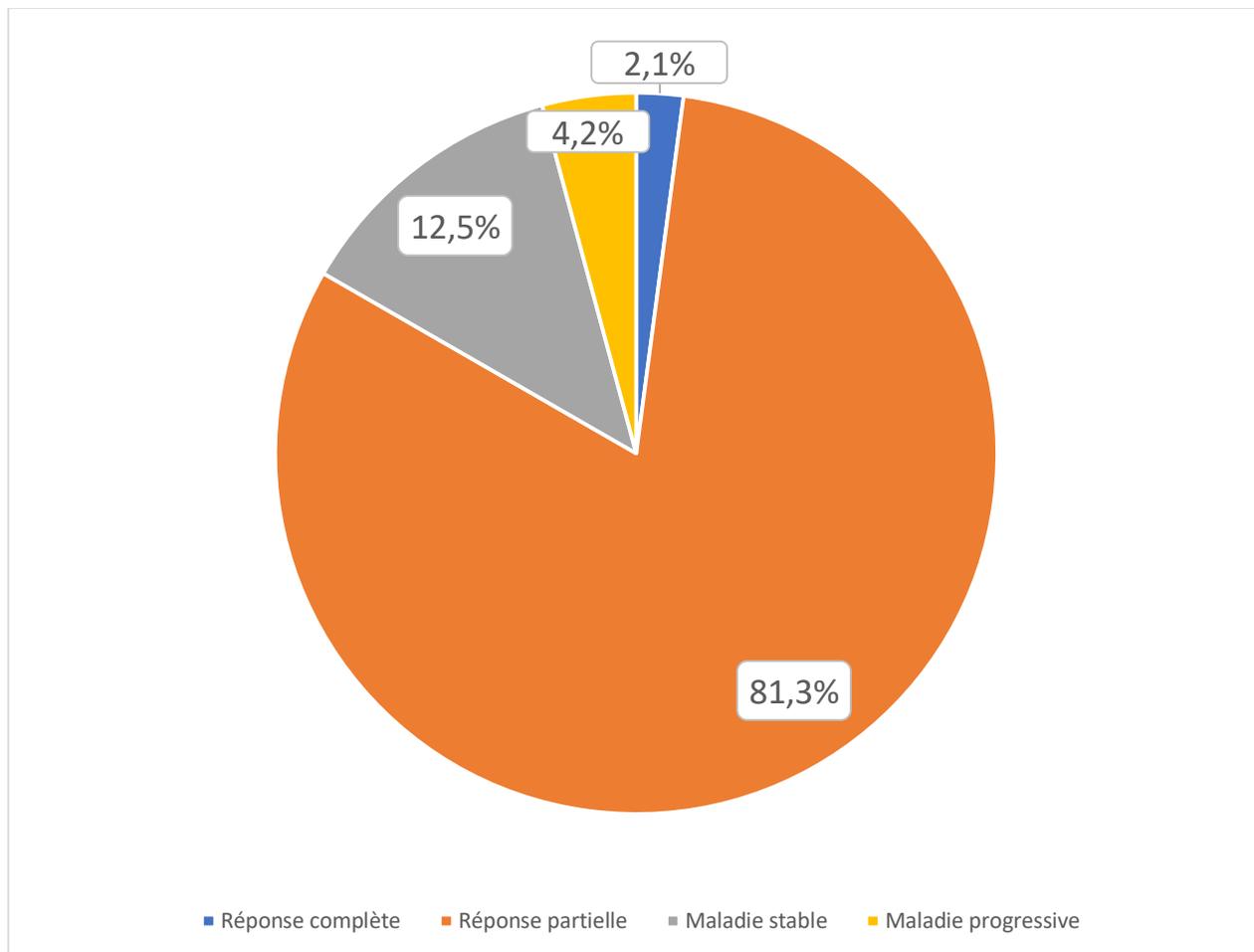


Figure 51. Répartition selon l'efficacité clinique

13.2 Répartition selon la classification SATALOFF

Dans notre étude la classification Sataloff a été adoptée pour évaluer la tumeur résiduelle après chimiothérapie néoadjuvante, dont 47, 92 % ont été classés en TB (effet thérapeutique de plus de 50 %, mais pas total), 37,50 % en TC (moins de 50 % d'effet thérapeutique), 14, 58 % en TD (pas d'effet thérapeutique).

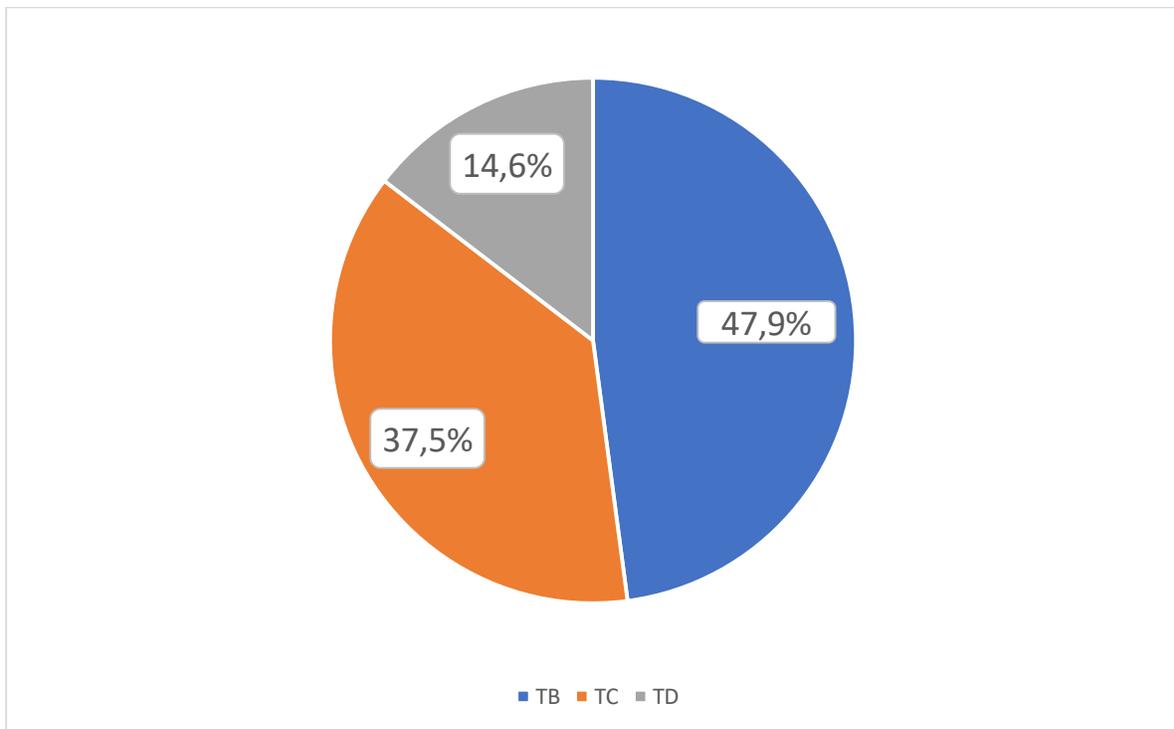


Figure 52 : Répartition selon T de SATALOFF

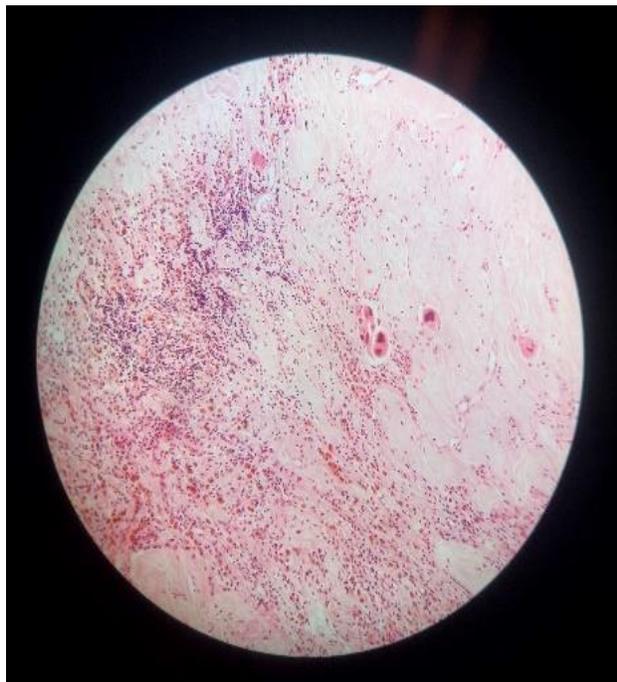


Figure 53 : TB (effet thérapeutique de plus de 50 % mais pas total) (X200)

(Photos du service anatomie pathologique HMRUC)

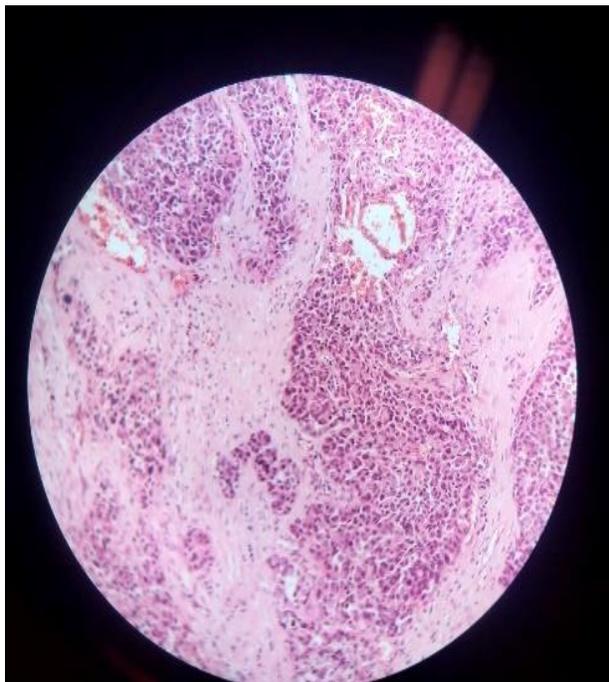


Figure 54 : TC (moins de 50 % d'effet thérapeutique) (X200)

(Photos du service anatomie pathologique HMRUC)

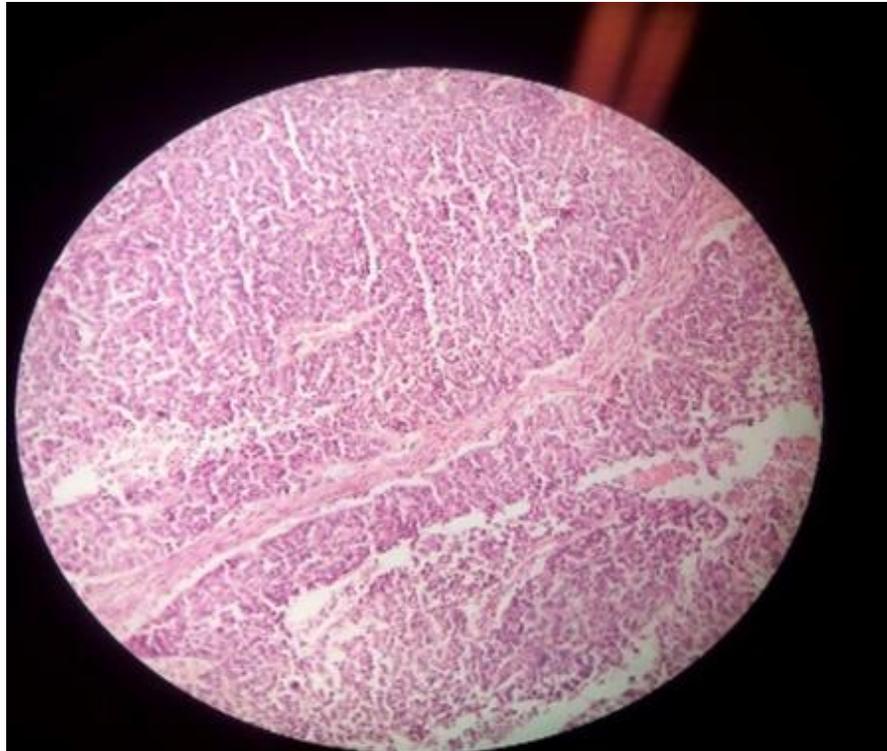


Figure 55 : TD (pas d'effet thérapeutique) (X200) (Photos du service anatomie pathologique HMRUC)

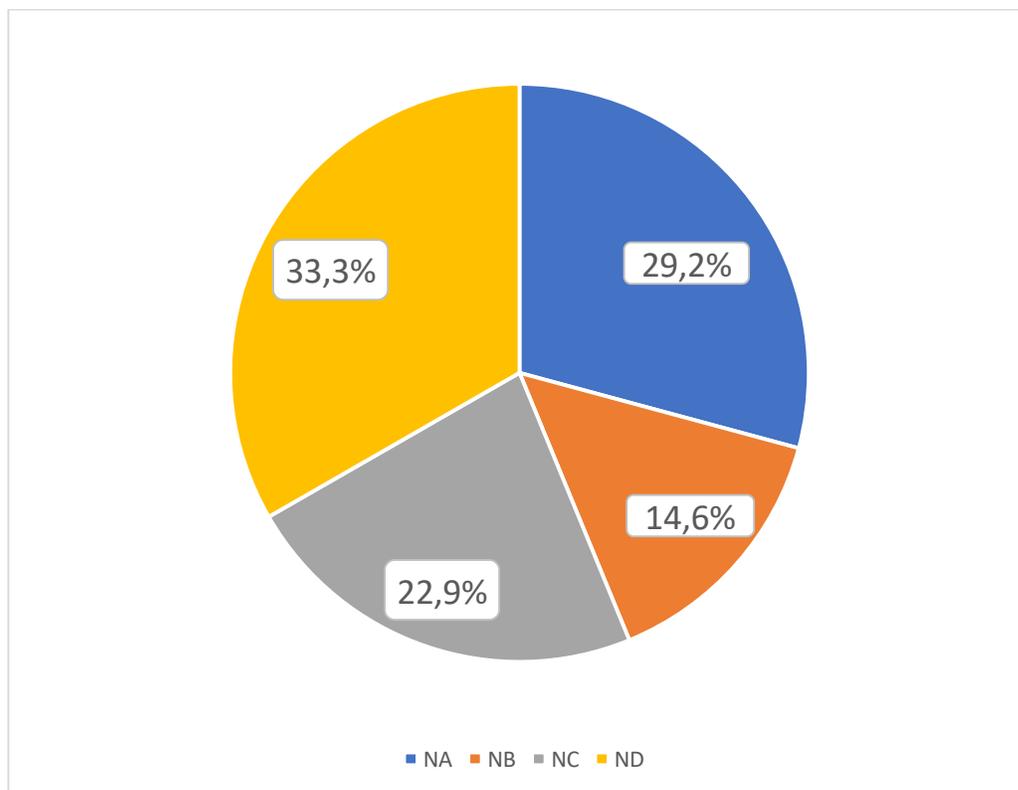


Figure 56 : Répartition selon le N de SATALOFF

Pour le N de Sataloff 33, 33 % ont été classés en ND (pas d'effet thérapeutique) ; 29,17 % en NA (évidence d'un effet thérapeutique, pas de maladie résiduelle) ; 22,92 % en NC (évidence d'un effet thérapeutique, mais métastase axillaire toujours présente) ; 14,48 % en NB (pas de métastase ou d'effet thérapeutique).

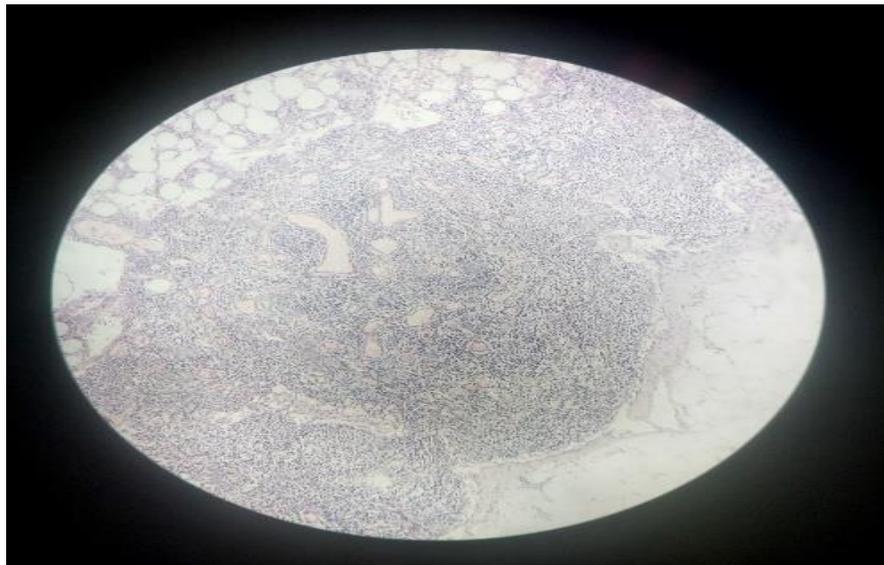
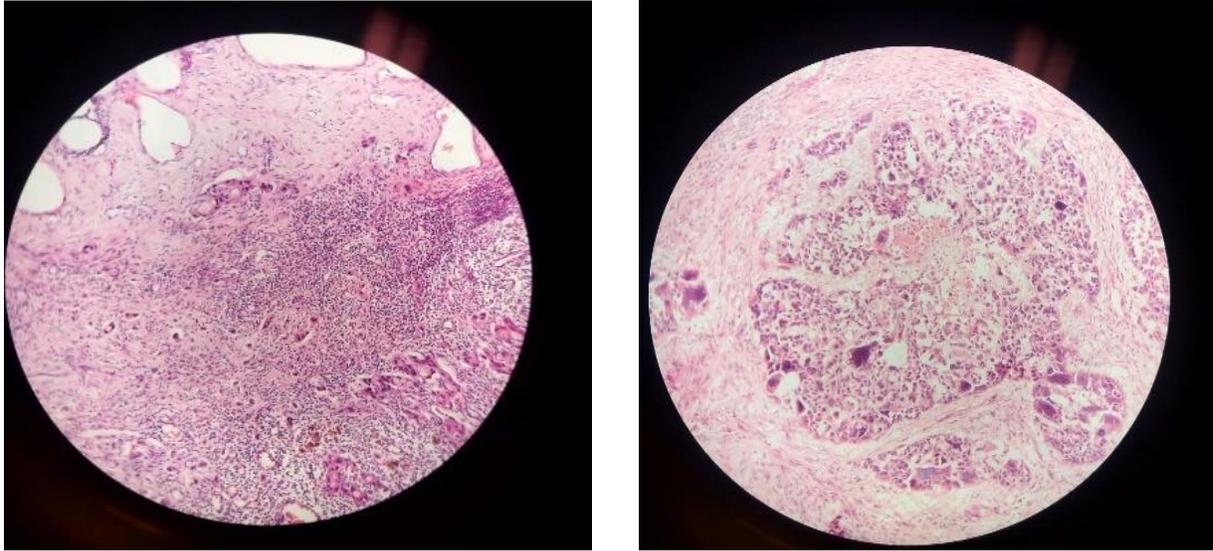


Figure 59 : NB (pas de métastase ou d'effet thérapeutique) (X200)

(Photos du service anatomie pathologique HMRUC)

13.3 Récidives

Les récurrences locales ou les métastases à distance ont été constatées chez 27,08 % des patients (sous forme métastase pulmonaire dans 2 cas, thyroïdienne 3 cas, hépatique 3 cas, cérébrale 2 cas, cérébelleuse 1 cas, gastrique 1 cas, et cutanée 1 cas).

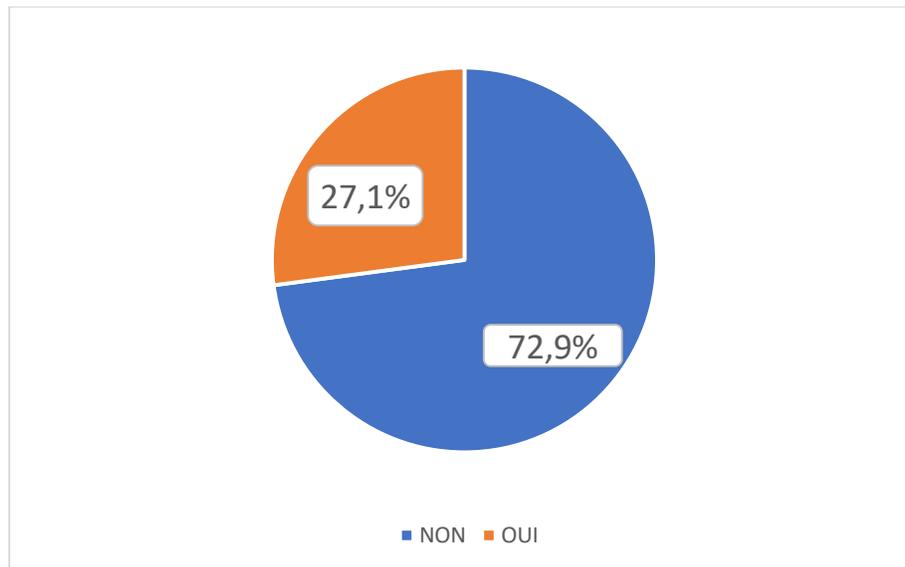


Figure 60 : Répartition selon la récurrence locale et les métastases à distance

13.4 Mortalité

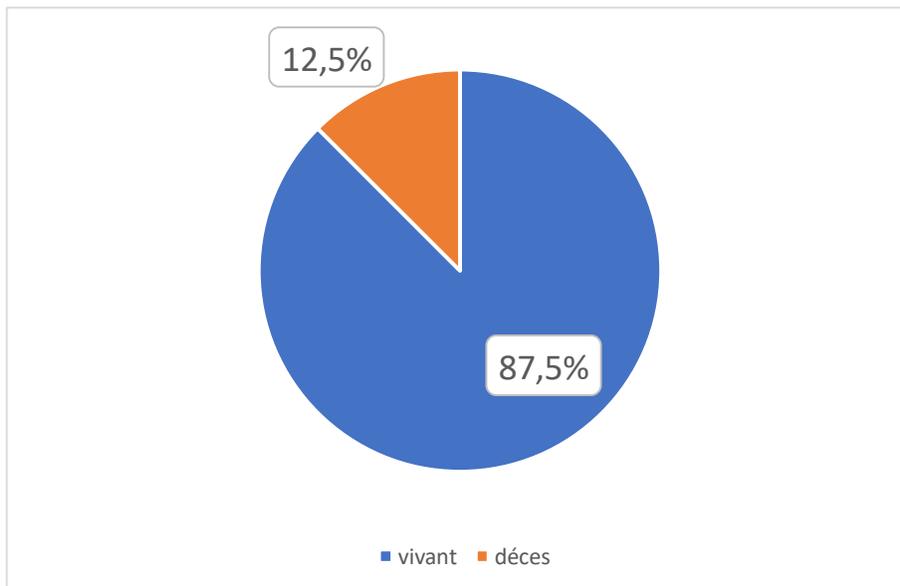


Figure 61 : Répartition selon le taux de létalité

Dans notre étude le taux létalité est de 12,50 %.

13.5 Réparation selon le rapport CD4/CD20

Tableau 13 : Le rapport CD4/CD20

le rapport CD4/CD20	Effectif	%
Sup à 1	42	87,50
Inf. à 1	6	12,50
Total	48	100,00

Le rapport CD4/CD20 est supérieur à 1 dans la majorité des cas 42 soit 87, 5 %.

13.6 Répartition selon le rapport CD8/CD20

Tableau 14 : Le rapport CD8/CD20

– le rapport CD8/CD20	Effectif	%
Sup à 1	44	91,7
Inf. à 1	4	8,3
Total	48	100,00

Le rapport CD8/CD20 est supérieur à 1 dans la majorité des cas 44 soit 91, 7 %

13.7 Courbe de la survie sans récidive (SSR)

Dans notre série le taux de survie sans récidive est estimé à 68,8 % à 3 ans, et 37,6 % à 5 ans.

Tableau 15 : Tableau de la survie sans récidive

Mois	Le taux de récidive %
6	97,90
9	93,60
13	91,30
14	89,10
20	86,30
21	83,50
29	79,90
34	74,50
36	68,80
42	60,20
45	50,20
57	37,60

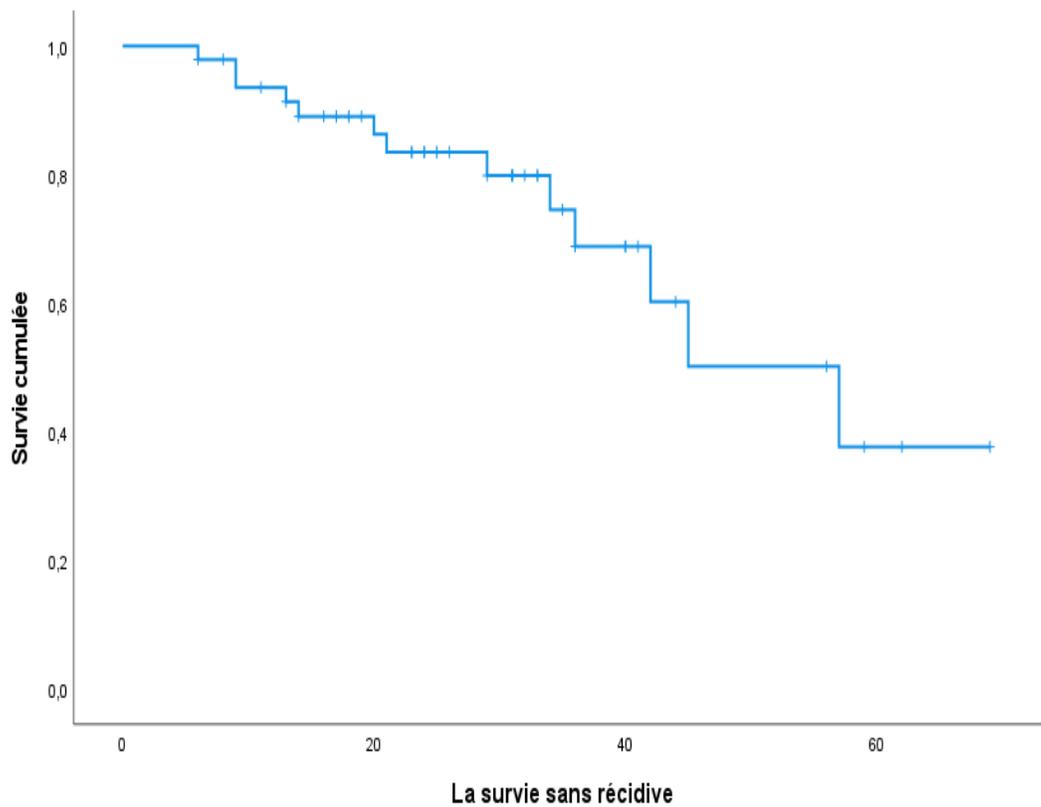


Figure 62. La courbe de survie sans récidives (SSR)

13.8 La Courbe de la survie globale (SG)

Dans notre série, le taux de survie globale à 5 ans est estimé à 72,1 %

Tableau 16 : Le taux de survie globale

Mois	Le taux de survie %
13	97,60
20	94,00
25	90,90
34	85,20
37	78,70
38	72,10
60	72,10

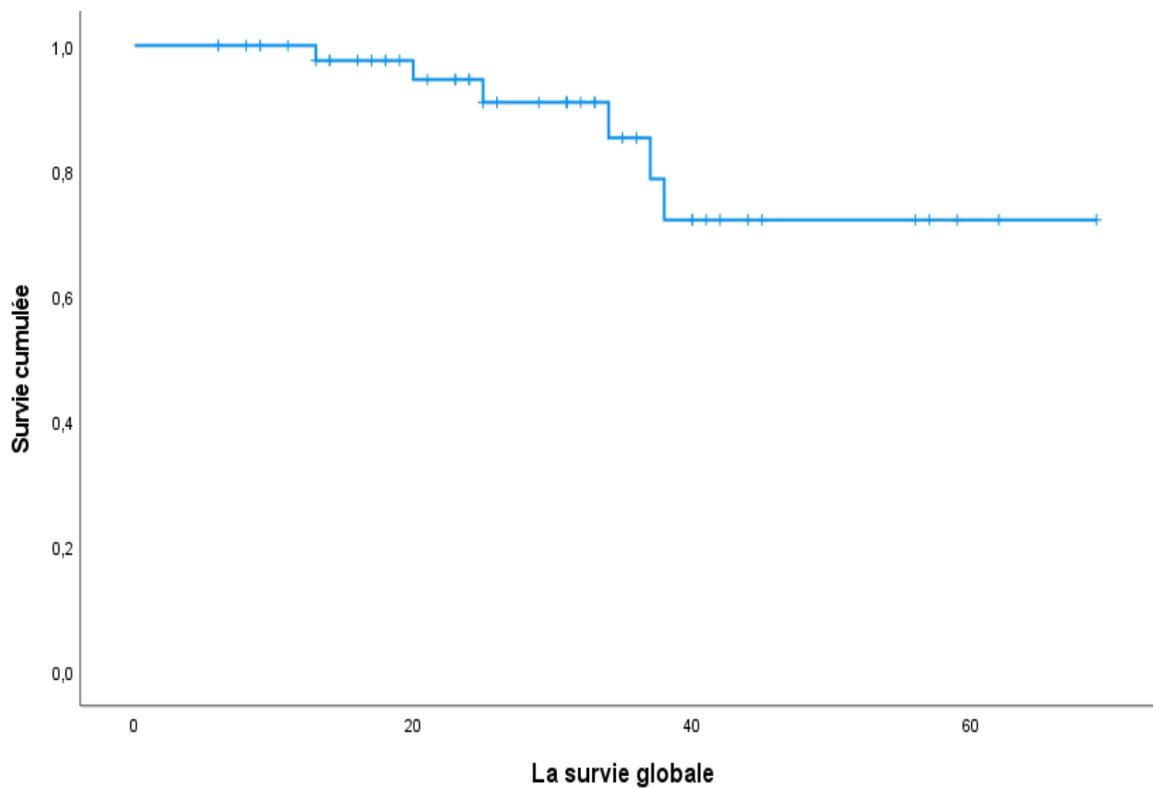


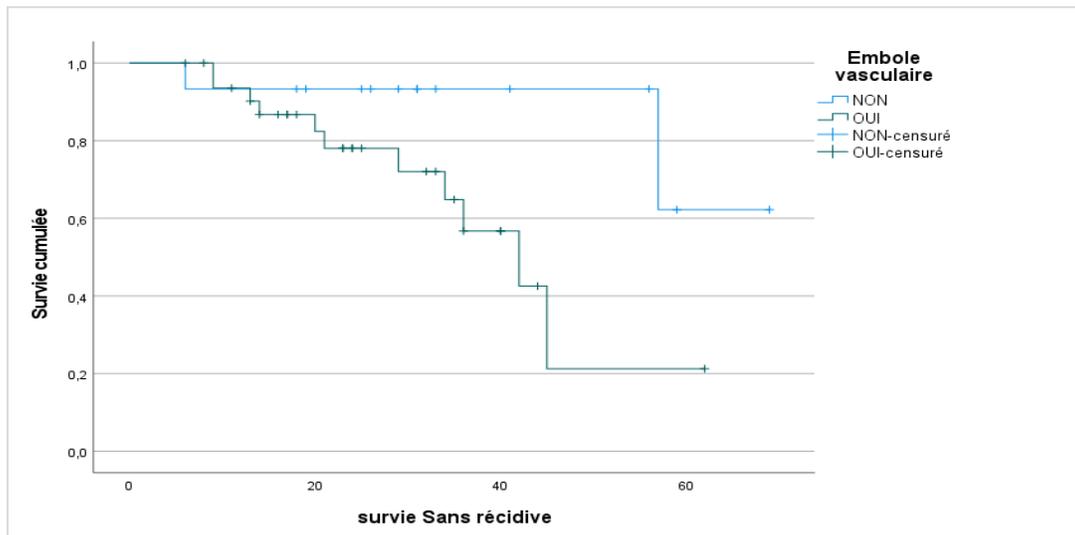
Figure 63. La courbe de la survie globale (SG)

14. Corrélation entre la survie globale (SG). Survie sans récives (SSR) et les facteurs pronostic classiques :

14.1 Les emboles vasculaires :

Tableau 17 : la survie sans récive selon la présence ou l'absence des emboles vasculaires

Délai [mois]	Le taux de survie sans récives (avec emboles vasculaires) %	Le taux de survie sans récive (sans emboles vasculaires) %
1	.	93,3
4	93,50	.
6	90,20	.
8	86,70	.
13	.	62,20
14	82,40	.
15	78,10	.
21	72,10	.
24	75,60	.
26	56,70	.
30	42,60	.
32	21,30	62,20
60	21,30	62,20

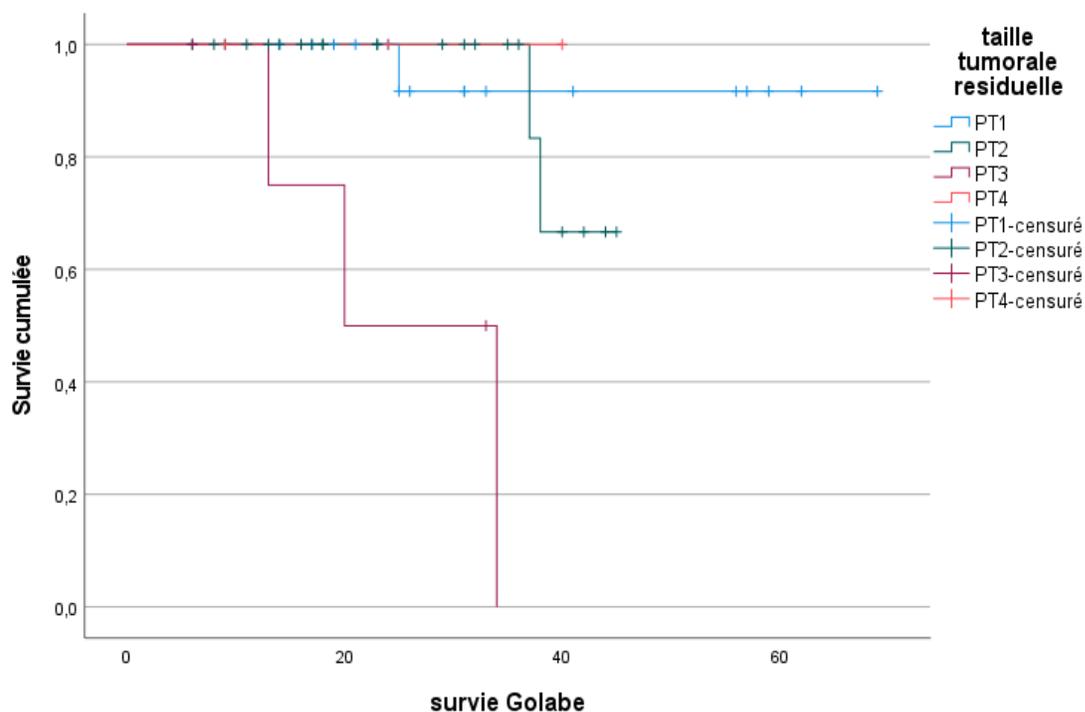


La courbe de KAPLAN MEIER montre une corrélation positive significative entre les emboles vasculaires et la survie sans récive et non significative avec la survie globale (DFS.P= 0,043. OS. P=0.278)

14.2 La taille tumorale résiduelle.

Tableau 18 : Le taux de survie globale selon la taille tumorale résiduelle

Délai [mois]	Le taux de survie globale (yPT1) %	Le taux de survie globale (yPT2) %	Le taux de survie globale (yPT3) %	Le taux de survie globale (yPT4) %
2	.	.	75,00	.
3	.	.	50,00	.
5	.	.	00,00	.
6	91,70	.	.	.
18	.	83,30	.	.
19	.	66,70	.	.
60	91,70	66,70	00,00	100,00



$P < 0.001$

Dans notre étude, le taux de survie à 5 ans est estimé à 91,7 % pour la taille yPT 1. 66,7 % pour la taille yPT 2 et 100,0 % pour la taille yPT 4

La courbe de KAPLAN MEIER montre une corrélation positive significative entre la taille tumorale résiduelle et la survie globale et non significative avec la survie sans récurrence (SSR.P= 0,085. SG. P=0.001)

14.3 Le grade Scarff Bloom Richardson (SBR):

Dans notre étude, la courbe de Kaplan Meier ne montre pas de corrélation significative entre le grade SBR résiduelle et la survie globale et la survie sans récidives (SSR : P=0.705 SG : P=0.657)

15. Corrélation entre les sous-types de TILS (CD3.CD4.CD8.CD20.CD68) et les caractéristiques clinicopathologiques

15.1 Sous-types lymphocytaires CD3 et CD20

Tableau 19 : Corrélation entre les sous-types lymphocytaires CD3, CD20 et les caractéristiques clinicopathologiques

Les caractéristiques	N	CD 3			CD20		
		Faible	Élevé	P value	Faible	Élevé	P Value
L'âge (Années)				0,477			0,477
<35	10	4	6		6	4	
≥35	38	20	18		18	20	
État menstruel				1 000			0,562
Préménopause	22	11	11		10	12	
Poste-ménopause	26	13	13		14	12	
Taille clinique de la tumeur				0 .380			0,435
CT1	1	0	1		1	0	
CT2	25	115	10		12	13	
CT3	13	6	7		5	8	
CT4	9	3	6		6	3	
Adénopathies (N) clinique				0,584			0,689
CN0	6	4	2		2	4	
CN1	20	11	9		10	10	
CN2	9	3	6		4	5	
CN3	13	6	7		8	5	
Grade SBR sur biopsie initiale				0,564			0,004
1	0	00	00		00	00	
2	24	13	11		17	7	
3	24	11	13		7	17	
Efficacité clinique de la CTNA				0,297			0,297
Réponse complète	1	0	1		0	1	
Réponse partielle	39	20	19		20	19	
Maladie stable	6	2	4		2	4	
Maladie progressive	2	2	0		2	0	
y PTNM				0,776			0,179
yPT1	17	7	10		9	8	

Les caractéristiques	N	CD3		P	CD20		P
		Faible	Élevé		Faible	Élevé	
yPT2	23	12	11		11	12	
yPT3	5	3	2		1	4	
yPT4	3	2	1		3	0	
yPn				0,841			0,551
yPN0	20	11	9		10	10	
yPN1	11	6	5		7	4	
yPN2	7	3	4		2	5	
yPN3	10	4	6		5	5	
Grade SBR de la tumeur résiduelle				0,183			0,810
1	3	3	00		3	1	
2	23	10	13		13	10	
3	22	11	11		8	14	
Emboles vasculaires				0,119			0,755
OUI	33	10	5		16	17	
NON	15	14	19		8	7	
Effraction capsulaire				0,247			0,562
OUI	22	15	13		10	12	
NON	26	9	11		14	12	
T selon SATALOFF				0,159			0,815
TB	23	13	10		12	11	
TC	18	6	12		8	10	
TD	7	5	2		4	3	
N selon SATALOFF				0,972			0,296
NA	14	7	7		6	8	
NB	7	4	3		4	3	
NC	11	5	6		8	3	
ND	16	8	8		6	10	

Il n'y a pas de corrélation significative entre l'augmentation de l'infiltration des lymphocytes CD3 + ou les CD20 +, et les caractéristiques clinicopathologique

15.2 Sous-types lymphocytaires CD4 et CD8

Tableau 20 : Corrélation entre les sous-types lymphocytaires CD4, CD8 et les caractéristiques clinico-pathologiques

Les caractéristiques	N	CD 4			CD8		
		Faible	Élevé	P	Faible	Élevé	P
L'âge (Années)				1 000			1 000
<35	10	5	5		5	5	
≥35	38	19	19		19	19	
État menstruel				1 000			1 000
Préménopause	22	11	11		11	11	
Poste-ménopause	26	13	13		13	13	
Taille clinique				0,487			0,380
CT1	1	0	1		0	1	
CT2	25	14	11		15	10	
CT3	13	7	6		6	7	
CT4	9	3	6		3	6	
adénopathie (N) clinique				0,735			0,979
CN0	6	3	3		3	3	
CN1	20	11	9		10	10	
CN2	9	3	6		4	5	
CN3	13	7	6		7	6	
Grade SBR sur biopsie initiale				0,248			1 000
1	00	00	00		00	00	
2	24	14	10		12	12	
3	24	10	14		12	12	
Efficacité clinique deCTNA				0,795			0,795
Réponse complète	1	0	1		00	1	
Réponse partielle	39	20	19		20	19	
Maladie stable	6	3	3		3	3	
Maladie progressive	2	1	1		1	1	
yPTNM				0,888			0,439
yPT1	17	8	9		7	10	
yPT2	23	11	12		12	11	
yPT3	5	3	2		4	1	

Les caractéristiques	N	CD4			CD 8		
		Faible	Élevé	P	Faible	Élevé	P
yPT4	3	2	1		1	2	
yPN				0,462			0,972
yPN0	20	12	8		10	10	
yPN1	11	6	5		6	5	
yPN2	7	2	5		3	4	
yPN3	10	4	6		5	5	
Grade SBR de la tumeur résiduelle				0,199			0,183
1	3	3	0		3	0	
2	23	11	12		10	13	
3	22	10	12		11	11	
Emboles vasculaires				0,350			0,062
OUI	33	15	18		13	20	
NON	15	9	6		11	4	
effraction capsulaire				0,082			0,247
OUI	22	8	14		9	13	
NON	26	16	10		15	11	
T selon SATALOFF				0,199			0,460
TB	23	14	9		11	12	
TC	18	6	12		8	10	
TD	7	4	3		5	2	
N selon SATALOFF				0,653			0,915
NA	14	7	7		6	8	
NB	7	5	2		4	3	
NC	11	5	6		6	5	
ND	16	7	9		8	8	

Il n'y a pas de corrélation significative entre l'augmentation de l'infiltration des lymphocytes CD4 +ou le CD8 +, et les caractéristiques clinico- pathologique.

15.3 Sous-type cellulaire CD68 :

Tableau 21 : Corrélation entre les sous-types lymphocytaires CD68 et les caractéristiques clinicopathologique

Les caractéristiques	n	CD 68		P
		Faible	Élevé	
L'âge (Années)				1 000
<35	10	5	5	
≥35	38	19	19	
État menstruel				0,247
Préménopause	22	13	9	
Poste-ménopause	26	11	15	
Taille clinique de la tumeur				0,117
CT1	1	1	0	
CT2	25	16	9	
CT3	13	4	9	
CT4	9	3	6	
adénopathie (N) clinique				0,979
CN0	6	3	3	
CN1	20	10	10	
CN2	9	4	5	
CN3	13	7	6	
Grade SBR sur biopsie initiale				0,248
1	00	00	00	
2	24	14	10	
3	24	10	14	
Efficacité clinique de la CTNA				0,273
Réponse complète	1	1	0	
Réponse partielle	39	21	18	
Maladie stable	6	2	4	
Maladie progressive	2	0	2	

Les caractéristiques	N	CD 68		P
		Faible	Élevé	
yPTNM				0,126
yPT1	17	10	7	
yPT2	23	13	10	
yPT3	5	1	4	
yPT4	3	0	3	
yPN				0,347
yPN0	20	12	8	
yPN1	11	4	7	
yPN2	7	2	5	
yPN3	10	6	4	
Grade SBR de la tumeur résiduelle				0,810
1	3	3	0	
2	23	13	10	
3	22	8	14	
emboles vasculaires				0,029
OUI	33	13	20	
NON	15	11	4	
éffraction capsulaire				0,082
OUI	22	8	14	
NON	26	16	10	
T selon SATALOFF				0,685
TB	23	13	10	
TC	18	8	10	
TD	7	3	4	
N selon SATALOFF				0,014
NA	14	10	4	
NB	7	1	6	
NC	11	8	3	
ND	16	5	11	

Il n'y a pas de corrélation significative entre l'augmentation de l'infiltration des macrophages CD68 +, et les caractéristiques clinico- pathologique mis à part une corrélation positive statiquement significative entre l'infiltrat élevé par les CD68 et la présence d'emboles vasculaires (p=0,029) et les métastases ganglionnaire (p=0,014).

16. Taux d'infiltration et pronostic des sous-types de TILS dans les cancers résiduels des patientes TN après chimiothérapie néoadjuvante

16.1 Survie sans récidives

16.1.1 Sous-type CD3

Tableau 22 : Le taux de survie sans récidives pour le CD3

Délai [mois]	Le taux de survie sans récidives pour CD3 élevé	Le taux de survie sans récidives pour CD3faible
6	.	95,70
9	95,80	91,10
13	.	86,50
14	.	82,00
20	.	76,10
21	90,50	.
29	.	69,20
34	.	57,70
36	79,20	57,70
42	59,40	.
45	.	38,50
57	59,40	19,20

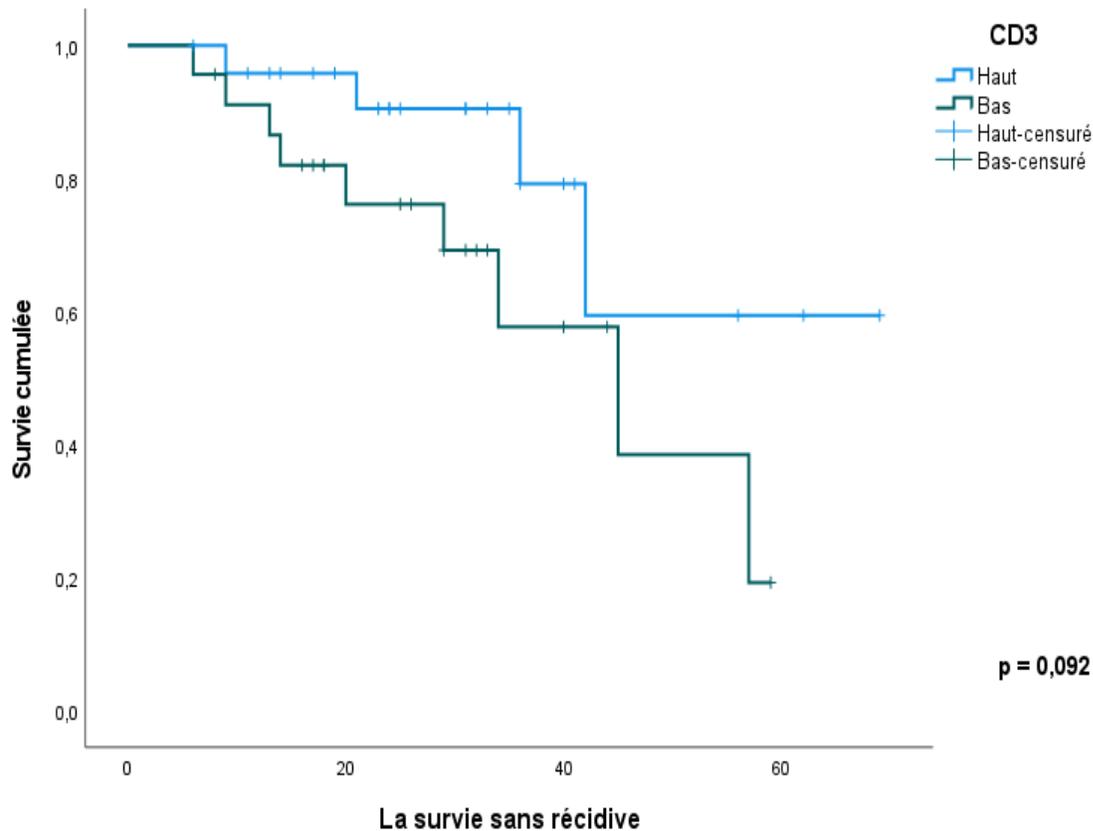


Figure 64. La survie sans récurrences pour le CD3

On note que le taux de survie sans récurrences

– à 3 ans est estimé à 79,2 % chez les malades avec densité CD3 élevé versus 57,7 % chez les malades avec une densité CD3 faible

– à 5 ans est estimé à 59,4 % chez les malades avec densité CD3 élevé versus 19,2 % chez les malades avec une densité CD3 faible

– La différence entre les courbes de survie sans récurrences selon la densité CD3 était statistiquement non significative ($p = 0,092$).

16.1.2 Sous-type CD4

Tableau 23 : Le taux de survie sans récidive pour le CD4

Délai [mois]	Le taux de survie sans récidives pour CD4 élevé %	Le taux de survie sans récidives pour CD4 faible %
6	.	95,70
9	91,70	.
13	.	91,10
14	.	86,50
20	.	80,80
21	86,30	.
29	.	73,40
34	.	61,20.
36	75,50	61,20
42	56,60	.
45	.	40,8
57	56,60.	20,40

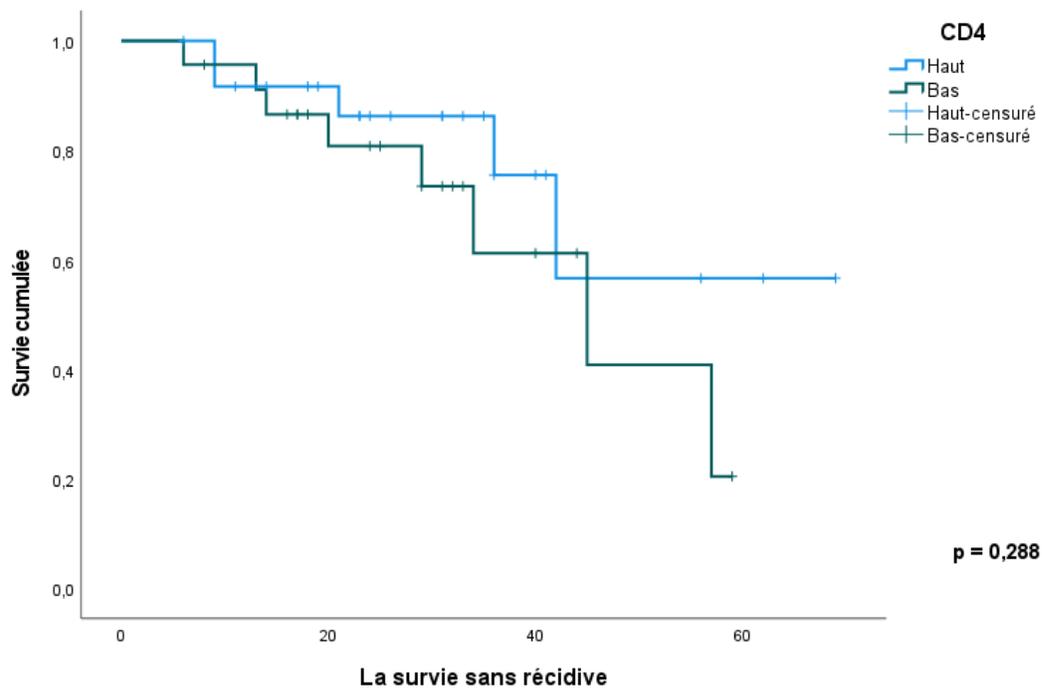


Figure 65 : Survie sans récidive pour le CD 4

On note que le taux de survie sans récidive :

– à 3 ans est estimé à 75,5 % chez les malades avec densité CD4 élevé versus 61,2 % chez les malades avec une densité CD4 faible

– à 5 ans est estimé à 56,6 % chez les malades avec densité CD4 élevé versus 20,4 % chez les malades avec une densité CD4 faible

– La différence entre les courbes de survie sans récidive selon la densité CD4 était statistiquement non significative ($p = 0,288$).

16.1.3 Sous-type CD8

Tableau 24 : Le taux de survie sans récidive pour le CD8

Délai [mois]	Le taux de survie sans récidive pour CD8 élevé	Le taux de survie sans récidive pour CD8 faible
6	.	95,7 %
9	95,8 %	91,1 %
13	.	86,5 %
14	91,5 %	82,0 %
20	.	80,4 %
21	86,4 %	.
29	.	73,1 %
34	.	60,9 %
36	75,6 %	57,7 %.
42	56,7 %	.
45	.	40,6 %
57	56,7 %	20,3 %

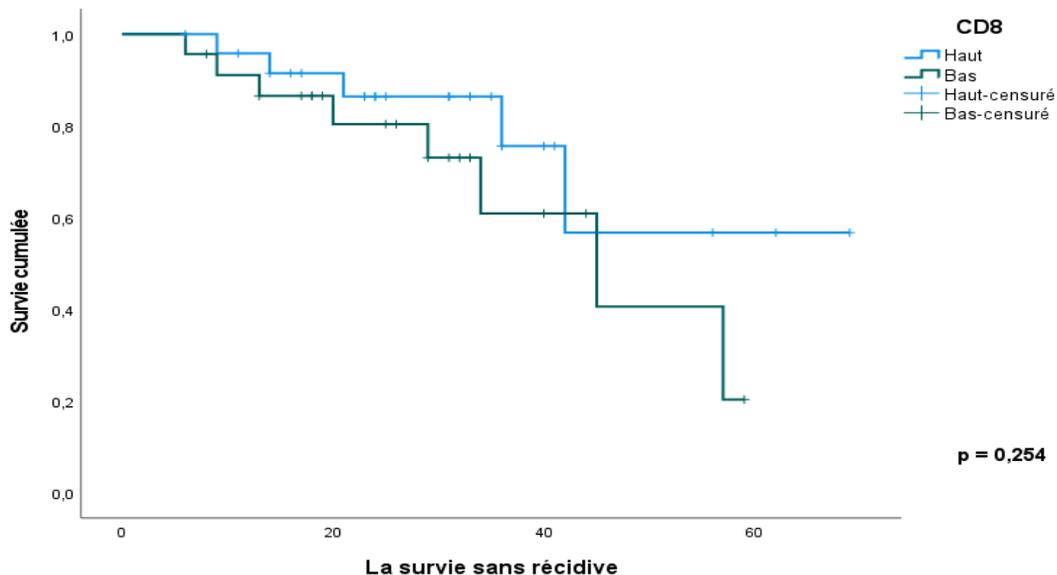


Figure 66 : Survie sans récidive pour le CD 8

On note que le taux de survie sans récurrence

– à 3 ans est estimé à 75,6 % chez les malades avec densité CD8 élevée versus 57,7 % chez les malades avec une densité CD8 faible

– à 5 ans est estimé à 56,7 % chez les malades avec densité CD8 élevée versus 20,3 % chez les malades avec une densité CD8 faible.

– La différence entre les courbes de survie sans récurrence selon la densité CD8 était statistiquement non significative ($p = 0,245$).

16.1.4 Sous-type CD20

Tableau 25 : Le taux de survie sans récurrence pour le CD20

Délai [mois]	Le taux de survie sans récurrence pour CD20 élevé	Le taux de survie sans récurrence pour CD20 faible
6	96,0 %	.
9	92,0 %	95,2 %
13	.	90,5 %
14	.	85,7 %
20	86,9 %	.
21	81,8 %	.
29	75,9 %	.
34	67,5 %	60,9 %
36	75,6 %	71,4 %.
42	54,0 %	.
45	.	47,6 %
57	54,0 %	23,8 %

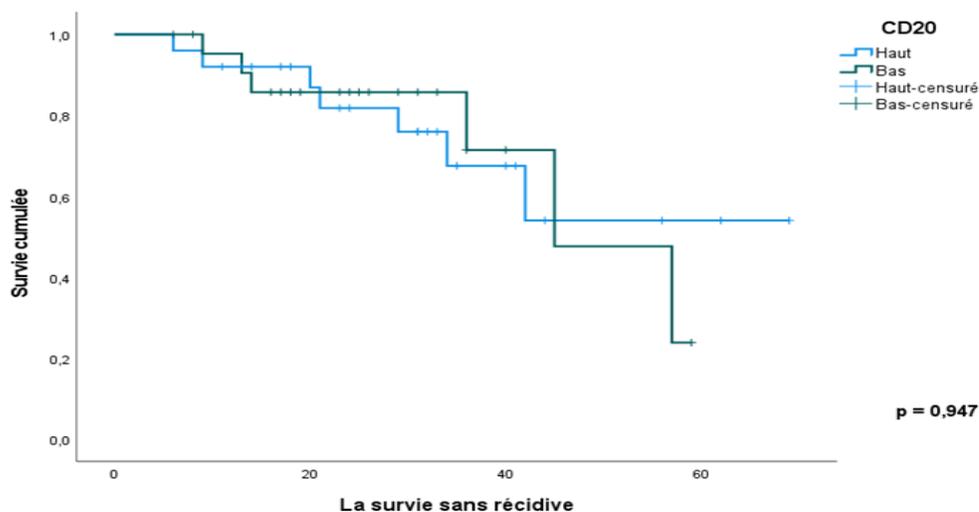


Figure 67 : Survie sans récurrences pour le CD 20

On note que le taux de survie sans récidi ves

– à 3 ans est estimé à 75,6 % chez les malades avec densité CD20 élevé versus 71,4 % chez les malades avec une densité CD20 faible

– à 5 ans est estimé à 54,0 % chez les malades avec densité CD20 élevé versus 23,8 % chez les malades avec une densité CD20 faible.

– La différence entre les courbes de survie sans récidi ves selon la densité CD20 était statistiquement non significative ($p = 0,947$).

16.1.5 Sous-type CD68

Tableau 26 : Le taux de survie sans récidi ve pour le CD68

Délai [mois]	Le taux de survie sans récidi ve pour CD68 élevé	Le taux de survie sans récidi ve pour CD68 faible
6	.	95,7 %
9	91,3 %	.
13	87,0 %	.
14	82,6 %	.
20	72,9 %	.
21	.	.
29	66,8 %	.
34	.	85,0 %
36	66,8 %	72,9 %.
42	.	58,3 %
45	33,4 %	.
57	33,4 %	38,9 %

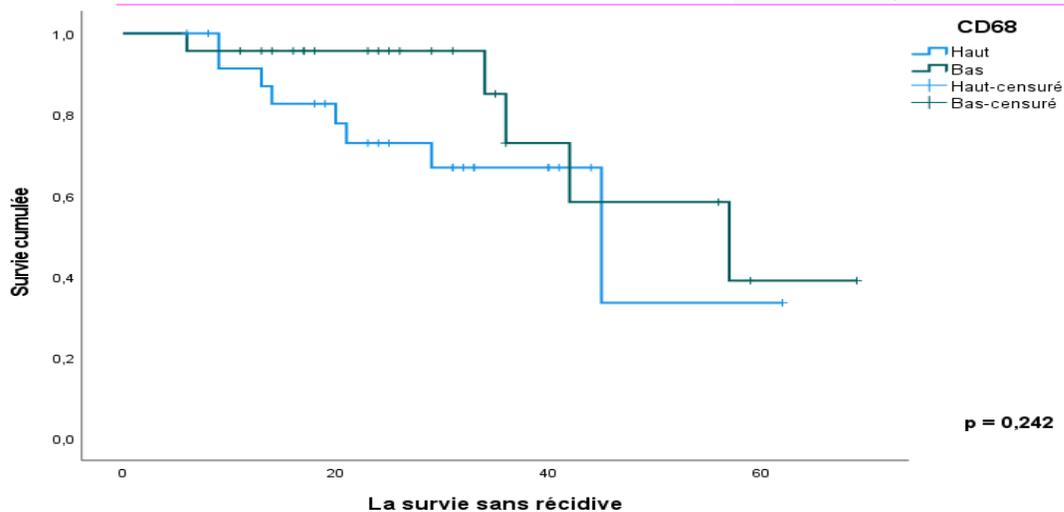


Figure 68. Survie sans récidi ve pour le CD 68

On note que le taux de survie sans récidives

– à 3 ans est estimé à 66,8 % chez les malades avec densité CD68 élevé versus 72,9 %. Chez les malades avec une densité CD68 faible

– à 5 ans est estimé à 33,4 % chez les malades avec densité CD68 élevé versus 38,9 % chez les malades avec une densité CD68 faible.

– La différence entre les courbes de survie sans récidive selon la densité CD68 était statistiquement non significative ($p = 0,242$)

16.1.6 Rapport CD4/CD20

Tableau 27 : Le taux de survie sans récidive pour le rapport CD4/CD20

Délai [mois]	Le taux de survie sans récidives pour CD4/CD20 sup a 1	Le taux de survie sans récidives pour CD4/CD20 inf. a1
6	97,6 %	.
9	92,6 %	.
13	90,0 %	.
14	87,4 %	.
20	.	83,3 %.
21	84,0 %	.
29	.	66,7 %
34	77,6 %	.
36	70,5 %	66,7 %.
42	60,4 %	.
45	48,4 %	.
57	32,2 %	66,7 %

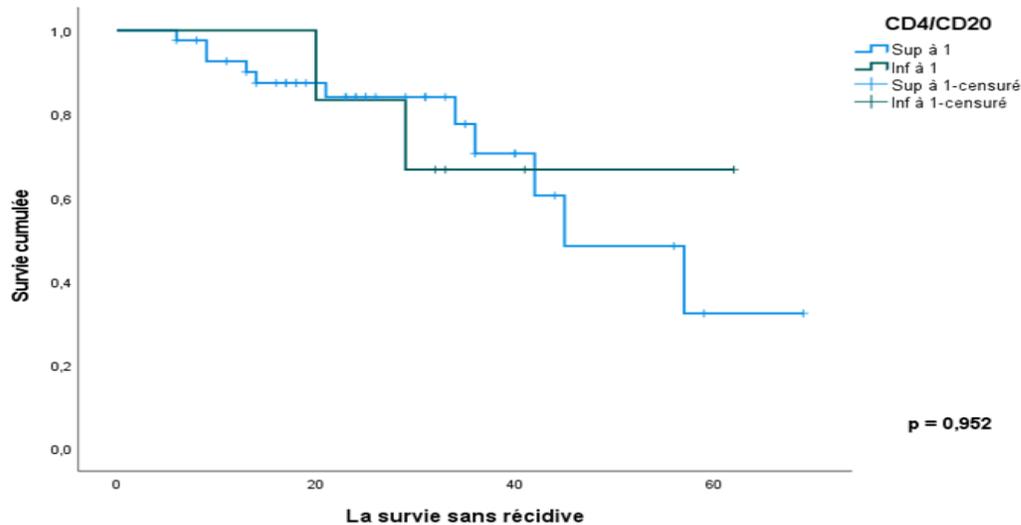


Figure 69 : Survie sans récidive Pour le rapport CD4/CD20

On note que le taux de survie sans récurrence

– à 3 ans est estimé à 70,5 % chez les malades avec un rapport CD4/CD20 supérieur à 1 versus 66.7%. chez les malades avec un rapport CD4/CD20 inférieur a 1

– à 5 ans est estimé à 32,2 % chez les malades avec un rapport CD4 CD20 supérieur à 1 versus 66,7 % chez les malades avec un rapport CD4/CD20 inférieur à 1.

– La différence entre les courbes de survie sans récurrence selon le rapport CD4/CD20 était statistiquement non significative ($p = 0,952$).

16.1.7 Rapport CD8/CD20

Tableau 28 : Pour le rapport CD8/CD20

Délai [mois]	Le taux de survie sans récurrence pour CD8/CD20 sup a 1	Le taux de survie sans récurrence pour CD8/CD20 inf. a1
6	97,7 %	.
9	95,3 %	75,0 %.
13	92,9 %	.
14	90,4 %	.
20	.	50,0 %.
21	87,3 %	.
29	.	25,0 %
34	81,5 %	.
36	75,2 %	25,0 %.
42	65,8 %	.
45	54,8 %	.
57	41,1 %	25,0 %

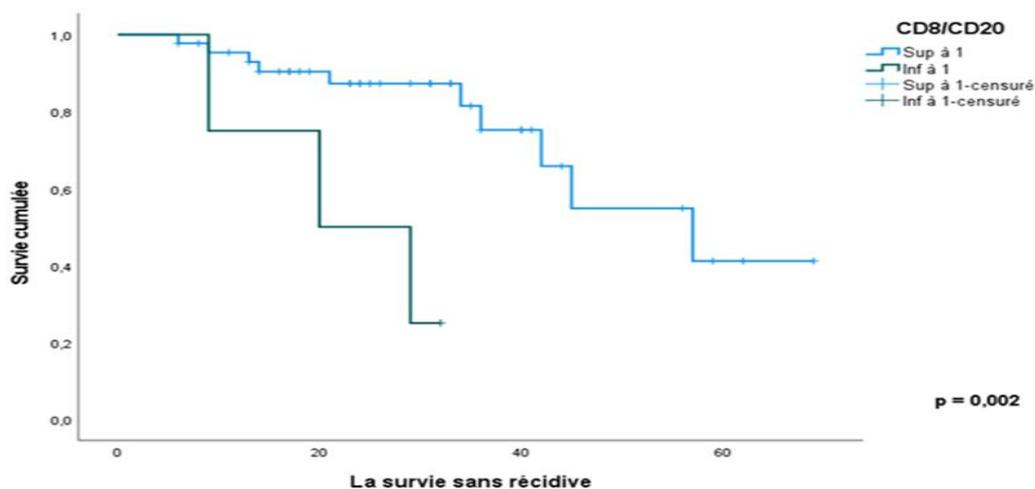


Figure 70 : Survie sans récurrence Pour le rapport CD8/CD20

On note que le taux de survie sans récurrence

– à 3 ans est estimé à 75,2 % chez les malades avec un rapport CD8/CD20 supérieur à 1 versus 25,0 % chez les malades avec un rapport CD8/CD20 inférieure a 1

– à 5 ans est estimé à 41,1 % chez les malades avec un rapport CD8 CD20 supérieur à 1 versus 25,0 % chez les malades avec un rapport CD8/CD20 inférieur à 1.

– La différence entre les courbes de survie sans récurrence selon le rapport CD8/CD20 était statistiquement significative ($p = 0,002$).

16.2 La survie globale

16.2.1 Sous-type CD3 :

Tableau 29 : la survie globale pour le sous-type lymphocytaire CD3

Délai [mois]	Le taux de survie globale pour le CD3 élevé	Le taux de survie globale pour le CD3 faible
13	95,5 %.	86,5 %
20	.	92,9 %
25	.	85,7 %
34	.	73,5 %
37	95,5 %.	61,2 %
38	81,8 %	61,2 %

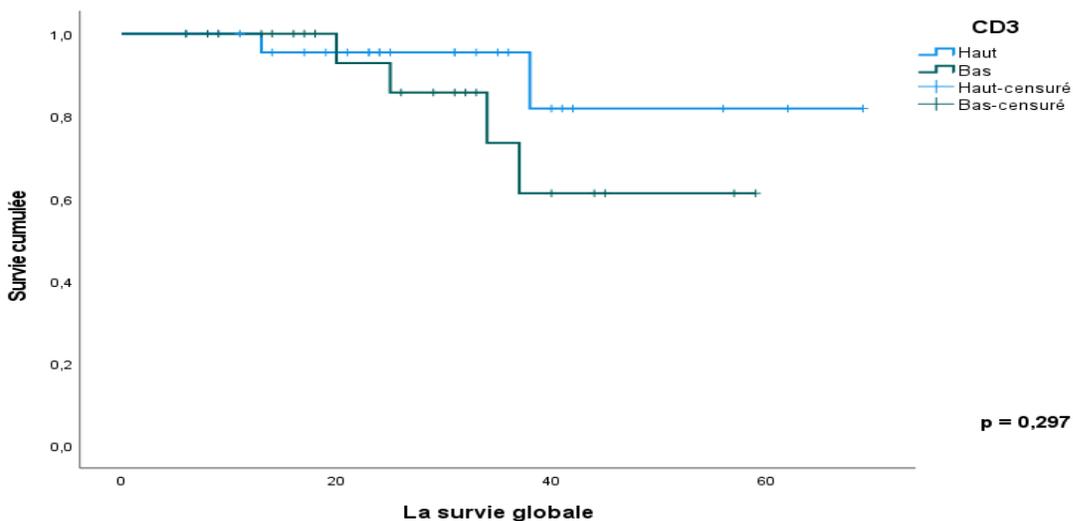


Figure 71 : Le taux de survie globale pour le CD3

On note que le taux de survie globale

– à 3 ans est estimé à 95,5 %. Chez les malades avec densité CD3 élevé versus 61,2 % chez les malades avec une densité CD3 faible

– à 5 ans est estimé à 81,8 % chez les malades avec densité CD3 élevé versus 61,2 % chez les malades avec une densité CD3 faible.

– Chez les cas avec une densité CD3 élevée, la probabilité de survie globale était statistiquement égale ($p = 0,297$) à celle chez les patients avec une densité CD3 faible.

16.2.2 Sous-type CD4

Tableau 30 : la survie globale pour le sous-type lymphocytaire CD4

Délai [mois]	Le taux de survie globale pour Le CD4 élevé	Le taux de survie globale pour Le CD4 faible
13	95,2 %.	.
20	.	93,3 %
25	.	86,2 %
34	.	73,8 %
37	95,2 %.	61,5 %
38	81,6 %	61,5 %
60	81,6 %	61,5 %

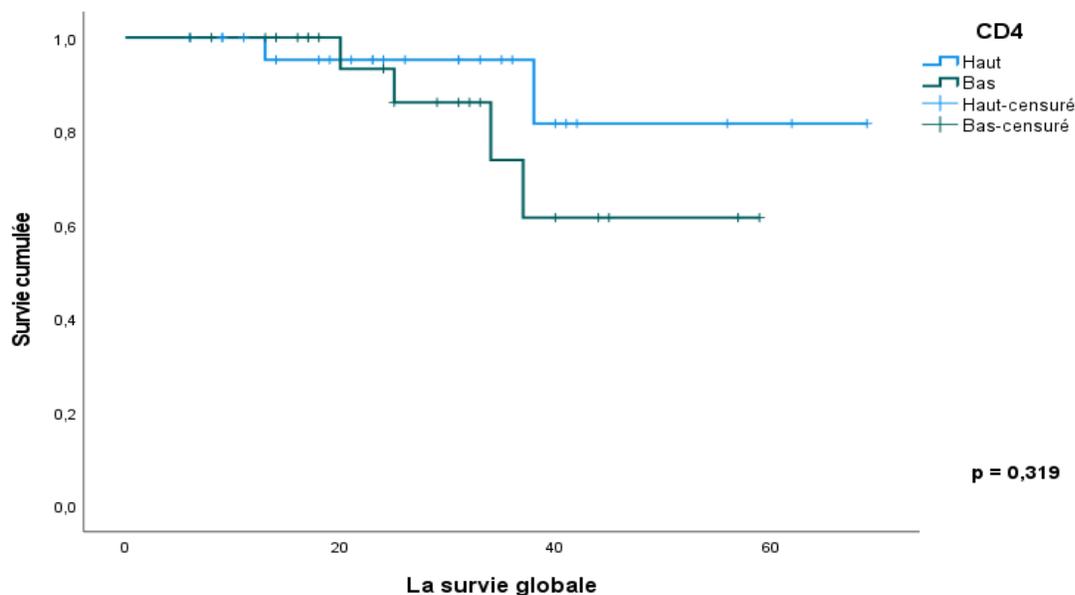


Figure 72 : Le taux de survie globale pour le CD4

On note que le taux de survie globale

– à 3 ans est estimé à 95,2 %. Chez les malades avec densité CD4 élevé versus 61,5 % chez les malades avec une densité CD4 faible

– à 5 ans est estimé à 81,6 % chez les malades avec densité CD4 élevé versus 61,5 % chez les malades avec une densité CD4 faible

– Chez les cas avec une densité CD4 élevée, la probabilité de survie globale était statistiquement égale ($p = 0,319$) à celle chez les patients avec une densité CD4 faible.

16.2.3 Sous-type CD8 :

Tableau 31 : la survie globale pour le sous-type lymphocytaire CD8

Délai [mois]	Le taux de survie globale pour Le CD8 élevé	Le taux de survie globale pour Le CD8 faible
13	.	95,0 %
20	.	88,2 %
25	.	81,4 %
34	.	69,8 %
37	100 %	58,2 %
38	85,7 %	58,2 %
60	85,7 %	58,2 %

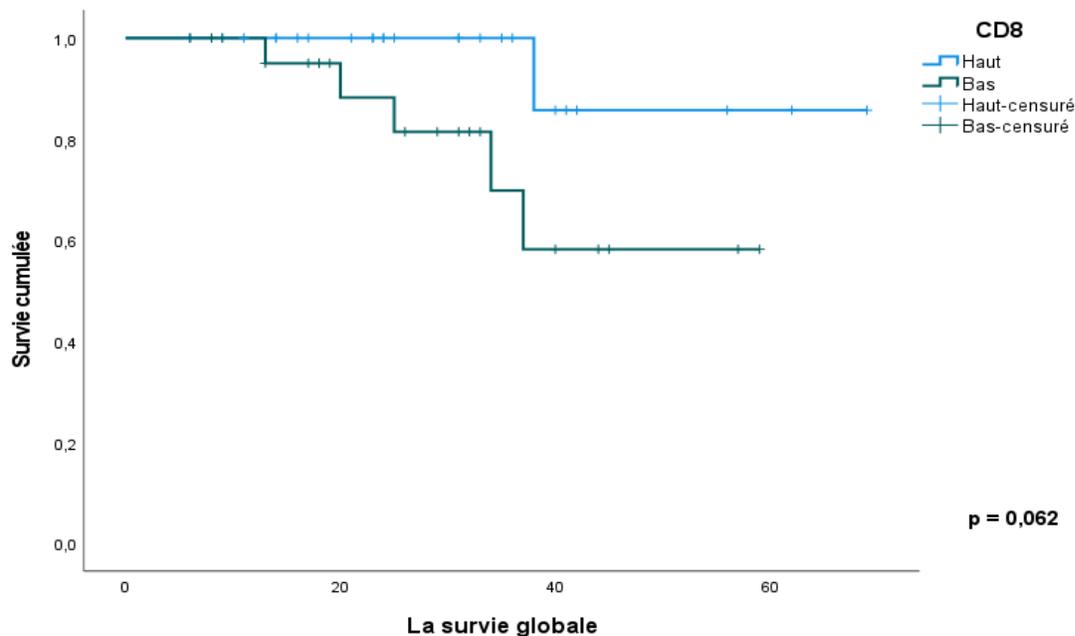


Figure 73 ; Le taux de survie globale pour le CD8

On note que le taux de survie globale

– à 3 ans est estimé à 100 % chez les malades avec densité CD8 élevé versus 58,2 % chez les malades avec une densité CD8 faible

– à 5 ans est estimé à 85,7 % chez les malades avec densité CD8 élevé versus 58,2 % chez les malades avec une densité CD8 faible.

– Chez les cas avec une densité CD8 élevée, la probabilité de survie globale était statistiquement égale ($p = 0,062$) à celle chez les patients avec une densité CD8 faible.

16.2.4 Sous-type CD20

Tableau 32 : la survie globale pour le sous-type lymphocytaire CD20

Délai [mois]	Le taux de survie globale pour Le CD20 élevé	Le taux de survie globale pour Le CD20 faible
13	95,5 %	.
20	90,2 %	.
25	.	91,7 %
34	81,1 %	.
37	71,0 %	91,7 %.
38	71,0 %	73,3 %
60	71,0 %	73,3 %

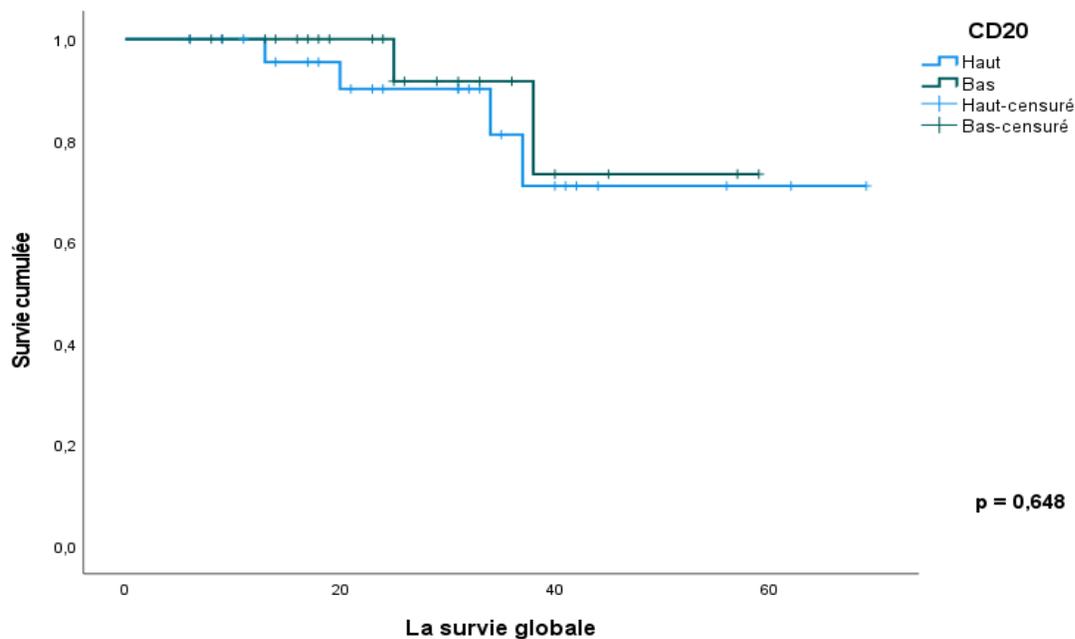


Figure 74 : Le taux de survie globale pour le CD20

On note que le taux de survie globale

– à 3 ans est estimé à 81,1 % chez les malades avec densité CD20 élevé versus 91,7 %. Chez les malades avec une densité CD20 faible

– à 5 ans est estimé à 71,0 % chez les malades avec densité CD20 élevé versus 73,3 % chez les malades avec une densité CD20 faible

– Chez les cas avec une densité CD20 élevée, la probabilité de survie globale était statistiquement égale ($p = 0,648$) à celle chez les patients avec une densité CD20 faible

16.2.5 Sous-type CD68

Tableau 33 : la survie globale pour le sous-type cellulaire CD68

Délai [mois]	Le taux de survie globale pour Le CD68 élevé	Le taux de survie globale pour Le CD68 faible
13	.	95,2 %
20	94,1 %	.
25	.	87,9 %
34	80,7 %	.
37		75,4 %
38	80,7 %	62,8 %
60	80,7 %	62,8 %

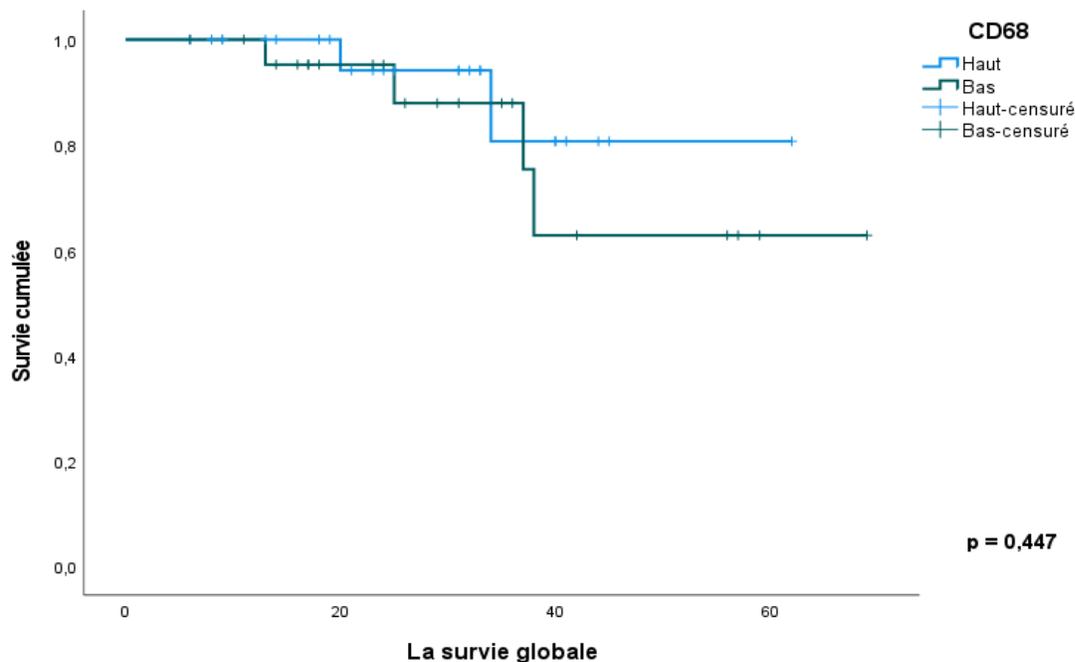


Figure 75 : Le taux de survie globale pour le CD68

On note que le taux de survie globale

– à 3 ans est estimé à 80,7 % chez les malades avec densité CD68 élevé versus 87,9 % Chez les malades avec une densité CD68 faible

– à 5 ans est estimé à 80,7 % chez les malades avec densité CD68 élevé versus 62,8 % chez les malades avec une densité CD68 faible.

– Chez les cas avec une densité CD68 élevée, la probabilité de survie globale était statistiquement égale ($p = 0,447$) à celle chez les patients avec une densité CD68 faible.

16.2.6 Rapport CD4/CD20

Tableau 34 : la survie globale pour le rapport CD4/CD20

Délai [mois]	Le taux de survie globale pour Le CD4/CD20 sup a 1	Le taux de survie globale pour Le CD4/CD20 inf. a 1
13	.	.
20	97,2 %	83,3 %
25	92,6 %	.
34	.	. 55.6 %
37	84,2 %	.
38	75,8 %	55,6 %
60	75,8 %	55,6 %

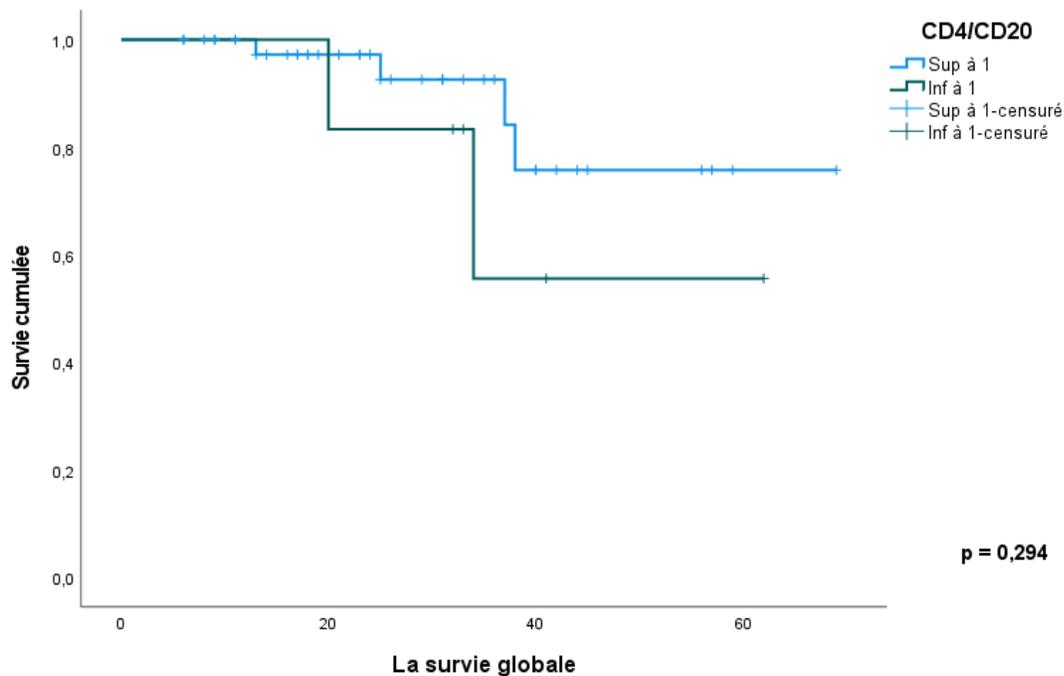


Figure 76 : Le taux de survie globale pour le rapport CD4/CD20

On note que le taux de survie globale

– à 3 ans est estimée à 92,6 % chez les malades avec un rapport CD4/CD20 supérieur à 1 versus 55,6% chez les malades avec un rapport CD4/CD20 inférieur à 1

– à 5 ans est estimé à 75,8 % chez les malades avec un rapport CD4/CD20 supérieur à 1 versus 55,6 % chez les malades avec un rapport CD4/CD20 inférieur à 1

– Chez les cas avec un rapport CD4/CD20 supérieur à 1, la probabilité de survie globale était statistiquement égale ($p = 0,294$) à celle chez les patientes avec un rapport CD4/CD20 inférieure à 1.

16.2.7 Rapport CD8/CD20

Tableau 35 : la survie globale pour le rapport CD8/CD20

Délai [mois]	Le taux de survie globale pour Le CD8/CD20 sup a 1	Le taux de survie globale pour Le CD8/CD20 inf a 1
13	97,4 %	.
20	.	66,7 %
25	93,4 %	.
34	.	.
37	86,2 %	.
38	79,0 %	66,7 %
60	79,0 %	66,7 %

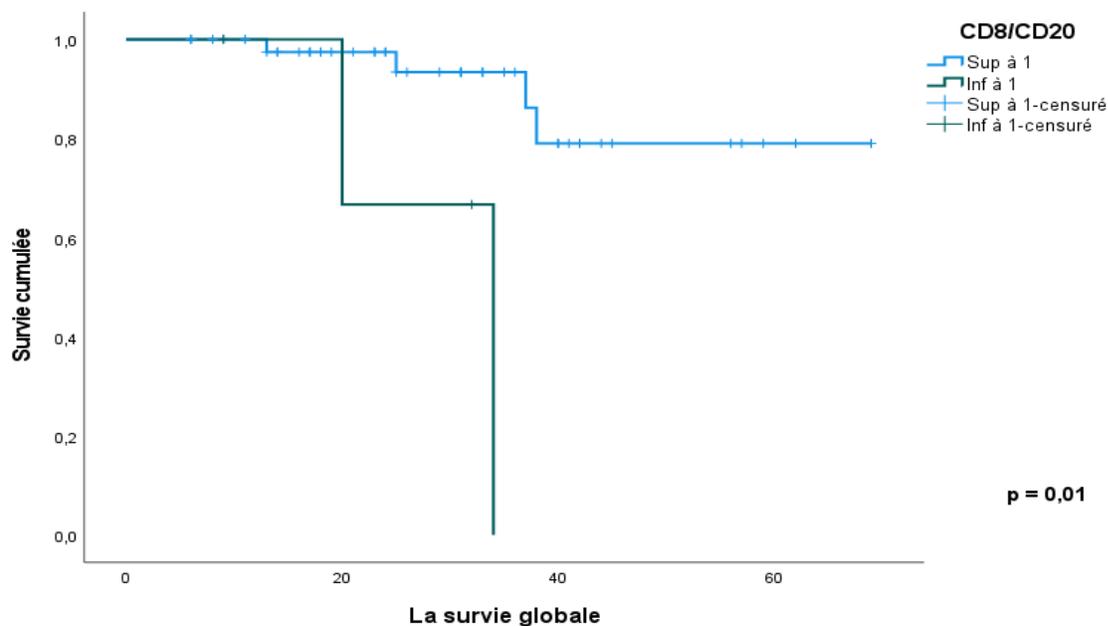


Figure 77. Le taux de survie globale pour le rapport CD8/CD20

On note que le taux de survie globale

– à 3 ans est estimé à 93,4 % chez les malades avec un rapport CD8/CD20 supérieur à 1 versus 66,7 % chez les malades avec un rapport CD8/CD20 inférieur à 1

– à 5 ans est estimé à 79,0 % chez les malades avec un rapport CD8/CD20 supérieur à 1 versus 66,7 % chez les malades avec un rapport CD8/CD20 inférieur à 1.

La différence entre les courbes de survie globale selon le un rapport CD8/CD20 était statistiquement significative ($p = 0,01$).

7 - DISCUSSION

Le cancer du sein triple négatif (CSTN), qui représente 10 à 20 % de tous les cancers du sein (CS) dans le monde [241], est caractérisé par l'absence d'expression du récepteur des estrogènes (ER), du récepteur de la progestérone (PR) et du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) [242].

Comparé aux autres sous-types, le CSTN a une nature agressive, un potentiel métastatique plus élevé et une tendance à un pronostic plus sombre et à des risques plus élevés de rechute locale/à distance et de décès 3 à 5 ans après le diagnostic. Il n'est pas sensible à l'hormonothérapie ou au traitement HER2, il est donc nécessaire d'améliorer les schémas thérapeutiques standardisés du CSTN [243].

Les traitements standards actuels pour le CSTN à un stade précoce consistent en une chimiothérapie néoadjuvante préopératoire (NAC) suivie d'une chirurgie et d'une radiothérapie [244], un traitement conservateur du sein qui permet d'évaluer la réponse tumorale *in vivo* et de prendre des décisions cliniques *in situ* en fonction de l'efficacité du traitement [245]. La réponse tumorale au NAC est un facteur prédictif important de l'évolution et du pronostic du patient [246] et est évaluée au moyen de taux de réponse pathologique complète (PCR).

Une PCR après NACT dans le TNBC représente un marqueur de substitution pour la prédiction d'un bon pronostic [247], [248], mais certains patients sont capables d'atteindre une survie à long terme sans rechute même s'ils n'atteignent pas de PCR [249]. Il n'existe pas d'explication claire pour un tel comportement.

Outre le type de réponse pathologique au NAC, le micro-environnement tumoral (TME) a été reconnu comme un modulateur important de la carcinogenèse, par lequel il est susceptible de jouer un rôle central dans le développement tumoral et la progression de la maladie [250]. Le TME est composé d'une diversité de sous-types cellulaires, allant des cellules immunologiques aux cellules stromales, y compris la matrice extracellulaire (ECM) et les facteurs solubles. Il existe une interaction complexe entre les cellules cancéreuses et les composantes du micro-environnement au niveau du site tumoral qui influence l'efficacité globale du traitement et les résultats cliniques.

Il a été démontré que des thérapies spécifiques et des agents cytotoxiques altèrent et réorganisent la matrice extracellulaire et modulent les éléments stromaux tels que la réponse immunitaire du TME résiduel. Dans ce contexte, les cellules immunitaires sont l'un des principaux

acteurs du TME, et de nombreuses études ont tenté de les caractériser par rapport au sous-type de cancer du sein dans les contextes pré-NAC [251], [252], [253] et post-NAC [253], [254], [255]. De tous les infiltrats immunitaires, les lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL) sont particulièrement préoccupants, car leurs taux sont positivement corrélés à une survie sans maladie (DFS) plus longue et à des taux de survie améliorés chez les patients atteints de TNBC lorsqu'ils sont évalués dans des biopsies pré-NAC [228] [250] [251] [252] [253] [254] [255].

Bien que plusieurs éléments du micro-environnement tumoral avant NAC aient été explorés en profondeur, relativement peu d'études les ont abordés dans le contexte post-NAC [219], [261], [262], [263], la plupart des efforts s'étant concentrés sur la détermination du rôle prédictif des biomarqueurs en réponse à NAC plutôt que sur le pronostic du cancer du sein [264], [265].

Par conséquent, pour améliorer nos connaissances sur la manière dont le micro-environnement résiduel contribue à la progression du TNBC, nous considérons qu'il est important de comprendre la composition de l'ensemble du micro-environnement tumoral et de déterminer les implications pronostiques des constituants les plus critiques.

À cette fin, la présente étude vise à fournir une vue plus large des composantes du micro-environnement (les cellules immunitaires, tumorales résiduelles des patientes atteints de TNBC sans PCR après NAC). Le travail explore également la valeur pronostique des biomarqueurs sélectionnés (CD4, CD3, CD8, CD20, CD68) seuls et en combinaison, pour prédire la prédisposition à la rechute et la survie des patients atteints de TNBC ; ainsi qu'une corrélation anatomoclinique

Les données cliniques et pathologiques recueillies auprès des patientes au moment du diagnostic et pendant le suivi étaient ; l'âge au moment du diagnostic, le grade histologique, le stade TNM clinique, le diamètre ou la taille de la tumeur résiduels, le statut ménopausique, le statut ganglionnaire, le Ki67 sur biopsie initiale, la tumeur résiduelle selon la classification Sataloff, le type de traitement/chirurgie, le décès (si cela s'est produit) et le type de réponse (partielle ou absente) à la chimiothérapie néoadjuvante

Le choix des marqueurs à évaluer s'est basé sur leur pertinence immunologique précédemment démontrée dans les études sur le cancer du sein, principalement dans le cadre néoadjuvant [256]. Les marqueurs étaient les suivants : CD3, CD4, CD8, CD20, CD68.

Concernant l'âge au diagnostic La particularité du cancer du sein TN dans notre pays est l'âge jeune des patientes. Selon les différentes séries algériennes, le cancer du sein TN représente entre 19 et 22 % de l'ensemble des cancers mammaires. Dans une série de 120 cas publiée en 2013 sur les caractéristiques du cancer du sein TN dans l'Ouest algérien, le sous-type TN représentait 25 % des cas avec un âge moyen au diagnostic de 46 ans soit environ 4 ans de moins par rapport à l'âge de notre série [266] . Amina Abdelouahab, sénologue du Centre Pierre et Marie Curie D'Alger a publié en 2019 une série 1755 patientes atteintes de CS qui ont été traitées au service de sénologie d'Alger avec 252 (14,4 %) cancers du sein triples négatifs, dont 139 (55,2 %) âgées de moins de 50 ans ; L'âge moyen des patientes au diagnostic était de 51,1 ans [267] Dans une série tunisienne portant sur 90 cas de cancers TN, publié en 2017, Le cancer TN représentait 14 % de l'ensemble des cancers du sein diagnostiqués avec un âge moyen de 53,7 ans, soit environ 4 ans de plus par rapport à l'âge moyen de notre série et seulement 41 % des patientes avaient moins de 50 ans. [268]

Dans notre série, l'âge moyen était de 50 ans, dont 56,50 %, était âgées de moins de 50 ans et 20,8 % de moins de 35 ans. Nos données concorde avec les données des séries de DR Amina abdelouhab sénologue du centre pierre et Marie Curie d'Alger.

Concernant le type histologique, le carcinome mammaire non spécifique (NOS) est le type histologique majoritaire dans notre série ainsi que dans les différentes séries publiées (tableau 37). On a eu Cinq cas de carcinome médullaire deux cas de carcinome lobulaire et deux cas de carcinome métaplasique. Deux cas de carcinome micropapillaire, et un cas de carcinome apocrine ces types histologiques sont également rares dans les différentes séries publiées.

Tableau 36 : tableau comparatif entre les résultats des différentes séries publiées par rapport au type histologique

Différentes séries	NOS (%)	CLI (%)	META (%)	MEDUL (%)	Autre (%)
Darouich [267]	99,00	0 ,00	0 ,00	1,00	1 ,00
Al jarroudi [269]	75,90	6 ,00	-	-	11,20
Fayez [270]	80,00	4,00	-	10,00	16 ,00
Turquie [271]	84,10	2,70	-	-	13,20
Qiu [272]	63,40	-	-	-	36,60
Ghosn [268]	81,90	4,80	1,20	1,20	11,50
Gonçalves [274]	83,90	6,90	-	2,00	9,20
Kim [275]	92,70	2,70	1,00	0,99	3,60
Urru [276]	74,30	7,70	1,40	3,40	8,50
Notre série	75,00	4 ,17	4,17	10,42	6,25

NOS : carcinome de type non spécifique , CLI : carcinome lobulaire infiltrant, META : métaplasique, MEDUL : médullaire

- Concernant le grade SBR les emboles vasculaires, dans notre série, 47,92 % des cas avaient des tumeurs de grade histologique intermédiaire (grade II de SBR). Les emboles vasculaires sont plus fréquemment retrouvés dans les cancers TN et leur valeur pronostique, particulièrement dans ce sous-type, a fait l'objet de plusieurs publications [271], [277], [278], [279].

Dans notre série, les emboles vasculaires étaient retrouvés dans 33 cas soit 68,75 % dont 7 cas avec des tumeurs de plus de 5 cm soit 14,58 % des cas et 26 cas pour les tumeurs résiduels de moins de 5 cm soit, 54,16 % des cas. La présence d'emboles vasculaires était associée à une atteinte ganglionnaire dans 22 cas, soit 45 ,83 % des cas.

Nos données concordent avec les données de la littérature où on retrouve l'association entre emboles vasculaires, atteinte ganglionnaire et/ou taille tumorale importante (formes localement avancées) ; avec valeur ($p=0,021$ pour la taille tumorale et $p=0,311$ pour l'atteinte ganglionnaire).

- Concernant la corrélation entre la Survie globale et la survie sans récurrence avec les autres facteurs pronostiques classiques (la taille tumorale et les emboles vasculaires) le TNBC reste une maladie agressive avec un pronostic sombre. En effet, les rechutes métastatiques sont fréquentes

après les traitements initiaux. Elles concernent environ 35 % de toutes les patientes avec un CSTN, un taux significativement plus élevé que l'autre sous-type de cancer du sein [131], [277]. Les rechutes métastatiques surviennent majoritairement dans les trois ans après les traitements initiaux, avec un pic d'incidence à un an après la fin des traitements, et très rarement au-delà de cinq ans après la fin des traitements. En ce qui concerne la survie, les résultats obtenus par Liedtke et al. montraient une SSR à 3 ans de 63 % pour les CSTN, significativement différente du taux de 76 % pour les autres types de cancers du sein traités par CTNA, tandis que les taux de SG étaient de 74 % versus 89 % pour les CSTN et non-CSTN, respectivement [201].

Dans notre étude ; les récurrences locales ou les métastases à distance ont été constatées chez 27,08 % des patients, le taux de survie sans récurrences à 3 ans est de 68,8 %. Le taux de survie globale à 5 ans étaient de 72,1 %, les résultats sont relativement en accord avec les données de la littérature.

Dans notre étude la courbe de Kaplan Meier montre une corrélation pronostique significative entre la taille tumorale et la survie globale (OS. $p=0,001$), la présence d'embolies vasculaire et la survie sans récurrence (SSR : $P=0,043$). Conformément aux données des littératures.

Concernant la corrélation des différents sous-types TILS avec les facteurs anatomo-clinique, pour le CD3 il n'y avait pas de corrélation significative entre l'augmentation de l'infiltration des lymphocytes CD3 +, et les caractéristiques clinico pathologiques .(Âge avec [$p=0,477$], état mensuel [$p=1,000$], la classification TNM clinique CT [$p=0,380$], CN [$p=0,584$], le grade SBR sur la biopsie initiale [$p=0,564$] index mitotique Ki67sur biopsie initiale [$p=0,712$], la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante [$p=0,297$], la classification yPTNM ,yT [$p=0,776$], yN [$p=0,841$], la présence ou l'absence d'embolies vasculaire [$p=0,119$], la présence ou l'absence d'effraction capsulaire [$p=0,247$], le grade SBR sur la tumeur résiduelle [$p=0,183$], la classification Sataloff T($p=0,159$) N [$p=0,972$]).

Pour le CD4 Il n'y avait pas de corrélation significative entre l'augmentation de l'infiltration des lymphocytes CD4 +, et les caractéristiques clinico pathologiques .(Âge avec ($p=1\ 000$), état mensuel ($p=1\ 000$), la classification cTNM CT($p=0,487$), CN($p=0,735$), le grade SBR sur la biopsie initiale ($p=0,248$), la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante ($p=0,795$), la classification yPTNM ,yT ($p=0,888$) yN ($p=0,462$), la présence ou l'absence d'embolies vasculaire ($p=0,350$), la présence ou l'absence d'effraction capsulaire ($p=0,082$), le grade SBR sur la tumeur

résiduelle ($p=0.199$), la classification Sataloff T ($p=0.199$) N ($p=0.653$).

Pour le CD8 Il n'y avait pas de corrélation significative entre l'augmentation de l'infiltration des lymphocytes CD8 +, et les caractéristiques clinico pathologique .(Âge avec [$p=1\ 000$], état mensuel [$p=1,000$], la classification TNM clinique CT [$p=0,380$], CN [$p=0.979$], le grade SBR sur la biopsie initiale [$p=1\ 000$] index mitotique Ki67sur biopsie initiale [$p=0,712$], la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante [$p=0.795$], la classification yPTNM ,yT [$p=0.439$] yN [$p=0.972$], la présence ou l'absence d'emboles vasculaire [$p=0.062$], la présence ou l'absence d'effraction capsulaire [$p=0,247$], le grade SBR sur la tumeur résiduelle [$p=0,183$], la classification Sataloff T [$p=0.460$] N [$p=0.915$]).

Pour le CD20 Il n'y avait pas de corrélation significative entre l'augmentation de l'infiltration des lymphocytes CD20 +, et les caractéristiques clinico pathologique .(Âge avec [$p=0,477$], état mensuel [$p=0.562$], la classification TNM clinique CT [$p=0.435$], CN [$p=0.689$], le grade SBR sur la biopsie initiale [$p=0,064$] index mitotique Ki67sur biopsie initiale [$p=0.267$], la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante [$p=0.297$], la classification yPTNM ,yT [$p=0.179$] yN [$p=0.551$], la présence ou l'absence d'emboles vasculaire [$p=0,755$], la présence ou l'absence d'effraction capsulaire [$p=0,562$], le grade SBR sur la tumeur résiduelle [$p=0.810$], la classification Sataloff T($p=0,815$) N [$p=0.296$]).

Pour le CD68 Il n'y avait pas de corrélation significative entre l'augmentation de l'infiltration des histiocytes CD68 +, et les caractéristiques clinico pathologique .(Âge avec [$p=1,000$], état mensuel [$p=0,247$], la classification TNM clinique CT [$p=0.117$], CN [$p=0,979$], le grade SBR sur la biopsie initiale [$p=0,248$] index mitotique Ki67sur biopsie initiale [$p=0.712$], la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante [$p=0,273$], la classification yPTNM ,yT [$p=0,126$] yN [$p=0,347$], le grade SBR sur la tumeur résiduelle [$p=0.810$], Sataloff T($p=0,685$), la présence ou l'absence d'effraction capsulaire [$p=0,082$],

- Sauf pour les emboles vasculaires [$p=0,029$], la classification Sataloff N [$p=0,014$]) ou on note une corrélation significative positive entre l'infiltrat élevé des CD68 + et la présence des emboles vasculaires ainsi que les métastases ganglionnaires

Au total dans notre étude les résultats n'ont montré aucune corrélation significative entre les sous-types de TIL (CD3, CD4, CD8, CD20) et les caractéristiques clinicopathologiques de la

tumeur résiduelle, indiquant que le sous-type de TIL peut être utilisé comme prédicteur indépendant. Ceci est en accord aux données de différentes séries de la littérature (les tableaux récapitulatifs N 37)

Tableau 37 : Tableau récapitulatif de différentes séries sur la corrélation entre les TILS dans les TNBC résiduels et la caractéristique clinique et anatomopathologique

<i>Premier auteur</i>	<i>Année</i>	<i>Pays</i>	<i>Taille de l'échantillon</i>	<i>Type de TIL</i>	<i>Méthode d'évaluation des TIL</i>	<i>Corrélations Anatomoclinique</i>	(Réf)
<i>Dieci et coll.</i>	2014	France	278	<i>iTIL</i> <i>et/ou</i> <i>sTIL</i>	<i>H/ E</i>	<i>Pas de corrélations clinicopathologique</i>	[281]
<i>Miyashita et coll.</i>	2015	Japon	101	<i>CD 8 +</i> <i>CD4 +</i>	<i>IHC</i>	<i>Pas de corrélations clinicopathologique</i>	[282]
<i>Luen et coll.</i>	2019	Australie	375	<i>TILs</i>	<i>H/ E</i>	<i>Pas de corrélations clinicopathologique</i>	[283]
<i>Pinard et al</i>	2019	France	109	<i>CD 8 +</i>	<i>IHC</i>	<i>Pas de corrélations clinicopathologique</i>	[284]
<i>Yu-Ge Bai</i>	2020	chine	37	<i>CD 4+</i> <i>CD8+</i> <i>CD20+</i> <i>CD68+</i>	<i>IHC</i>	<i>Pas de corrélations clinicopathologique</i>	[261]
<i>Wang et coll.</i>	2021	chine	109	<i>TILs</i>	<i>H/ E</i>	<i>Pas de corrélations clinicopathologique</i>	[285]
<i>Hajime Kuroda</i>	2021	Japan	107	<i>CD 4+</i> <i>CD8+C</i> <i>CD25+</i> <i>FOXP3</i> <i>+.CD20</i>	<i>IHC</i>	<i>Pas de corrélations clinicopathologique</i>	[286]
<i>Da Silva et al</i>	2022	Brésil	134	<i>CD 4 +</i> <i>CD8+</i>	<i>IHC</i>	<i>Pas de corrélations clinicopathologique</i>	[287]

<i>Premier auteur</i>	<i>Année</i>	<i>Pays</i>	<i>Taille de l'échantillon</i>	<i>Type de TIL</i>	<i>Méthode d'évaluation des TIL</i>	<i>Corrélations Clinicopathologique</i>	<i>(Réf)</i>
<i>Lejeune et</i>	<i>2023</i>	<i>Espagne</i>	<i>96</i>	<i>CD 4⁺</i>	<i>IHC</i>	<i>Pas de corrélation clinicopathologique</i>	<i>[288]</i>
<i>Notre étude</i>	<i>2024</i>	<i>Algérie</i>	<i>48</i>	<i>CD 3+</i> <i>CD4+</i> <i>CD8+</i> <i>CD20+</i> <i>CD68+</i>	<i>IHC</i>	<i>Pas de corrélation clinicopathologique Sauf pour le CD68 (les embolies vasculaires p =0,029 Métastase ganglionnaire P =0,014)</i>	

– Concernant la corrélation des différents sous-types TILS avec la survie globale (SG) et survie sans récurrence (SSR)

Pour le CD3 le taux est numériquement supérieur chez la population avec une infiltration lymphocytaire CD3 élevée (une meilleure survie sans récurrence et une meilleure survie globale), mais avec une différence non statistiquement significative, SSP (p=0,920). SG (P= 0,297).

La survie sans récurrence :

- A 3 ans est estimée à 79,2 % chez les malades avec densité CD3 élevée versus 57,7 % chez les malades avec une densité CD3 faible
- A 5 ans est estimée à 59,4 % chez les malades avec densité CD3 élevée versus 19,2 % chez les malades avec une densité CD3 faible. (Tableau 23)

La survie globale :

- A 3 ans est estimée à 95,5 %. Chez les malades avec densité CD3 élevée versus 61,2 % chez les malades avec une densité CD3 faible
- A 5 ans est estimée à 81,8 % chez les malades avec densité CD3 élevée versus 61,2 % chez les malades avec une densité CD3 faible (tableau .30)

- Pour le CD4 et CD8 Différents sous-types de TIL jouent des rôles spécifiques dans le contexte de l'immunité antitumorale, s'engageant dans des interactions de régulation croisée qui peuvent façonner l'induction de la réponse immunitaire [289]. La présence de sous-types spécifiques de TIL dans le tissu tumoral résiduel peut contribuer à un meilleur ou à un pire pronostic du patient, et des niveaux élevés d'infiltration de certains TIL peut ainsi fournir un moyen robuste de détecter les patients dans des sous-groupes pronostiques particuliers [290], [291]. Les cellules T CD4⁺ et CD8⁺ sont les principaux sous-types de TIL [290].

Les cellules T CD4⁺ agissent principalement comme des cellules T auxiliaires qui dépendent des cellules présentatrices d'antigènes pour soutenir l'activation d'autres types de cellules immunitaires suite à la reconnaissance d'antigènes solubles dérivés de tumeurs, exerçant finalement des rôles antitumoraux [292]. Grâce à cette activité, les cellules T CD4⁺ ont le potentiel d'augmenter le nombre d'autres TIL dans le TME ou d'améliorer leur fonctionnalité [292].

Les cellules T CD8⁺ cytolytiques peuvent détruire directement les cellules tumorales cibles, ce qui en fait des médiateurs particulièrement importants de l'immunité antitumorale [293]. Des niveaux plus élevés d'infiltration de cellules T CD4⁺ et CD8⁺ dans le TME ont été associés à des taux de PCR plus élevés et à de meilleurs résultats pronostiques chez les patients atteints de TNBC [292], [294], [295].

La charge cancéreuse résiduelle (RCB) a également été utilisée pour prédire les résultats des patientes atteintes de TNBC en fonction des niveaux de réponse tumorale après NAC [296], ce qui suggère que la combinaison des analyses des profils d'infiltration de RCB et de TIL dans les tumeurs résiduelles peut améliorer les efforts d'évaluation pronostique. En effet, Luen *et al* [297] ont observé un effet interactif significatif de l'infiltration de TIL et de RCB sur le pronostic, tandis qu'Asano *et al* [298] ont déterminé que l'évaluation combinée des TIL et de la RCB peut prédire la récurrence du cancer du sein post-NAC de manière plus sensible que les TIL seuls.

Cependant Dans notre étude

– L'analyse univariée de la relation entre le taux d'infiltration TIL (CD4, CD8) et la SSM ou la SG a révélé : Le taux est numériquement supérieur chez la population avec une infiltration lymphocytaire CD4⁺, CD8⁺ élevé (une meilleure survie sans récurrence et une meilleure survie globale), mais avec une différence non statistiquement significative, CD4⁺ SSR (P=0,288). SG (P= 0,319) CD8+SSR (P=0,254). SG (P= 0,062)

La survie sans récurrences :

- A 3 ans est estimée à 75,5 %, 75,6 % chez les malades avec densité CD4+, CD8+ élevée versus 61,2 %, 57,7 %. Chez les malades avec une densité faible successivement

- A 5 ans est estimée à 59,4 %, 56,7 %, chez les malades avec densité CD4+, CD8+ élevée versus 19,2 %, 20,3 % chez les malades avec une densité faible. Successivement (tableau .24.25)

La survie globale :

- A 5 ans est estimée à 81,8 %, 85,7 %, chez les malades avec densité CD4+, CD8+ élevée versus 61,5 %, 58,2 % chez les malades avec une densité faible successivement (tableau 31.32)

En ce qui concerne l'évaluation combinée de TIL et de RCB on n'a pas pu la faire parce que le score adopté au cours de l'étude est le score de Sataloff

La non-signification des résultats obtenus peut être en rapport avec la propriété de la population d'étude (la petite taille de la population)

Concernant le sous-type lymphocytaire CD20 +, le rapporte CD4/CD20.CD8/CD20

Les lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL) sont un facteur majeur du micro-environnement tumoral, qui est important dans le développement et la progression du cancer. Une corrélation avec le pronostic chez les patients atteints d'un cancer du sein fortement infiltré par les TIL a été précédemment rapportée [299], [300].

Plusieurs études immunohistochimiques ont conclu que les lymphocytes T infiltrant la tumeur (TIL-T) ont une activité antitumorale dans les glandes mammaires. La plupart des TIL dans le cancer sont des lymphocytes T et comprennent les lymphocytes CD4+ (auxiliaires) et CD8+ (cytotoxiques) [301], [302], [303], [304]. Les TIL CD4+ sont nécessaires pour activer la prolifération et la mémoire dans les TIL CD8+ spécifiques de la tumeur [305].

Nous avons précédemment constaté que les TIL CD4+ et CD8+ sont corrélés à un pronostic favorable dans le cancer du sein triple négatif (TNBC) [306]. Bien que la corrélation pronostique des TIL-T ait été largement rapportée, il existe peu d'études sur les lymphocytes B infiltrants (TIL-B) dans le cancer du sein et il n'y a pas de consensus sur leur impact pronostique [312], [313], [314], [315], [316], [317], [318].

Peu d'études ont examiné les TIL-B et les TIL-T en combinaison [307], [308], [309], [310]. En effet, les TIL qui contiennent à la fois TIL-B et TIL-T sont corrélés à la prolifération des lymphocytes et à un bon pronostic, suggérant que TIL-B coopère avec TIL-T dans une réaction antitumorale [311]

Dans notre étude nous avons analysé la corrélation entre le taux d'infiltration des TIL CD20 + et la survie sans maladie (SSM) ou la survie globale (SG) par l'analyse de survie de Kaplan-Meier. L'analyse factorielle uni variée a montré que le taux de survie sans récurrence (SSR)

- à 3 ans est estimé à 75,6 % chez les malades avec densité CD20 élevée versus 71,4 % chez les malades avec une densité CD20 faible

- à 5 ans est estimé à 54,0 % chez les malades avec densité CD20 élevée versus 23,8 % chez les malades avec une densité CD20 faible

Le taux de survie globale

- à 5 ans est estimé à 71,0 % chez les malades avec densité CD20 élevée versus 73,3 % chez les malades avec une densité CD20 faible

Il n'y avait pas de corrélation significative entre les cellules CD20 + et (SSM) dans cette étude, $p=0,947$ et il n'y avait pas de corrélation statistiquement significative avec (SG) $p=0,648$

Ensuite, nous avons calculé le ratio de CD4 +/CD20 + et le ratio de CD8 +/CD20 + sur la base de cette définition des ratios TIL, nous avons ensuite divisé en deux groupes selon que la valeur était supérieure ou non à 1. Ensuite, la survie a été utilisée pour comparer les différences.

Les résultats ont montré qu'une amélioration significative de la survie à long terme a été observée dans les groupes à taux élevé de CD8 +/CD20 + (SSM : $P = 0,002$, SG : $P = 0,002$) .et non significatives dans le groupe à taux élevé de CD4 +/CD20 + (SSM : $P = 0,952$, SG : $P = 0,294$).

On note que le taux de survie globale

- à 3 ans est estimé à 93,4 % chez les malades avec un rapport CD8/CD20 supérieur à 1 versus 66,7 % chez les malades avec un rapport CD8/CD20 inférieur à 1

- à 5 ans est estimé à 79,0 % chez les malades avec un rapport CD8/CD20 supérieur à 1 versus 66,7 % chez les malades avec un rapport CD8/CD20 inférieur à 1

- Nos données sont en accord avec les données de l'étude chinoise de Yu-Ge Bai [261] ;et

l'étude japonaise de Hajime Kuroda [312]

- Concernant le sous-type cellulaire CD68 Une densité élevée de cellules exprimant des marqueurs associés aux macrophages dans le cancer du sein primaire était associée en général à un pronostic plus sombre pour le patient [313], [314]. Le CD68, est une glycoprotéine principalement localisée dans le compartiment endosomal, a été largement utilisée comme marqueur panmacrophagique humain [315]. L'infiltration de macrophages CD68+ était associée à des caractéristiques de mauvais pronostic du cancer du sein : taille tumorale plus grande, grade tumoral plus élevé, métastase ganglionnaire, invasion vasculaire, négativité des récepteurs hormonaux, expression du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) et phénotype basal [316], [317].

Dans notre étude On note une corrélation positive statistiquement significative entre l'infiltrat élevé par les CD68 et la présence d'embolies vasculaires ($p=0,029$) et les métastases ganglionnaires ($p=0,014$) ; donc nos données sont en accord avec les données de la littérature

De plus, une forte infiltration de macrophages CD68+ en général était associée à une survie sans maladie (SSM) et une survie globale (SG) moins bonnes [316], [317]. Cependant, seules quelques études ont montré que l'infiltration de macrophages CD68+ était un prédicteur indépendant du pronostic du patient, une fois corrigée pour la localisation spatiale du TAM (macrophages associées à la tumeur) dans la tumeur ou le sous-type de cancer du sein [318].

La valeur pronostique des macrophages CD68+ peut dépendre du sous-type de cancer du sein. Une infiltration élevée de macrophages CD68+ était associée à une SSM et/ou une OS plus courte chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif (TNBC) [316], [317].

Des données contradictoires concernant la valeur pronostique des macrophages CD68+ ont été rapportées dans la littérature, dans laquelle une infiltration élevée de macrophages CD68+ était associée à une SSM améliorée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein ER — [319]. Cette divergence peut être due aux différentes méthodologies utilisées pour l'évaluation histologique des TAM, par exemple la quantification des macrophages stromaux, intratumoraux ou totaux et les différents points de coupure choisis pour définir une infiltration élevée de macrophages CD68+.

Le CD68 en tant que marqueur des TAM présente certaines limites. Tout d'abord, chez l'homme, le CD68 est exprimé par une large gamme de cellules, notamment les fibroblastes, les

granulocytes, les cellules dendritiques, les cellules endothéliales et certains sous-ensembles lymphoïdes [320], [321] .

Deuxièmement, en tant que marqueur panmacrophagique, le CD68 ne peut pas distinguer les sous-populations de TAM (macrophage type M1 ou type M2).

Des marqueurs supplémentaires ont été utilisés pour identifier les phénotypes TAM. CD 163 a été validé comme marqueur des macrophages protumoraux de type M2 [322], [323] . Les TAM CD163+ dans les cancers du sein primitifs étaient fortement associés à des caractéristiques clinicopathologiques défavorables [261], [315], [322], [323], [324], [325], et considéré comme facteur indépendant de mauvais pronostics pour la DFS, ou de la SG dans la plupart des études [261], [315], [322], [323], [324], [325] .

La valeur pronostique des macrophages CD163+ peut dépendre du sous-type de cancer du sein. Une infiltration élevée de macrophages CD163+ était un facteur pronostique indépendant de la détérioration de la DFS et/ou de la SG chez les patientes atteintes à la fois de cancers du sein TNBC et HER2+ [324], [325] .

Dans notre étude on n'a pas trouvé de corrélation significative entre le taux d'infiltration CD68 et la survie globale et survie sans récurrence (DFS $p=0,242$ OS $p=0,447$).

On note que :

Pour le taux de survie sans récurrence

- à 3 ans est estimé à 66,8 % chez les malades avec densité CD68 élevée versus 72,9 % chez les malades avec une densité CD68 faible

- à 5 ans est estimé à 33,4 % chez les malades avec densité CD68 élevée versus 38,9 % chez les malades avec une densité CD68 faible

Pour le taux de survie globale

- à 3 ans est estimé à 80,7 % chez les malades avec densité CD68 élevée versus 87,9 % chez les malades avec une densité CD68 faible

- à 5 ans est estimé à 80,7 % chez les malades avec densité CD68 élevée versus 62,8 % chez les malades avec une densité CD68 faible

Les points forts de cette étude.

1. C'est la première étude en Algérie sur l'analyse approfondie des données TME après NACT en présentant les caractéristiques de l'infiltrat lymphomononucléaire, surtout le CD3, CD4, CD8, CD20, les macrophages CD68 et l'impact conséquent sur la survie.
2. La population étudiée est homogène dans la mesure où seuls les patients atteints de TNBC localement avancé ayant subi une NACT suivie d'une chirurgie primaire ont été inclus.
3. Tous les échantillons (les blocs pour la partie rétrospective (17 cas), et les pièces de mastectomie pour la partie prospective (31 cas) ont été revérifiés.
4. Une présentation descriptive approfondie des variables clinico pathologiques a été réalisée
5. Il s'agit d'une étude bicentrique
6. Malgré les difficultés rencontrées sur le terrain, tous les objectifs principaux et secondaires préalablement fixés ont été atteints.
7. Le groupe de travail international sur les TIL recommande l'évaluation des TIL sur des coupes H&E. Les évaluations immunohistochimiques et numériques des TIL sont actuellement limitées au cadre de la recherche.

Les points faibles de cette étude :

1. L'hétérogénéité intra tumorale peut avoir compromis certains résultats de l'analyse des macrophages associées à la tumeur .
2. Les nombreuses pertes dues au manque de matériel dans les blocs de paraffine sélectionnés. Ou blocs de mauvaise technique. (Défaut de l'étape pré analytique et mauvaise fixation
3. Parmi les limites de l'étude actuelle est la nature rétrospective de 17 cas
4. Bien que le nombre de cas soit faible, nous avons comparé toutes les informations cliniques et pathologiques avant et après le traitement néoadjuvant. Il y avait des différences statistiques significatives entre le sous-groupe à forte densité de TIL et le sous-groupe à faible densité de TIL. Par conséquent, il est nécessaire de continuer à élargir la taille de l'échantillon pour confirmation dans les études ultérieures.

8 - CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Plusieurs études ont été publiées, suggérant un rôle crucial du micro-environnement tumoral dans la carcinogénèse. Dans ce contexte, certains résultats suggèrent que les TIL se trouvent principalement dans les tumeurs hautement prolifératives, telles que le TNBC et les cancers du sein HER2-positifs, influençant les résultats tels que la réponse pathologique au NACT ainsi que la récurrence et la survie.

Notre étude visait à explorer la corrélation entre le sous-type de lymphocytes infiltrant la tumeur dans les tumeurs résiduelles et les caractéristiques anatomo pathologiques, et s'ils sont liés au pronostic du cancer du sein triple négatif (TNBC) après chimiothérapie néoadjuvante.

Nous avons étudié les caractéristiques du cancer du sein TN chez nos patientes. Il en ressort l'âge relativement jeune des patientes avec un âge moyen de 50 ans, les femmes préménopausées dans 45,83 % des cas, la localisation la plus touchée au niveau du sein droit dans 64,58 %, le type histologique le plus fréquent est le type non spécifique dans 75,00 % des cas, la taille tumorale résiduelle yPT2 est le plus fréquent de 47,92 % des . Atteinte ganglionnaire (N1, N2, N3) est de (22,92 %, 14,58 %, 20,83 %) successivement, le grade SBR (II et III) est de (47,92 %, 45,83 %) successivement, les embolus vasculaires présents dans 68,75 %, l'effraction capsulaire dans 45,83 % des cas.

En ce qui concerne la corrélation entre les sous-types lymphocytaires et les caractéristiques clinicopathologiques il n'y avait pas de corrélation significative entre les différents sous type CD3, CD4, CD8, CD20, et les caractéristiques clinicopathologique étudiées (tableau 38_) sauf pour le CD68 ou on note une corrélation significative avec les embolus vasculaires avec valeur $p=0,029$, et les métastases ganglionnaires avec une valeur $p=0,014$, conformément au donner de la littérature (tableau 22_).

Dans notre étude le nombre total de 48 patientes éligibles a été inclus, et la période médiane de suivi était de 25 mois (fourchette de 6 à 60 mois). Le taux de survie sans récurrences de nos patientes a 3 ans est de 68,8 % le taux de survie globale a 5 ans est de 72,1 %.

La courbe de KAPLAN MEIER montre une corrélation positive significative entre les embolus vasculaires et la survie sans récurrence et non significative avec la survie globale (DFS.P= 0,043. OS. P=0.278).

Le taux de survie à 5 ans est estimé à 91,7 % pour la taille yPT 1. 66.7% pour la taille yPT 2 La courbe de KAPLAN MEIER montre une corrélation positive significative avec la taille tumorale résiduelle et la survie globale et non significative avec la survie sans récurrence (DFS.P=0,085. OS. P=0.001).

Un pronostic significativement meilleur a été observé chez les patients avec CD8 +/CD20 + ratio supérieur à 1 (DFS : P = 0,002, OS : P = 0,010).

Ces données démontrent donc que les niveaux d'infiltration globale de TIL ou d'infiltration par les TIL CD4 + ou CD8 + dans la tumeur résiduelle après chimiothérapie néoadjuvante peuvent être utilisés comme biomarqueur pour prédire de manière fiable les résultats pronostiques chez les patients atteints de TNBC, en plus de mettre en évidence des cibles possibles qui peuvent guider la prise en charge immunothérapeutique ultérieure de ces patients. Ainsi que l'implication des TAM comme une cible thérapeutique potentielle chez les patients atteints d'un cancer du sein.

Cependant, des études à plus grande échelle sont encore nécessaires pour évaluer la signification clinique des TAM dans les cancers du sein triple négatif.

9 - BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- [1] K. F et J. Ja, « Microenvironmental regulation of therapeutic response in cancer », *Trends Cell Biol.*, vol. 25, n° 4, avr. 2015, doi: 10.1016/j.tcb.2014.11.006.
- [2] C. Fasciolo, « Valeur pronostique des paramètres histologiques de la pièce opératoire des adénocarcinomes séreux de haut grade ovariens traités par chimiothérapie néoadjuvante ».
- [3] J. Galon, H. K. Angell, D. Bedognetti, et F. M. Marincola, « The continuum of cancer immunosurveillance: prognostic, predictive, and mechanistic signatures », *Immunity*, vol. 39, n° 1, p. 11-26, juill. 2013, doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.008.
- [4] C. Denkert *et al.*, « Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 28, n° 1, p. 105-113, janv. 2010, doi: 10.1200/JCO.2009.23.7370.
- [5] Y. Issa-Nummer *et al.*, « Prospective validation of immunological infiltrate for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer--a substudy of the neoadjuvant GeparQuinto trial », *PLoS One*, vol. 8, n° 12, p. e79775, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0079775.
- [6] M. Ono *et al.*, « Tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 132, n° 3, p. 793-805, avr. 2012, doi: 10.1007/s10549-011-1554-7.
- [7] A. Sapino *et al.*, « Immunophenotypic properties and estrogen dependency of budding cell structures in the developing mouse mammary gland », *Differ. Res. Biol. Divers.*, vol. 55, n° 1, p. 13-18, déc. 1993, doi: 10.1111/j.1432-0436.1993.tb00028.x.
- [8] « Mammary Gland Development Is Mediated by Both Stromal and Epithelial Progesterone Receptors | Molecular Endocrinology | Oxford Academic ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/mend/article/11/6/801/2754497>
- [9] D. Zangani, K. M. Darcy, S. Shoemaker, et M. M. Ip, « Adipocyte-epithelial interactions regulate the in vitro development of normal mammary epithelial cells », *Exp. Cell Res.*, vol. 247, n° 2, p. 399-409, mars 1999, doi: 10.1006/excr.1998.4373.
- [10] J.-M. R. & D. U. de Montpellier, « Histologie et pathologie des organes ». Consulté le: 16 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://histologieiv.umontpellier.fr//index.php?module=detail&subaction=desc&vue=5&itm=214&g=1&d=0>
- [11] Cancer Genome Atlas Network, « Comprehensive molecular portraits of human breast tumours », *Nature*, vol. 490, n° 7418, p. 61-70, oct. 2012, doi: 10.1038/nature11412.
- [12] N. Harbeck et M. Gnant, « Breast cancer », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 389, n° 10074, p. 1134-1150, mars 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(16)31891-8.
- [13] M. Akram, M. Iqbal, M. Daniyal, et A. U. Khan, « Awareness and current knowledge of breast cancer », *Biol. Res.*, vol. 50, n° 1, p. 33, oct. 2017, doi: 10.1186/s40659-017-0140-9.
- [14] S. Utilisateur, « bulletins-des-tumeurs-d-algerPublications », INSP. Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.insp.dz/index.php/Non-categorise/registre-des-tumeurs-d-alger.html>
- [15] « Cancer Today ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://gco.iarc.who.int/today/>
- [16] « Cancer Today ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&types=0&sexes=2&populations=12>
- [17] K. R. Bauer, M. Brown, R. D. Cress, C. A. Parise, et V. Caggiano, « 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*, vol. 109, n° 9, p. 1721-1728, mai 2007, doi: 10.1002/cncr.22618.
- [18] G. J. Morris *et al.*, « Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: a single-institution compilation compared with the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results database », *Cancer*, vol. 110, n° 4, p. 876-884, août 2007, doi: 10.1002/cncr.22836.
- [19] « Épidémiologie des cancers du sein de la femme jeune en Afrique du Nord Y. Belkacémi, H. Boussen, M. Hamdi-Cherif, A. Benider, H. Errihani, H. Mrabti, K. Bouzid, A. Bensalem, S. Fettouki, M. Ben Abdalah, et al. »
- [20] M. P. Coleman *et al.*, « Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD) », *Lancet Oncol.*, vol. 9, n° 8, p. 730-756, août 2008, doi: 10.1016/S1470-2045(08)70179-7.
- [21] H. A. Azim *et al.*, « Elucidating prognosis and biology of breast cancer arising in young women using gene expression profiling », *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 18, n° 5, p. 1341-1351, mars 2012, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2599.
- [22] L. C. Collins *et al.*, « Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 131, n° 3, p. 1061-1066, févr. 2012, doi: 10.1007/s10549-011-1872-9.
- [23] L. A. Stead *et al.*, « Triple-negative breast cancers are increased in black women regardless of age or body mass index », *Breast Cancer Res. BCR*, vol. 11, n° 2, p. R18, 2009, doi: 10.1186/bcr2242.
- [24] G. J. Morris *et al.*, « Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: a single-institution compilation compared with the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results database », *Cancer*, vol. 110, n° 4, p. 876-884, août 2007, doi: 10.1002/cncr.22836.
- [25] L. A. Stead *et al.*, « Triple-negative breast cancers are increased in black women regardless of age or body mass index », *Breast Cancer Res. BCR*, vol. 11, n° 2, p. R18, 2009, doi: 10.1186/bcr2242.
- [26] M. J. Lund *et al.*, « Race and triple negative threats to breast cancer survival: a population-based study in Atlanta, GA », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 113, n° 2, p. 357-370, janv. 2009, doi: 10.1007/s10549-008-9926-3.
- [27] « Ascendance africaine et prévalence plus élevée du cancer du sein triple négatif : résultats d'une étude internationale - PMC ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3138711/>
- [28] R. L. Bowen, S. W. Duffy, D. A. Ryan, I. R. Hart, et J. L. Jones, « Early onset of breast cancer in a group of British black women », *Br. J. Cancer*, vol. 98, n° 2, p. 277-281, janv. 2008, doi: 10.1038/sj.bjc.6604174.
- [29] V. A. McCormack *et al.*, « Breast cancer receptor status and stage at diagnosis in over 1,200 consecutive public hospital patients in Soweto, South Africa: a case series », *Breast Cancer Res. BCR*, vol. 15, n° 5, p. R84, 2013, doi: 10.1186/bcr3478.
- [30] « Parité et allaitement maternel chez les femmes afro-américaines : effets différentiels sur le risque de cancer du sein selon le statut des récepteurs aux œstrogènes dans l'étude Women's Circle of Health - PMC ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3903305/>
- [31] H. Ma *et al.*, « Use of four biomarkers to evaluate the risk of breast cancer subtypes in the women's contraceptive and reproductive experiences study », *Cancer Res.*, vol. 70, n° 2, p. 575-587, janv. 2010, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3460.
- [32] R. J. Cleveland *et al.*, « Weight gain prior to diagnosis and survival from breast cancer », *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.*, vol. 16, n° 9, p. 1803-1811, sept. 2007, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0889.

- [33] « Obésité et évolution du cancer du sein préménopausique et postménopausique - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16030102/>
- [34] L. A. Stead *et al.*, « Triple-negative breast cancers are increased in black women regardless of age or body mass index », *Breast Cancer Res. BCR*, vol. 11, n° 2, p. R18, 2009, doi: 10.1186/bcr2242.
- [35] M. Pierobon et C. L. Frankenfeld, « Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 137, n° 1, p. 307-314, janv. 2013, doi: 10.1007/s10549-012-2339-3.
- [36] « African Ancestry and Higher Prevalence of Triple-Negative Breast Cancer: Findings From an International Study - PMC ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3138711/>
- [37] K. Metcalfe *et al.*, « Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 22, n° 12, p. 2328-2335, juin 2004, doi: 10.1200/JCO.2004.04.033.
- [38] M. K. Graeser *et al.*, « Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 27, n° 35, p. 5887-5892, déc. 2009, doi: 10.1200/JCO.2008.19.9430.
- [39] S. R. Lakhani *et al.*, « Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype », *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 11, n° 14, p. 5175-5180, juill. 2005, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2424.
- [40] « De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017 - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28838210/>
- [41] M. V. Dieci *et al.*, « Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: A report of the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer », *Semin. Cancer Biol.*, vol. 52, n° Pt 2, p. 16-25, oct. 2018, doi: 10.1016/j.semcancer.2017.10.003.
- [42] N. Masuda *et al.*, « Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy », *N. Engl. J. Med.*, vol. 376, n° 22, p. 2147-2159, juin 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1612645.
- [43] A. Koch, A. Richter-Marot, M. P. Wissler, A. Baratte, et C. Mathelin, « Métastases mammaires de cancers d'origine extra-mammaire : état des lieux et difficultés diagnostiques », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 41, n° 11, p. 653-659, nov. 2013, doi: 10.1016/j.gyobfe.2013.09.013.
- [44] « Portraits moléculaires de tumeurs mammaires humaines - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10963602/>
- [45] « Les profils d'expression génétique des carcinomes du sein distinguent les sous-classes tumorales avec des implications cliniques - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11553815/>
- [46] T. Sørli *et al.*, « Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 98, n° 19, p. 10869-10874, sept. 2001, doi: 10.1073/pnas.191367098.
- [47] E. A. Rakha, J. S. Reis-Filho, et I. O. Ellis, « Basal-Like Breast Cancer: A Critical Review », *J. Clin. Oncol.*, vol. 26, n° 15, p. 2568-2581, mai 2008, doi: 10.1200/JCO.2007.13.1748.
- [48] J. D. Brenton, L. A. Carey, A. A. Ahmed, et C. Caldas, « Molecular Classification and Molecular Forecasting of Breast Cancer: Ready for Clinical Application? », *J. Clin. Oncol.*, vol. 23, n° 29, p. 7350-7360, oct. 2005, doi: 10.1200/JCO.2005.03.3845.

- [49] V. Peg, T. Moline, M. Roig, Y. Saruta, et S. R. y. Cajal, « Clinical application of the HM-1000 image processing for HER2 fluorescence in situ hybridization signal quantification in breast cancer », *Diagn. Pathol.*, vol. 19, n° 1, p. 32, févr. 2024, doi: 10.1186/s13000-024-01455-8.
- [50] J. S. Parker *et al.*, « Supervised Risk Predictor of Breast Cancer Based on Intrinsic Subtypes », *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, n° 8, p. 1160-1167, mars 2009, doi: 10.1200/JCO.2008.18.1370.
- [51] C. Criscitiello, A. Vingiani, P. Maisonneuve, G. Viale, G. Viale, et G. Curigliano, « Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in ER+/HER2- breast cancer », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 183, n° 2, p. 347-354, sept. 2020, doi: 10.1007/s10549-020-05771-7.
- [52] E. A. Rakha, M. E. El-Sayed, A. R. Green, E. C. Paish, A. H. S. Lee, et I. O. Ellis, « Breast carcinoma with basal differentiation: a proposal for pathology definition based on basal cytokeratin expression », *Histopathology*, vol. 50, n° 4, p. 434-438, 2007, doi: 10.1111/j.1365-2559.2007.02638.x.
- [53] E. Manié *et al.*, « High frequency of TP53 mutation in BRCA1 and sporadic basal-like carcinomas but not in BRCA1 luminal breast tumors », *Cancer Res.*, vol. 69, n° 2, p. 663-671, janv. 2009, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1560.
- [54] E. A. Rakha *et al.*, « Are triple-negative tumours and basal-like breast cancer synonymous? », *Breast Cancer Res.*, vol. 9, n° 6, p. 404, déc. 2007, doi: 10.1186/bcr1827.
- [55] B. Weigelt et J. S. Reis-Filho, « Molecular profiling currently offers no more than tumour morphology and basic immunohistochemistry », *Breast Cancer Res.*, vol. 12, n° S4, p. S5, déc. 2010, doi: 10.1186/bcr2734.
- [56] F. Bertucci, P. Finetti, N. Cervera, et D. Birnbaum, « [Prognostic classification of breast cancer and gene expression profiling] », *Med. Sci. MS*, vol. 24, n° 6-7, p. 599-606, 2008, doi: 10.1051/medsci/20082467599.
- [57] B. T. Hennessy *et al.*, « Characterization of a naturally occurring breast cancer subset enriched in epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell characteristics », *Cancer Res.*, vol. 69, n° 10, p. 4116-4124, mai 2009, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3441.
- [58] « Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in triple-negative breast cancer: a review - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29417298/>
- [59] « Androgen receptor in breast cancer: expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor-negative tumors with apocrine differentiation - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19898421/>
- [60] « Cancer du sein triple négatif : rôle du récepteur aux androgènes - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20164692/>
- [61] M. E. H. Hammond *et al.*, « American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version) », *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 134, n° 7, p. e48-72, juill. 2010, doi: 10.5858/134.7.e48.
- [62] C. Wang *et al.*, « Prevalence of BRCA1 mutations and responses to neoadjuvant chemotherapy among BRCA1 carriers and non-carriers with triple-negative breast cancer », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 26, n° 3, p. 523-528, mars 2015, doi: 10.1093/annonc/mdu559.
- [63] J. S. Reis-Filho et A. N. J. Tutt, « Triple negative tumours: a critical review », *Histopathology*, vol. 52, n° 1, p. 108-118, 2008, doi: 10.1111/j.1365-2559.2007.02889.x.
- [64] F. Bertucci *et al.*, « How basal are triple-negative breast cancers? », *Int. J. Cancer*, vol. 123, n° 1, p. 236-240, juill. 2008, doi: 10.1002/ijc.23518.
- [65] W. D. Foulkes *et al.*, « The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/p27 low/p53+/glomeruloid-microvascular-proliferation+) phenotype of BRCA1-related breast cancer », *Cancer Res.*, vol. 64, n° 3, p. 830-835, févr. 2004, doi: 10.1158/0008-5472.can-03-2970.

- [66] « [Identification des carcinomes de type basal en pratique clinique : carcinomes « triple zéro/de type BRCA1 »] - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20197250/>
- [67] « Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22080245/>
- [68] R. H. Jack, E. A. Davies, et H. Møller, « Breast cancer and age in Black and White women in South East England », *Int. J. Cancer*, vol. 130, n° 5, p. 1227-1229, mars 2012, doi: 10.1002/ijc.26088.
- [69] E. A. Rakha, M. E. El-Sayed, J. Reis-Filho, et I. O. Ellis, « Patho-biological aspects of basal-like breast cancer », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 113, n° 3, p. 411-422, févr. 2009, doi: 10.1007/s10549-008-9952-1.
- [70] « Triple-negative breast cancers are increased in black women regardless of age or body mass index - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19320967/>
- [71] « Race et triple menace négative pour la survie du cancer du sein : une étude basée sur la population à Atlanta, Géorgie - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18324472/>
- [72] M. J. Lund *et al.*, « Race and triple negative threats to breast cancer survival: a population-based study in Atlanta, GA », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 113, n° 2, p. 357-370, janv. 2009, doi: 10.1007/s10549-008-9926-3.
- [73] Y. Bareche *et al.*, « Unravelling triple-negative breast cancer molecular heterogeneity using an integrative multiomic analysis », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 29, n° 4, p. 895-902, avr. 2018, doi: 10.1093/annonc/mdy024.
- [74] H. Masuda *et al.*, « Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes », *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 19, n° 19, p. 5533-5540, oct. 2013, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0799.
- [75] B. T. Hennessy *et al.*, « Characterization of a naturally occurring breast cancer subset enriched in epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell characteristics », *Cancer Res.*, vol. 69, n° 10, p. 4116-4124, mai 2009, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3441.
- [76] E. A. Rakha, M. E. El-Sayed, J. Reis-Filho, et I. O. Ellis, « Patho-biological aspects of basal-like breast cancer », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 113, n° 3, p. 411-422, févr. 2009, doi: 10.1007/s10549-008-9952-1.
- [77] « Parity and Breastfeeding among African-American Women: Differential Effects on Breast Cancer Risk by Estrogen Receptor Status in the Women's Circle of Health Study - PMC ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3903305/>
- [78] « Use of four biomarkers to evaluate the risk of breast cancer subtypes in the women's contraceptive and reproductive experiences study - PubMed ». Consulté le : 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20068186/>
- [79] R. J. Cleveland *et al.*, « Weight gain prior to diagnosis and survival from breast cancer », *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.*, vol. 16, n° 9, p. 1803-1811, sept. 2007, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0889.
- [80] « Obésité et évolution du cancer du sein préménopausique et postménopausique - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16030102/>
- [81] H. A. Azim *et al.*, « Elucidating prognosis and biology of breast cancer arising in young women using gene expression profiling », *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 18, n° 5, p. 1341-1351, mars 2012, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2599.

- [82] L. C. Collins *et al.*, « Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 131, n° 3, p. 1061-1066, févr. 2012, doi: 10.1007/s10549-011-1872-9.
- [83] R. H. Jack, E. A. Davies, et H. Møller, « Breast cancer and age in Black and White women in South East England », *Int. J. Cancer*, vol. 130, n° 5, p. 1227-1229, mars 2012, doi: 10.1002/ijc.26088.
- [84] R. D. Chacón et M. V. Costanzo, « Triple-negative breast cancer », *Breast Cancer Res. BCR*, vol. 12 Suppl 2, n° Suppl 2, p. S3, 2010, doi: 10.1186/bcr2574.
- [85] S. R. Lakhani *et al.*, « Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype », *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 11, n° 14, p. 5175-5180, juill. 2005, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2424.
- [86] G. Curigliano *et al.*, « De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017 », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 28, n° 8, p. 1700-1712, août 2017, doi: 10.1093/annonc/mdx308.
- [87] J. S. Reis-Filho et A. N. J. Tutt, « Triple negative tumours: a critical review », *Histopathology*, vol. 52, n° 1, p. 108-118, janv. 2008, doi: 10.1111/j.1365-2559.2007.02889.x.
- [88] « Hyperméthylation des îlots CpG de BRCA1 et perte de pRb comme événements concomitants dans le cancer du sein basal/triple négatif - PMC ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3121973/>
- [89] « Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18720457/>
- [90] A. Prat *et al.*, « Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer », *Breast Cancer Res. BCR*, vol. 12, n° 5, p. R68, 2010, doi: 10.1186/bcr2635.
- [91] A. Prat et C. M. Perou, « Deconstructing the molecular portraits of breast cancer », *Mol. Oncol.*, vol. 5, n° 1, p. 5-23, févr. 2011, doi: 10.1016/j.molonc.2010.11.003.
- [92] « Les cancers du sein résiduels après un traitement conventionnel présentent des caractéristiques mésenchymateuses et tumorales | PNAS ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.0905718106>
- [93] A. Prat et C. M. Perou, « Deconstructing the molecular portraits of breast cancer », *Mol. Oncol.*, vol. 5, n° 1, p. 5-23, févr. 2011, doi: 10.1016/j.molonc.2010.11.003.
- [94] B. D. Lehmann *et al.*, « Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies », *J. Clin. Invest.*, vol. 121, n° 7, p. 2750-2767, juill. 2011, doi: 10.1172/JCI45014.
- [95] Y. Bareche *et al.*, « Unravelling triple-negative breast cancer molecular heterogeneity using an integrative multiomic analysis », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 29, n° 4, p. 895-902, avr. 2018, doi: 10.1093/annonc/mdy024.
- [96] « Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23948975/>
- [97] R. L. B. Costa, H. S. Han, et W. J. Gradishar, « Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in triple-negative breast cancer: a review », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 169, n° 3, p. 397-406, juin 2018, doi: 10.1007/s10549-018-4697-y.
- [98] « Characterization of a naturally occurring breast cancer subset enriched in epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell characteristics - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19435916/>

- [99] R. L. B. Costa, H. S. Han, et W. J. Gradishar, « Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in triple-negative breast cancer: a review », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 169, n° 3, p. 397-406, juin 2018, doi: 10.1007/s10549-018-4697-y.
- [100] L. A. Niemeier, D. J. Dabbs, S. Beriwal, J. M. Striebel, et R. Bhargava, « Androgen receptor in breast cancer: expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor-negative tumors with apocrine differentiation », *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc*, vol. 23, n° 2, p. 205-212, févr. 2010, doi: 10.1038/modpathol.2009.159.
- [101] « Triple-negative breast cancer: role of the androgen receptor - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20164692/>
- [102] J. P. Garay et B. H. Park, « Androgen receptor as a targeted therapy for breast cancer », *Am. J. Cancer Res.*, vol. 2, n° 4, p. 434, juin 2012, Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3410582/>
- [103] M. D. Burstein *et al.*, « Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer », *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 21, n° 7, p. 1688-1698, avr. 2015, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0432.
- [104] L. K. Diaz, V. L. Cryns, W. F. Symmans, et N. Sneige, « Triple negative breast carcinoma and the basal phenotype: from expression profiling to clinical practice », *Adv. Anat. Pathol.*, vol. 14, n° 6, p. 419-430, nov. 2007, doi: 10.1097/PAP.0b013e3181594733.
- [105] K. Collett *et al.*, « A basal epithelial phenotype is more frequent in interval breast cancers compared with screen detected tumors », *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.*, vol. 14, n° 5, p. 1108-1112, mai 2005, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0394.
- [106] W. D. Foulkes *et al.*, « Disruption of the expected positive correlation between breast tumor size and lymph node status in BRCA1-related breast carcinoma », *Cancer*, vol. 98, n° 8, p. 1569-1577, oct. 2003, doi: 10.1002/cncr.11688.
- [107] W.-T. Yang *et al.*, « Mammographic features of triple receptor-negative primary breast cancers in young premenopausal women », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 111, n° 3, p. 405-410, oct. 2008, doi: 10.1007/s10549-007-9810-6.
- [108] B. E. Dogan, A. M. Gonzalez-Angulo, M. Gilcrease, M. J. Dryden, et W. T. Yang, « Multimodality imaging of triple receptor-negative tumors with mammography, ultrasound, and MRI », *AJR Am. J. Roentgenol.*, vol. 194, n° 4, p. 1160-1166, avr. 2010, doi: 10.2214/AJR.09.2355.
- [109] Y. Kojima et H. Tsunoda, « Mammography and ultrasound features of triple-negative breast cancer », *Breast Cancer Tokyo Jpn.*, vol. 18, n° 3, p. 146-151, juill. 2011, doi: 10.1007/s12282-010-0223-8.
- [110] M. O. Leach *et al.*, « Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS) », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 365, n° 9473, p. 1769-1778, mai 2005, doi: 10.1016/S0140-6736(05)66481-1.
- [111] « Tavassoli FA, Devilee P: Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours series - volume IV. Lyon, France: IARC Press | Breast Cancer Research | Full Text ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr788>
- [112] « Caractéristiques et traitement du cancer du sein métaplasique : analyse de 892 cas issus de la base de données nationale sur le cancer - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17066230/>
- [113] « Worse prognosis of metaplastic breast cancer patients than other patients with triple-negative breast cancer - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20143153/>

- [114] « Carcinome à cellules fusiformes (sarcomatoïde) du sein : analyse clinicopathologique et immunohistochimique de 29 cas - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16538049/>
- [115] H.-C. Lien, C.-W. Lin, T.-L. Mao, S.-H. Kuo, C.-H. Hsiao, et C.-S. Huang, « p53 overexpression and mutation in metaplastic carcinoma of the breast: genetic evidence for a monoclonal origin of both the carcinomatous and the heterogeneous sarcomatous components », *J. Pathol.*, vol. 204, n° 2, p. 131-139, oct. 2004, doi: 10.1002/path.1624.
- [116] R. Yerushalmi, M. M. Hayes, et K. A. Gelmon, « Breast carcinoma--rare types: review of the literature », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 20, n° 11, p. 1763-1770, nov. 2009, doi: 10.1093/annonc/mdp245.
- [117] « p53 overexpression and mutation in metaplastic carcinoma of the breast: genetic evidence for a monoclonal origin of both the carcinomatous and the heterogeneous sarcomatous components - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15376261/>
- [118] « Characterization of a naturally occurring breast cancer subset enriched in epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell characteristics - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19435916/>
- [119] N. C. Turner *et al.*, « BRCA1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer », *Oncogene*, vol. 26, n° 14, p. 2126-2132, mars 2007, doi: 10.1038/sj.onc.1210014.
- [120] S.-Y. Jung *et al.*, « Worse prognosis of metaplastic breast cancer patients than other patients with triple-negative breast cancer », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 120, n° 3, p. 627-637, avr. 2010, doi: 10.1007/s10549-010-0780-8.
- [121] « Metaplastic carcinoma of the breast, an unusual disease with worse prognosis: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17009109/>
- [122] R. L. Ridolfi, P. P. Rosen, A. Port, D. Kinne, et V. Miké, « Medullary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study with 10 year follow-up », *Cancer*, vol. 40, n° 4, p. 1365-1385, oct. 1977, doi: 10.1002/1097-0142(197710)40:4<1365::aid-cnrc2820400402>3.0.co;2-n.
- [123] « Site Web des publications du CIRC - Classification OMS des tumeurs du sein ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-The-Breast-2012>
- [124] H. Vu-Nishino, F. A. Tavassoli, W. A. Ahrens, et B. G. Haffty, « Clinicopathologic features and long-term outcome of patients with medullary breast carcinoma managed with breast-conserving therapy (BCT) », *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 62, n° 4, p. 1040-1047, juill. 2005, doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.01.008.
- [125] « Risk factors for uncommon histologic subtypes of breast cancer using centralized pathology review in the Breast Cancer Family Registry - PMC ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4470278/>
- [126] M. G. Mastropasqua *et al.*, « Immunoreactivity for c-kit and p63 as an adjunct in the diagnosis of adenoid cystic carcinoma of the breast », *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc*, vol. 18, n° 10, p. 1277-1282, oct. 2005, doi: 10.1038/modpathol.3800423.
- [127] « KIT est fortement exprimé dans le carcinome adénoïde kystique du sein, un carcinome de type basal associé à une évolution favorable - ScienceDirect ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0893395222045161>
- [128] « Acinic cell carcinoma of breast: morphologic and immunohistochemical review of a rare breast cancer subtype - PMC ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5027139/>

- [129] B. Ghabach, W. F. Anderson, R. E. Curtis, M. M. Huycke, J. A. Lavigne, et G. M. Dores, « Adenoid cystic carcinoma of the breast in the United States (1977 to 2006): a population-based cohort study », *Breast Cancer Res. BCR*, vol. 12, n° 4, p. R54, 2010, doi: 10.1186/bcr2613.
- [130] « Carcinome adénoïde kystique du sein. Données du Connecticut Tumor Registry et revue de la littérature - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3030200/>
- [131] G. Arpino, G. M. Clark, S. Mohsin, V. J. Bardou, et R. M. Elledge, « Adenoid cystic carcinoma of the breast: molecular markers, treatment, and clinical outcome », *Cancer*, vol. 94, n° 8, p. 2119-2127, avr. 2002, doi: 10.1002/cncr.10455.
- [132] D. Wetterskog *et al.*, « Adenoid cystic carcinomas constitute a genomically distinct subgroup of triple-negative and basal-like breast cancers », *J. Pathol.*, vol. 226, n° 1, p. 84-96, janv. 2012, doi: 10.1002/path.2974.
- [133] « Recurrent fusion of MYB and NFIB transcription factor genes in carcinomas of the breast and head and neck - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19841262/>
- [134] « Adenoid cystic carcinomas of the breast and salivary glands (or “The strange case of Dr Jekyll and Mr Hyde” of exocrine gland carcinomas) - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20203221/>
- [135] « Carcinome mammaire sécrétoire avec ganglion sentinelle métastatique - PMC ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1764883/>
- [136] « Récidive à long terme du carcinome mammaire sécrétoire avec ganglions sentinelles métastatiques - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20838802/>
- [137] « Secretory breast carcinomas with ETV6-NTRK3 fusion gene belong to the basal-like carcinoma spectrum - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19011601/>
- [138] N. Thomas *et al.*, « Tumor-Infiltrating Lymphocyte Scoring in Neoadjuvant-Treated Breast Cancer », *Cancers*, vol. 16, n° 16, p. 2895, août 2024, doi: 10.3390/cancers16162895.
- [139] « Metastatic secretory breast cancer. Non-responsiveness to chemotherapy: case report and review of the literature - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11106125/>
- [140] S. Dellapasqua *et al.*, « Immunohistochemically defined subtypes and outcome of apocrine breast cancer », *Clin. Breast Cancer*, vol. 13, n° 2, p. 95-102, avr. 2013, doi: 10.1016/j.clbc.2012.11.004.
- [141] « Expression de l'EGFR et de HER-2/neu dans le carcinome apocrine invasif du sein | Pathologie moderne ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/modpathol201050>
- [142] E. A. Rakha, M. E. El-Sayed, A. R. Green, A. H. S. Lee, J. F. Robertson, et I. O. Ellis, « Prognostic markers in triple-negative breast cancer », *Cancer*, vol. 109, n° 1, p. 25-32, janv. 2007, doi: 10.1002/cncr.22381.
- [143] « Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18600446/>
- [144] R. Dent *et al.*, « Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence », *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 13, n° 15 Pt 1, p. 4429-4434, août 2007, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-3045.
- [145] K. D. Voduc, M. C. U. Cheang, S. Tyldesley, K. Gelmon, T. O. Nielsen, et H. Kennecke, « Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 28, n° 10, p. 1684-1691, avr. 2010, doi: 10.1200/JCO.2009.24.9284.

- [146] « Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17116942/>
- [147] H. Kennecke *et al.*, « Metastatic behavior of breast cancer subtypes », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 28, n° 20, p. 3271-3277, juill. 2010, doi: 10.1200/JCO.2009.25.9820.
- [148] « Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18250347/>
- [149] « Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18543098/>
- [150] « Predominance of the basal type and HER-2/neu type in brain metastasis from breast cancer | Modern Pathology ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/3800830>
- [151] « Sites de récurrence à distance et résultats cliniques chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique triple négatif : incidence élevée de métastases du système nerveux central - PMC ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2835546/>
- [152] C. K. Anders *et al.*, « The prognostic contribution of clinical breast cancer subtype, age, and race among patients with breast cancer brain metastases », *Cancer*, vol. 117, n° 8, p. 1602-1611, avr. 2011, doi: 10.1002/cncr.25746.
- [153] « Multi-agent chemotherapy for early breast cancer - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11869577/>
- [154] « The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17438091/>
- [155] V. Möbus, « Adjuvant Dose-Dense Chemotherapy in Breast Cancer: Standard of Care in High-Risk Patients », *Breast Care Basel Switz.*, vol. 11, n° 1, p. 8-12, févr. 2016, doi: 10.1159/000444004.
- [156] « Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30739743/>
- [157] A. M. Chen *et al.*, « Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 22, n° 12, p. 2303-2312, juin 2004, doi: 10.1200/JCO.2004.09.062.
- [158] « Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9215816/>
- [159] A. B. Miller, B. Hoogstraten, M. Staquet, et A. Winkler, « Reporting results of cancer treatment », *Cancer*, vol. 47, n° 1, p. 207-214, janv. 1981, doi: 10.1002/1097-0142(19810101)47:1<207::aid-cncr2820470134>3.0.co;2-6.
- [160] J. R. Gralow *et al.*, « Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 26, n° 5, p. 814-819, févr. 2008, doi: 10.1200/JCO.2007.15.3510.
- [161] M. J. Beresford, D. Stott, et A. Makris, « Assessment of clinical response after two cycles of primary chemotherapy in breast cancer », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 109, n° 2, p. 337-342, mai 2008, doi: 10.1007/s10549-007-9644-2.

- [162] T. A. Buchholz *et al.*, « Statement of the science concerning locoregional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: a National Cancer Institute conference », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 26, n° 5, p. 791-797, févr. 2008, doi: 10.1200/JCO.2007.15.0326.
- [163] J. R. Gralow *et al.*, « Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 26, n° 5, p. 814-819, févr. 2008, doi: 10.1200/JCO.2007.15.3510.
- [164] S. C. Partridge, J. E. Gibbs, Y. Lu, L. J. Esserman, D. Sudilovsky, et N. M. Hylton, « Accuracy of MR imaging for revealing residual breast cancer in patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy », *AJR Am. J. Roentgenol.*, vol. 179, n° 5, p. 1193-1199, nov. 2002, doi: 10.2214/ajr.179.5.1791193.
- [165] « Utilisation de l'IRM pour planifier une chirurgie conservatrice du sein après une chimiothérapie néoadjuvante pour un cancer du sein à un stade précoce - PMC ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2361466/>
- [166] J. H. Chen *et al.*, « MRI evaluation of pathologically complete response and residual tumors in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy », *Cancer*, vol. 112, n° 1, p. 17-26, janv. 2008, doi: 10.1002/cncr.23130.
- [167] K. N. Ogston *et al.*, « A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival », *Breast Edinb. Scotl.*, vol. 12, n° 5, p. 320-327, oct. 2003, doi: 10.1016/s0960-9776(03)00106-1.
- [168] « Chimiothérapie à haute dose et transplantation de cellules souches hématopoïétiques dans le cancer inflammatoire du sein : réponse pathologique et évolution - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9489647/>
- [169] « Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7874340/>
- [170] F. Penault-Llorca *et al.*, « Comparison of the prognostic significance of Chevallier and Sataloff's pathologic classifications after neoadjuvant chemotherapy of operable breast cancer », *Hum. Pathol.*, vol. 39, n° 8, p. 1221-1228, août 2008, doi: 10.1016/j.humpath.2007.11.019.
- [171] W. F. Symmans *et al.*, « Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 25, n° 28, p. 4414-4422, oct. 2007, doi: 10.1200/JCO.2007.10.6823.
- [172] « Définition et impact de la réponse pathologique complète sur le pronostic après chimiothérapie néoadjuvante dans divers sous-types intrinsèques de cancer du sein - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22508812/>
- [173] « The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17438091/>
- [174] « Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16115903/>
- [175] C. Liedtke *et al.*, « Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 26, n° 8, p. 1275-1281, mars 2008, doi: 10.1200/JCO.2007.14.4147.
- [176] « New insights into cancer immunoediting and its three component phases--elimination, equilibrium and escape - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24531241/>

- [177] S. Loi *et al.*, « Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98 », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 31, n° 7, p. 860-867, mars 2013, doi: 10.1200/JCO.2011.41.0902.
- [178] « Pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy of breast carcinoma is associated with the disappearance of tumor-infiltrating foxp3+ regulatory T cells - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18413832/>
- [179] « Les lymphocytes associés aux tumeurs comme prédicteur indépendant de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19917869/>
- [180] D. Hanahan et R. A. Weinberg, « The hallmarks of cancer », *Cell*, vol. 100, n° 1, p. 57-70, janv. 2000, doi: 10.1016/S0092-8674(00)81683-9.
- [181] D. Hanahan et R. A. Weinberg, « Hallmarks of cancer: the next generation », *Cell*, vol. 144, n° 5, p. 646-674, mars 2011, doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- [182] « Traitement par interleukine 2 recombinante à haute dose chez les patients atteints de mélanome métastatique : analyse de 270 patients traités entre 1985 et 1993 - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10561265/>
- [183] « Interleukine-2 à haute dose pour le traitement du carcinome rénal métastatique : analyse rétrospective de la réponse et de la survie des patients traités dans le service de chirurgie du National Cancer Institute entre 1986 et 2006 - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18457330/>
- [184] « Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20525992/>
- [185] « PD-L1 (CD274) Rabbit Monoclonal Antibody [Clone ID: OR-5H8] ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.origene.com/catalog/antibodies/primary-antibodies/ta591003-pd-l1-cd274-rabbit-monoclonal-antibody-clone-id-or-5h8?gad-source=1&gclid=CjwKCAjw-JG5BhBZEiwAt7JR60IfTG0l1HUH9v8bw3DLnvqy1bAz6vRNPBpqHy9Mt7VIY2sm-bC-tBoCbHIQAvD-BwE>
- [186] « Les trois E de l'immunoédition du cancer - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15032581/>
- [187] D. S. Chen et I. Mellman, « Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle », *Immunity*, vol. 39, n° 1, p. 1-10, juill. 2013, doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.012.
- [188] A. Rojas-Domínguez, R. Arroyo-Duarte, F. Rincón-Vieyra, et M. Alvarado-Mentado, « Modeling cancer immunoediting in tumor microenvironment with system characterization through the ising-model Hamiltonian », *BMC Bioinformatics*, vol. 23, p. 200, mai 2022, doi: 10.1186/s12859-022-04731-w.
- [189] S. Adams *et al.*, « Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199 », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 32, n° 27, p. 2959-2966, sept. 2014, doi: 10.1200/JCO.2013.55.0491.
- [190] C. Denkert *et al.*, « Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy », *Lancet Oncol.*, vol. 19, n° 1, p. 40-50, janv. 2018, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30904-X.
- [191] S. E. Stanton, S. Adams, et M. L. Disis, « Variation in the Incidence and Magnitude of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer Subtypes: A Systematic Review », *JAMA Oncol.*, vol. 2, n° 10, p. 1354-1360, oct. 2016, doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1061.

- [192] « Signatures of mutational processes in human cancer | Nature ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nature12477>
- [193] E. M. Ibrahim, M. E. Al-Foheidi, M. M. Al-Mansour, et G. A. Kazkaz, « The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer: a meta-analysis », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 148, n° 3, p. 467-476, déc. 2014, doi: 10.1007/s10549-014-3185-2.
- [194] M. V. Dieci *et al.*, « Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 25, n° 3, p. 611-618, mars 2014, doi: 10.1093/annonc/mdt556.
- [195] « RAS/MAPK Activation Is Associated with Reduced Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple-Negative Breast Cancer: Therapeutic Cooperation Between MEK and PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26515496/>
- [196] « Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19917869/>
- [197] « Lymphocytes infiltrant la tumeur et réponse à la chimiothérapie néoadjuvante avec ou sans carboplatine dans les cancers du sein primaires positifs et triplement négatifs au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25534375/>
- [198] E. S. Stovgaard, D. Nielsen, E. Hogdall, et E. Balslev, « Triple negative breast cancer - prognostic role of immune-related factors: a systematic review », *Acta Oncol. Stockh. Swed.*, vol. 57, n° 1, p. 74-82, janv. 2018, doi: 10.1080/0284186X.2017.1400180.
- [199] J. Yeong *et al.*, « Prognostic value of CD8 + PD-1+ immune infiltrates and PDCD1 gene expression in triple negative breast cancer », *J. Immunother. Cancer*, vol. 7, n° 1, p. 34, févr. 2019, doi: 10.1186/s40425-019-0499-y.
- [200] T. Gruosso *et al.*, « Spatially distinct tumor immune microenvironments stratify triple-negative breast cancers », *J. Clin. Invest.*, vol. 129, n° 4, p. 1785-1800, avr. 2019, doi: 10.1172/JCI96313.
- [201] M. D. Iglesia *et al.*, « Prognostic B-cell signatures using mRNA-seq in patients with subtype-specific breast and ovarian cancer », *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 20, n° 14, p. 3818-3829, juill. 2014, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3368.
- [202] S. Garaud *et al.*, « Tumor infiltrating B-cells signal functional humoral immune responses in breast cancer », *JCI Insight*, vol. 5, n° 18, p. e129641, août 2019, doi: 10.1172/jci.insight.129641.
- [203] Z.-Y. Yuan, R.-Z. Luo, R.-J. Peng, S.-S. Wang, et C. Xue, « High infiltration of tumor-associated macrophages in triple-negative breast cancer is associated with a higher risk of distant metastasis », *OncoTargets Ther.*, vol. 7, p. 1475, août 2014, doi: 10.2147/OTT.S61838.
- [204] « Pelekanou V, Villarreal-Espindola F, Schalper KA, Pusztai L, Rimm DL. CD68, CD163, and matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) co-localization in breast tumor microenvironment predicts survival differently in ER-positive and -negative cancers. *Breast Cancer Res.* 2018;20(1):154. ». ».
- [205] A. Mantovani, S. Sozzani, M. Locati, P. Allavena, et A. Sica, « Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes », *Trends Immunol.*, vol. 23, n° 11, p. 549-555, nov. 2002, doi: 10.1016/s1471-4906(02)02302-5.
- [206] D. Hammerl, M. Smid, A. M. Timmermans, S. Sleijfer, J. W. M. Martens, et R. Debets, « Breast cancer genomics and immuno-oncological markers to guide immune therapies », *Semin. Cancer Biol.*, vol. 52, n° Pt 2, p. 178-188, oct. 2018, doi: 10.1016/j.semcancer.2017.11.003.
- [207] « Le rapport neutrophiles/lymphocytes est associé au pronostic du cancer du sein : une revue systématique et une méta-analyse mises à jour - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27660475/>

- [208] R. Salgado *et al.*, « The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014 », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 26, n° 2, p. 259-271, févr. 2015, doi: 10.1093/annonc/mdu450.
- [209] F. Penault-Llorca et N. Radosevic-Robin, « Biomarkers of residual disease after neoadjuvant therapy for breast cancer », *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, vol. 13, n° 8, p. 487-503, août 2016, doi: 10.1038/nrclinonc.2016.1.
- [210] V. Bossuyt *et al.*, « Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 26, n° 7, p. 1280-1291, juill. 2015, doi: 10.1093/annonc/mdv161.
- [211] E. Provenzano *et al.*, « Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group », *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc.*, vol. 28, n° 9, p. 1185-1201, sept. 2015, doi: 10.1038/modpathol.2015.74.
- [212] W. F. Symmans *et al.*, « Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 35, n° 10, p. 1049-1060, avr. 2017, doi: 10.1200/JCO.2015.63.1010.
- [213] C. Liedtke *et al.*, « Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 26, n° 8, p. 1275-1281, mars 2008, doi: 10.1200/JCO.2007.14.4147.
- [214] M. Choi *et al.*, « Evaluation of Pathologic Complete Response in Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy: Experience in a Single Institution over a 10-Year Period », *J. Pathol. Transl. Med.*, vol. 51, n° 1, p. 69-78, janv. 2017, doi: 10.4132/jptm.2016.10.05.
- [215] A. Sheri *et al.*, « Residual proliferative cancer burden to predict long-term outcome following neoadjuvant chemotherapy », *Ann. Oncol.*, vol. 26, n° 1, p. 75-80, janv. 2015, doi: 10.1093/annonc/mdu508.
- [216] A. Sheri *et al.*, « Residual proliferative cancer burden to predict long-term outcome following neoadjuvant chemotherapy », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 26, n° 1, p. 75-80, janv. 2015, doi: 10.1093/annonc/mdu508.
- [217] G. von Minckwitz *et al.*, « Ki67 measured after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer », *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 19, n° 16, p. 4521-4531, août 2013, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3628.
- [218] C. Pinard *et al.*, « Residual cancer burden index and tumor-infiltrating lymphocyte subtypes in triple-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 179, n° 1, p. 11-23, janv. 2020, doi: 10.1007/s10549-019-05437-z.
- [219] C. Pinard *et al.*, « Residual cancer burden index and tumor-infiltrating lymphocyte subtypes in triple-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 179, n° 1, p. 11-23, janv. 2020, doi: 10.1007/s10549-019-05437-z.
- [220] « Biomarkers of residual disease after neoadjuvant therapy for breast cancer - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26856744/>
- [221] C. Liu *et al.*, « Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in hormone-receptor-negative breast cancer », *OncoTargets Ther.*, vol. Volume 9, p. 4653-4660, juill. 2016, doi: 10.2147/OTT.S106017.
- [222] Y. L. Liu *et al.*, « Lymphovascular invasion is an independent predictor of survival in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 157, n° 3, p. 555-564, juin 2016, doi: 10.1007/s10549-016-3837-5.

- [223] « Prognostic significance of tumor-infiltrating CD8+ and FOXP3+ lymphocytes in residual tumors and alterations in these parameters after neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study - PubMed ». Consulté le: 1 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26341640/>
- [224] S. Loi *et al.*, « RAS/MAPK Activation Is Associated with Reduced Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple-Negative Breast Cancer: Therapeutic Cooperation Between MEK and PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors », *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 22, n° 6, p. 1499-1509, mars 2016, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1125.
- [225] S. J. Luen *et al.*, « Prognostic implications of residual disease tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden in triple-negative breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 30, n° 2, p. 236-242, févr. 2019, doi: 10.1093/annonc/mdy547.
- [226] N. U. Lin *et al.*, « Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network », *Cancer*, vol. 118, n° 22, p. 5463-5472, nov. 2012, doi: 10.1002/cncr.27581.
- [227] S. Jansson *et al.*, « The PDGF pathway in breast cancer is linked to tumour aggressiveness, triple-negative subtype and early recurrence », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 169, n° 2, p. 231-241, juin 2018, doi: 10.1007/s10549-018-4664-7.
- [228] P. Cortazar *et al.*, « Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis », *The Lancet*, vol. 384, n° 9938, p. 164-172, juill. 2014, doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
- [229] L. Spring *et al.*, « Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy and Long-Term Outcomes Among Young Women With Breast Cancer », *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, vol. 15, n° 10, p. 1216-1223, oct. 2017, doi: 10.6004/jnccn.2017.0158.
- [230] A. U. Barron, T. L. Hoskin, C. N. Day, E. S. Hwang, H. M. Kuerer, et J. C. Boughey, « Association of Low Nodal Positivity Rate Among Patients With *ERBB2* -Positive or Triple-Negative Breast Cancer and Breast Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy », *JAMA Surg.*, vol. 153, n° 12, p. 1120, déc. 2018, doi: 10.1001/jamasurg.2018.2696.
- [231] C. Denkert *et al.*, « Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 33, n° 9, p. 983-991, mars 2015, doi: 10.1200/JCO.2014.58.1967.
- [232] Y. Asano *et al.*, « Prediction of Treatment Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer by Subtype Using Tumor-infiltrating Lymphocytes », *Anticancer Res.*, vol. 38, n° 4, p. 2311-2321, avr. 2018, doi: 10.21873/anticancer.12476.
- [233] S. Loi *et al.*, « Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 25, n° 8, p. 1544-1550, août 2014, doi: 10.1093/annonc/mdu112.
- [234] E. M. Ibrahim, M. E. Al-Foheidi, M. M. Al-Mansour, et G. A. Kazkaz, « The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer: a meta-analysis », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 148, n° 3, p. 467-476, déc. 2014, doi: 10.1007/s10549-014-3185-2.
- [235] L. M. Coussens et J. W. Pollard, « Leukocytes in mammary development and cancer », *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, vol. 3, n° 3, p. a003285, mars 2011, doi: 10.1101/cshperspect.a003285.
- [236] H. Matsumoto *et al.*, « Increased CD4 and CD8-positive T cell infiltrate signifies good prognosis in a subset of triple-negative breast cancer », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 156, n° 2, p. 237-247, avr. 2016, doi: 10.1007/s10549-016-3743-x.

- [237] S. Loi *et al.*, « Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98 », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 31, n° 7, p. 860-867, mars 2013, doi: 10.1200/JCO.2011.41.0902.
- [238] E. García-Martínez *et al.*, « Tumor-infiltrating immune cell profiles and their change after neoadjuvant chemotherapy predict response and prognosis of breast cancer », *Breast Cancer Res. BCR*, vol. 16, n° 6, p. 488, nov. 2014, doi: 10.1186/s13058-014-0488-5.
- [239] M. Miyashita *et al.*, « Prognostic significance of tumor-infiltrating CD8+ and FOXP3+ lymphocytes in residual tumors and alterations in these parameters after neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study », *Breast Cancer Res.*, vol. 17, n° 1, p. 124, sept. 2015, doi: 10.1186/s13058-015-0632-x.
- [240] L. Juquel, « Intérêt du Ki67 dans les tumeurs carcinoïdes typiques et atypiques en pathologie pulmonaire », 2020.
- [241] « Triple-Negative Breast Cancer | New England Journal of Medicine ». Consulté le: 4 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra1001389>
- [242] S. R. Lakhani, I. O. Ellis, S. Schnitt, P. H. Tan, et M. van de Vijver, *WHO Classification of Tumours of the Breast*. IARC, 2012. Consulté le: 4 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://espace.library.uq.edu.au/view/UQ:8984059>
- [243] L. Yin, J.-J. Duan, X.-W. Bian, et S. Yu, « Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress », *Breast Cancer Res.*, vol. 22, n° 1, p. 61, juin 2020, doi: 10.1186/s13058-020-01296-5.
- [244] H. Lee, M. Lee, J.-H. Seo, G. Gong, et H. J. Lee, « Changes in Tumor-infiltrating Lymphocytes After Neoadjuvant Chemotherapy and Clinical Significance in Triple Negative Breast Cancer », *Anticancer Res.*, vol. 40, n° 4, p. 1883-1890, avr. 2020, doi: 10.21873/anticancer.14142.
- [245] « Article complet : Le rôle des taxanes dans le cancer du sein triple négatif : revue de la littérature ». Consulté le: 4 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/DDDT.S86105>
- [246] « Randomized phase II study of sunitinib versus standard of care for patients with previously treated advanced triple-negative breast cancer - ScienceDirect ». Consulté le: 4 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960977613002026>
- [247] C. Liedtke *et al.*, « Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients With Triple-Negative Breast Cancer », *J. Clin. Oncol.*, mars 2008, doi: 10.1200/JCO.2007.14.4147.
- [248] « Molecular Pathways: Human Leukocyte Antigen G (HLA-G) | Clinical Cancer Research | American Association for Cancer Research ». Consulté le: 4 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/19/20/5564/78148/Molecular-Pathways-Human-Leukocyte-Antigen-G-HLA-G>
- [249] « Identification of Prognosis-Relevant Subgroups in Patients with Chemoresistant Triple-Negative Breast Cancer | Clinical Cancer Research | American Association for Cancer Research ». Consulté le: 4 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/19/10/2723/77733/Identification-of-Prognosis-Relevant-Subgroups-in>
- [250] D. Hanahan et L. M. Coussens, « Accessories to the Crime: Functions of Cells Recruited to the Tumor Microenvironment », *Cancer Cell*, vol. 21, n° 3, p. 309-322, mars 2012, doi: 10.1016/j.ccr.2012.02.022.
- [251] « Microenvironnement immunitaire tumoral et réponse à la chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein à un stade précoce avec récepteur hormonal/HER2+ - ScienceDirect ». Consulté le:

- 4 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1526820922000714>
- [252] « Le phénotype immunitaire du microenvironnement tumoral prédit la réponse au bévacizumab dans le traitement néoadjuvant du cancer du sein ER-positif - Lippe Gythfeldt - 2020 - International Journal of Cancer - Wiley Online Library ». Consulté le: 4 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.33108>
- [253] « Evaluation of PD-L1 and tumor infiltrating lymphocytes in paired pretreatment biopsies and post neoadjuvant chemotherapy surgical specimens of breast carcinoma | Scientific Reports ». Consulté le: 4 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur:
<https://www.nature.com/articles/s41598-021-00944-w>
- [254] « Human induced pluripotent stem cell-derived MGE cell grafting after status epilepticus attenuates chronic epilepsy and comorbidities via synaptic integration | PNAS ». Consulté le: 4 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur:
<https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.1814185115>
- [255] « The clinical role of the TME in solid cancer | British Journal of Cancer ». Consulté le: 4 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41416-018-0327-z>
- [256] N. M. Badr, F. Berditchevski, et A. M. Shaaban, « The Immune Microenvironment in Breast Carcinoma: Predictive and Prognostic Role in the Neoadjuvant Setting », *Pathobiology*, vol. 87, n° 2, p. 61-74, nov. 2019, doi: 10.1159/000504055.
- [257] « European Urology | Journal | ScienceDirect.com by Elsevier ». Consulté le: 4 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/journal/european-urology>
- [258] C. Pinar *et al.*, « Residual cancer burden index and tumor-infiltrating lymphocyte subtypes in triple-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 179, n° 1, p. 11-23, janv. 2020, doi: 10.1007/s10549-019-05437-z.
- [259] J. S. Lee, S. E. Yost, et Y. Yuan, « Neoadjuvant Treatment for Triple Negative Breast Cancer: Recent Progresses and Challenges », *Cancers*, vol. 12, n° 6, Art. n° 6, juin 2020, doi: 10.3390/cancers12061404.
- [260] « Intégration des lymphocytes infiltrant la tumeur, du ligand de mort cellulaire programmée-1, du CD8 et du FOXP3 dans les modèles pronostiques du cancer du sein triple négatif : analyse de 244 patientes de stade I à III traitées par thérapie standard - ScienceDirect ». Consulté le: 4 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S095980492030280X>
- [261] Y.-G. Bai *et al.*, « Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocyte subtypes in residual tumors of patients with triple-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy », *Chin. Med. J. (Engl.)*, vol. 133, n° 05, p. 552-560, mars 2020, doi: 10.1097/CM9.0000000000000656.
- [262] « Tumor-infiltrating immune cell profiles and their change after neoadjuvant chemotherapy predict response and prognosis of breast cancer | Breast Cancer Research ». Consulté le: 4 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13058-014-0488-5>
- [263] « Interaction between Molecular Subtypes and Stromal Immune Infiltration before and after Treatment in Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy | Clinical Cancer Research | American Association for Cancer Research ». Consulté le: 4 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/25/22/6731/82016/Interaction-between-Molecular-Subtypes-and-Stromal>
- [264] « Biomarqueurs dans le cancer du sein triple négatif : état des connaissances et perspectives d'avenir ». Consulté le: 4 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur:
<https://www.mdpi.com/1422-0067/21/13/4579>

- [265] « Predictive Biomarkers of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: Current and Future Perspectives for Precision Medicine ». Consulté le: 4 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/16/3876>
- [266] « Caractéristiques des carcinomes mammaires triple-négatifs dans l'Ouest-algérien ». Consulté le: 27 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/257788278_Caracteristiques_des_carcinomes_mammaires_triple-negatifs_dans_l'Ouest-algerien
- [267] « 8c09805e-e9d8-5493-daa8-5d49fe9c3942.pdf ». Consulté le: 27 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.senologie.com/Mediatheque/AbstractPDF/Marseille-2019/8c09805e-e9d8-5493-daa8-5d49fe9c3942/>
- [268] S. Darouich, « 1-Unité de Foetopathologie, Hôpital Universitaire Habib Bougatfa, Bizerte, Tunisie / Faculté de médecine de Tunis 2-Service d'immuno-histo-cytologie, Institut Salah Azaiez Tunis / Faculté de médecine Tunis El Manar 3-Service de Chirurgie Carcinologique, Institut Salah Azaiz / Faculté de médecine Tunis El Manar », *Tunis. Med.*, vol. 95, 2017.
- [269] o Al Jarroudi, n Abda, S. Brahmi, et S. Afqir, « Triple Negative Breast Cancer at the University Hospital Mohammed VI – Oujda », *Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP*, vol. 18, n° 1, p. 195-200, janv. 2017, doi: 10.22034/APJCP.2017.18.1.195.
- [270] M. S. Fayaz *et al.*, « Clinicopathological features and prognosis of triple negative breast cancer in Kuwait: A comparative/perspective analysis », *Rep. Pract. Oncol. Radiother. J. Gt. Cancer Cent. Poznan Pol. Soc. Radiat. Oncol.*, vol. 19, n° 3, p. 173-181, mai 2014, doi: 10.1016/j.rpor.2013.08.007.
- [271] B. Budakoglu *et al.*, « Outcome of 561 non-metastatic triple negative breast cancer patients: multi-center experience from Turkey », *J. BUON Off. J. Balk. Union Oncol.*, vol. 19, n° 4, p. 872-878, 2014.
- [272] J. Qiu *et al.*, « Comparison of Clinicopathological Features and Prognosis in Triple-Negative and Non-Triple Negative Breast Cancer », *J. Cancer*, vol. 7, n° 2, p. 167-173, janv. 2016, doi: 10.7150/jca.10944.
- [273] M. Ghosn *et al.*, « Triple-Negative Breast Cancer in Lebanon: A Case Series », *The Oncologist*, vol. 16, n° 11, p. 1552-1556, nov. 2011, doi: 10.1634/theoncologist.2011-0088.
- [274] H. Gonçalves, M. R. Guerra, J. R. Duarte Cintra, V. A. Fayer, I. V. Brum, et M. T. Bustamante Teixeira, « Survival Study of Triple-Negative and Non-Triple-Negative Breast Cancer in a Brazilian Cohort », *Clin. Med. Insights Oncol.*, vol. 12, p. 1179554918790563, 2018, doi: 10.1177/1179554918790563.
- [275] M.-J. Kim, J. Y. Ro, S.-H. Ahn, H. H. Kim, S.-B. Kim, et G. Gong, « Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer: a comparison with hormone receptor and Her2/neu-overexpressing phenotypes », *Hum. Pathol.*, vol. 37, n° 9, p. 1217-1226, sept. 2006, doi: 10.1016/j.humpath.2006.04.015.
- [276] S. A. M. Urru *et al.*, « Clinical and pathological factors influencing survival in a large cohort of triple-negative breast cancer patients », *BMC Cancer*, vol. 18, n° 1, p. 56, janv. 2018, doi: 10.1186/s12885-017-3969-y.
- [277] M. Pistelli *et al.*, « Prognostic factors in early-stage triple-negative breast cancer: lessons and limits from clinical practice », *Anticancer Res.*, vol. 33, n° 6, p. 2737-2742, juin 2013.
- [278] F. J. A. Gujam, J. J. Going, Z. M. A. Mohammed, C. Orange, J. Edwards, et D. C. McMillan, « Immunohistochemical detection improves the prognostic value of lymphatic and blood vessel invasion in primary ductal breast cancer », *BMC Cancer*, vol. 14, p. 676, sept. 2014, doi: 10.1186/1471-2407-14-676.

- [279] K. J. Ahn, J. Park, et Y. Choi, « Lymphovascular invasion as a negative prognostic factor for triple-negative breast cancer after surgery », *Radiat. Oncol. J.*, vol. 35, n° 4, p. 332-339, déc. 2017, doi: 10.3857/roj.2017.00416.
- [280] K. Pogoda, A. Niwińska, M. Murawska, et T. Pieńkowski, « Analysis of pattern, time and risk factors influencing recurrence in triple-negative breast cancer patients », *Med. Oncol. Northwood Lond. Engl.*, vol. 30, n° 1, p. 388, mars 2013, doi: 10.1007/s12032-012-0388-4.
- [281] M. V. Dieci *et al.*, « Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 25, n° 3, p. 611-618, mars 2014, doi: 10.1093/annonc/mdt556.
- [282] « Prognostic significance of tumor-infiltrating CD8+ and FOXP3+ lymphocytes in residual tumors and alterations in these parameters after neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study - PubMed ». Consulté le: 4 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26341640/>
- [283] S. J. Luen *et al.*, « Prognostic implications of residual disease tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden in triple-negative breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 30, n° 2, p. 236-242, févr. 2019, doi: 10.1093/annonc/mdy547.
- [284] C. Pinard *et al.*, « Residual cancer burden index and tumor-infiltrating lymphocyte subtypes in triple-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 179, n° 1, p. 11-23, janv. 2020, doi: 10.1007/s10549-019-05437-z.
- [285] Y. Wang *et al.*, « Ki67 Index Changes and Tumor-Infiltrating Lymphocyte Levels Impact the Prognosis of Triple-Negative Breast Cancer Patients With Residual Disease After Neoadjuvant Chemotherapy », *Front. Oncol.*, vol. 11, p. 668610, 2021, doi: 10.3389/fonc.2021.668610.
- [286] H. Kuroda *et al.*, « Tumor-infiltrating B cells and T cells correlate with postoperative prognosis in triple-negative carcinoma of the breast », *BMC Cancer*, vol. 21, n° 1, p. 286, mars 2021, doi: 10.1186/s12885-021-08009-x.
- [287] J. L. da Silva *et al.*, « Prognostic Influence of Residual Tumor-Infiltrating Lymphocyte Subtype After Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer », *Front. Oncol.*, vol. 11, p. 636716, 2021, doi: 10.3389/fonc.2021.636716.
- [288] M. Lejeune *et al.*, « Prognostic Implications of the Residual Tumor Microenvironment after Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer Patients without Pathological Complete Response », *Cancers*, vol. 15, n° 3, p. 597, janv. 2023, doi: 10.3390/cancers15030597.
- [289] L. M. Coussens et J. W. Pollard, « Leukocytes in Mammary Development and Cancer », *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, vol. 3, n° 3, p. a003285, janv. 2011, doi: 10.1101/cshperspect.a003285.
- [290] J. L. da Silva *et al.*, « Prognostic Influence of Residual Tumor-Infiltrating Lymphocyte Subtype After Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer », *Front. Oncol.*, vol. 11, nov. 2021, doi: 10.3389/fonc.2021.636716.
- [291] « Residual cancer burden index and tumor-infiltrating lymphocyte subtypes in triple-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy | Breast Cancer Research and Treatment ». Consulté le: 4 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-019-05437-z>
- [292] C. Gu-Trantien *et al.*, « CD4⁺ follicular helper T cell infiltration predicts breast cancer survival », *J. Clin. Invest.*, vol. 123, n° 7, p. 2873-2892, juill. 2013, doi: 10.1172/JCI67428.
- [293] K.-R. Lin *et al.*, « Circulating CD8⁺ T-cell repertoires reveal the biological characteristics of tumors and clinical responses to chemotherapy in breast cancer patients », *Cancer Immunol. Immunother.*, vol. 67, n° 11, p. 1743-1752, nov. 2018, doi: 10.1007/s00262-018-2213-1.

- [294] H. Matsumoto *et al.*, « Increased CD4 and CD8-positive T cell infiltrate signifies good prognosis in a subset of triple-negative breast cancer », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 156, n° 2, p. 237-247, avr. 2016, doi: 10.1007/s10549-016-3743-x.
- [295] « Prognostic significance of tumor-infiltrating CD8+ and FOXP3+ lymphocytes in residual tumors and alterations in these parameters after neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study | Breast Cancer Research ». Consulté le: 4 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13058-015-0632-x>
- [296] « Residual proliferative cancer burden to predict long-term outcome following neoadjuvant chemotherapy », *Ann. Oncol.*, vol. 26, n° 1, p. 75-80, janv. 2015, doi: 10.1093/annonc/mdu508.
- [297] « Prognostic implications of residual disease tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden in triple-negative breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy - ScienceDirect ». Consulté le: 4 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419310427>
- [298] « Prediction of survival after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer by evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden | BMC Cancer ». Consulté le: 4 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12885-017-3927-8>
- [299] « The prognostic importance of triple negative breast carcinoma », *The Breast*, vol. 17, n° 4, p. 341-346, août 2008, doi: 10.1016/j.breast.2007.11.031.
- [300] F. Marginean, E. A. Rakha, B. C. Ho, I. O. Ellis, et A. H. Lee, « Histological features of medullary carcinoma and prognosis in triple-negative basal-like carcinomas of the breast », *Mod. Pathol.*, vol. 23, n° 10, p. 1357-1363, oct. 2010, doi: 10.1038/modpathol.2010.123.
- [301] « Association between CD8+ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12 439 patients », *Ann. Oncol.*, vol. 25, n° 8, p. 1536-1543, août 2014, doi: 10.1093/annonc/mdu191.
- [302] S. M. A. Mahmoud *et al.*, « Tumor-Infiltrating CD8+ Lymphocytes Predict Clinical Outcome in Breast Cancer », *J. Clin. Oncol.*, mai 2011, doi: 10.1200/JCO.2010.30.5037.
- [303] « Le rôle pronostique des lymphocytes T CD4 et CD8 infiltrant la tumeur dans le cancer du sein | Recherche anticancéreuse ». Consulté le: 4 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://ar.iijournals.org/content/29/7/2445.short>
- [304] A. H. Macchetti, H. R. C. Marana, J. S. Silva, J. M. de Andrade, A. Ribeiro-Silva, et S. Bighetti, « Tumor-infiltrating CD4+ T lymphocytes in early breast cancer reflect lymph node involvement », *Clinics*, vol. 61, p. 203-208, juin 2006, doi: 10.1590/S1807-59322006000300004.
- [305] E. M. Janssen, E. E. Lemmens, T. Wolfe, U. Christen, M. G. von Herrath, et S. P. Schoenberger, « CD4+ T cells are required for secondary expansion and memory in CD8+ T lymphocytes », *Nature*, vol. 421, n° 6925, p. 852-856, févr. 2003, doi: 10.1038/nature01441.
- [306] T. Jamiyan *et al.*, « Prognostic impact of a tumor-infiltrating lymphocyte subtype in triple negative cancer of the breast », *Breast Cancer*, vol. 27, n° 5, p. 880-892, sept. 2020, doi: 10.1007/s12282-020-01084-1.
- [307] « Les lymphocytes infiltrant la tumeur CD20+ ont un phénotype mémoire CD27- atypique et, associés aux cellules T CD8+, favorisent un pronostic favorable dans le cancer de l'ovaire | Recherche clinique sur le cancer | Association américaine pour la recherche sur le cancer ». Consulté le: 4 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/18/12/3281/178558/CD20-Tumor-Infiltrating-Lymphocytes-Have-an>
- [308] « Garnelo : Interaction entre les protéines infiltrant la tumeur... - Google Scholar ». Consulté le: 4 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?&title=Interaction%20between%20tumour-infiltrating%20B%20cells%20and%20T%20cells%20controls%20the%20progression%20of%20hepato-cellular%20carcinoma&journal=Gut.&doi=10.1136%2Fgutjnl-2015-

- 310814&volume=66&issue=2&pages=342-351&publication_year=2017&author=Garnelo%2CM&author=Tan%2CA&author=Her%2CZ&author=Yeong%2CJ&author=Lim%2CCJ&author=Chen%2CJ&author=Lim%2CKH&author=Weber%2CA&author=Chow%2CP&author=Chung%2CA
- [309] « Shi : Les cellules B CD20+ infiltrant les marges présentent une... - Google Scholar ». Consulté le: 4 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?&title=Margin-infiltrating%20CD20%28%2B%29%20B%20cells%20display%20an%20atypical%20memory%20phenotype%20and%20correlate%20with%20favorable%20prognosis%20in%20hepatocellular%20carcinoma&journal=Clin%20Cancer%20Res&doi=10.1158%2F1078-0432.CCR-12-3497&volume=19&issue=21&pages=5994-6005&publication_year=2013&author=Shi%2CJY&author=Gao%2CQ&author=Wang%2CZC&author=Zhou%2CJ&author=Wang%2CXY&author=Min%2CZH&author=Shi%2CYH&author=Shi%2CGM&author=Ding%2CZB&author=Ke%2CAW
- [310] « Edin : L'importance pronostique des lymphocytes B CD20+... - Google Scholar ». Consulté le: 4 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?&title=The%20prognostic%20importance%20of%20CD20%28%2B%29%20B%20lymphocytes%20in%20colorectal%20Cancer%20and%20the%20relation%20to%20other%20immune%20cell%20subsets&journal=Sci%20Rep&doi=10.1038%2Fs41598-019-56441-8&volume=9&issue=1&pages=19997-19998&publication_year=2019&author=Edin%2CS&author=Kaprio%2CT&author=Hagstrom%2CJ&author=Larsson%2CJ&author=Mustonen%2CH&author=Bockelman%2CC&author=Strigard%2CK&author=Gunnarsson%2CU&author=Haglund%2CC&author=Palmqvist%2CR
- [311] « Sautès-Fridman : structures lymphoïdes tertiaires dans... - Google Scholar ». Consulté le: 4 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?&title=Tertiary%20lymphoid%20structures%20in%20cancers%20A%20prognostic%20value%2C%20regulation%2C%20and%20manipulation%20for%20therapeutic%20intervention&journal=Front%20Immunol&doi=10.3389%2Ffimmu.2016.00407&volume=7&publication_year=2016&author=Sautes-Fridman%2CC&author=Lawand%2CM&author=Giraldo%2CNA&author=Kaplon%2CH&author=Germain%2CC&author=Fridman%2CWH&author=Dieu-Nosjean%2CCM
- [312] H. Kuroda *et al.*, « Tumor-infiltrating B cells and T cells correlate with postoperative prognosis in triple-negative carcinoma of the breast », *BMC Cancer*, vol. 21, n° 1, p. 286, déc. 2021, doi: 10.1186/s12885-021-08009-x.
- [313] « Mahmoud : Les macrophages infiltrant les tumeurs et les symptômes cliniques... - Google Scholar ». Consulté le: 10 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?doi=10.1136%2Fjclinpath-2011-200355&pmid=22049225
- [314] « Bense : importance des cellules immunitaires infiltrant les tumeurs... - Google Scholar ». Consulté le: 10 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?doi=10.1093%2Fjncli%2Fdjw192
- [315] « Gottfried : Expression de CD68 dans les types de cellules non myéloïdes - Google Scholar ». Consulté le: 10 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?doi=10.1111%2Fj.1365-3083.2008.02091.x&pmid=18405323
- [316] « Mahmoud : Les macrophages infiltrant les tumeurs et les symptômes cliniques... - Google Scholar ». Consulté le: 10 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur:

- https://scholar.google.com/scholar_lookup?doi=10.1136%2Fjclinpath-2011-200355&pmid=22049225
- [317] « Tiainen : Un grand nombre de macrophages, en particulier... - Google Scholar ». Consulté le: 10 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?doi=10.1111%2Fhis.12607&pmid=25387851
- [318] « Gwak : Valeur pronostique des macrophages associés aux tumeurs... - Google Scholar ». Consulté le: 10 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?doi=10.1371%2Fjournal.pone.0125728
- [319] « Mohammed : La relation entre les composants de... - Google Scholar ». Consulté le: 10 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?doi=10.1038%2Fbjc.2012.347&pmid=22878371
- [320] « Ruffell : Macrophages et résistance thérapeutique dans le cancer - Google Scholar ». Consulté le: 10 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?doi=10.1016%2Fj.ccell.2015.02.015&pmid=25858805
- [321] « Gottfried : Expression de CD68 dans les types de cellules non myéloïdes - Google Scholar ». Consulté le: 10 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?doi=10.1111%2Fj.1365-3083.2008.02091.x&pmid=18405323
- [322] « Zhang : Importance pronostique des facteurs de risque associés aux tumeurs... - Google Scholar ». Consulté le: 10 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?doi=10.1371%2Fjournal.pone.0050946&pmid=23284651
- [323] « Ambarus : Validation systématique de caractéristiques phénotypiques spécifiques... - Google Scholar ». Consulté le: 10 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?doi=10.1016%2Fj.jim.2011.10.013&pmid=22075274
- [324] W. Zhang *et al.*, « Tumor-associated macrophages correlate with phenomenon of epithelial-mesenchymal transition and contribute to poor prognosis in triple-negative breast cancer patients », *J. Surg. Res.*, vol. 222, p. 93-101, févr. 2018, doi: 10.1016/j.jss.2017.09.035.
- [325] « Un nombre élevé de macrophages, en particulier de type M2 (CD163-positif), est corrélé à l'accumulation d'acide hyaluronique et à un pronostic défavorable dans le cancer du sein - Tiainen - 2015 - Histopathologie - Bibliothèque en ligne Wiley ». Consulté le: 10 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/his.12607>
- [326] « Influence of Fixation, Antibody Clones, and Signal Amplification on Steroid Receptor Analysis - Biospecimen Research Database ». Consulté le: 22 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://brd.nci.nih.gov/brd/paper/the-breast-journal/1998/influence-of-fixation-antibody-clones-and-signal-amplification/10345>
- [327] « Influence of Fixation, Antibody Clones, and Signal Amplification on Steroid Receptor Analysis - Biospecimen Research Database ». Consulté le: 22 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://brd.nci.nih.gov/brd/paper/the-breast-journal/1998/influence-of-fixation-antibody-clones-and-signal-amplification/10345>
- [328] E. Masson, « Recommandations pour l'évaluation immunohistochimique des récepteurs hormonaux sur coupes en paraffine dans les carcinomes mammaires Mise à jour 1999 », EM-Consulte. Consulté le: 22 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/88258>
- [329] J. Wakins *et al.*, « Enhancement of immunostaining », *Histopathology*, vol. 17, n° 2, p. 185, août 1990, doi: 10.1111/j.1365-2559.1990.tb00700.x.

- [330] W. Cao, M. Hashibe, J. Y. Rao, H. Morgenstern, et Z. F. Zhang, « Comparison of methods for DNA extraction from paraffin-embedded tissues and buccal cells », *Cancer Detect. Prev.*, vol. 27, n° 5, p. 397-404, 2003, doi: 10.1016/s0361-090x(03)00103-x.

10 - ANNEXES

Annexe 1 La classification TNM clinique du cancer du sein (Source : *American Joint Committee on Cancer – Breast Cancer Staging System*)

Catégorie T	Critères cliniques et/ou pathologiques
TX	La taille de la tumeur ne peut être évaluée
T0	Absence de tumeur primaire
Tis (CCIS)	Carcinome canalaire <i>in situ</i> (Le carcinome lobulaire <i>in situ</i> est considéré comme une lésion bénigne et a été retiré de la 8 ^{ème} édition de la classification TNM)
Tis (Paget)	Maladie de Paget non associée à un carcinome infiltrant ou <i>in situ</i>
T1	Tumeur ≤ 20mm dans la plus grande dimension
T1mi	Tumeur ≤ 1mm dans la plus grande dimension
T1a	Tumeur > 1mm mais ≤ 5mm dans la plus grande dimension
T1b	Tumeur > 5mm mais ≤ 10mm dans la plus grande dimension
T1c	Tumeur > 10mm mais ≤ 20mm dans la plus grande dimension
T2	Tumeur > 20mm mais ≤ 50mm dans la plus grande dimension
T3	Tumeur > 50mm dans la plus grande dimension
T4	Tumeur de toute taille avec extension à la paroi thoracique et/ou la peau
T4a	Extension à la paroi thoracique
T4b	Œdème ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation
T4c	situés sur la peau du même sein
T4d	T4a et T4b Cancer du sein inflammatoire
Catégorie N	Critères cliniques
cNX	Les ganglions lymphatiques ne peuvent être évalués
cN0	Absence d'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux
cN1	Envahissement des ganglions lymphatiques axillaires homolatéraux de niveau I et/ou II
cN1mi	Micrométastases (environ 200 cellules, entre 0.2 et 2.0 mm)
cN2	Envahissement des ganglions lymphatiques axillaires homolatéraux de niveau I et/ou II, qui sont cliniquement fixés
cN2a	OU des ganglions mammaires internes en absence d'envahissement des ganglions axillaires Envahissement des ganglions lymphatiques axillaires homolatéraux de niveau I et/ou II, fixés ensemble ou à d'autres structures
cN2b	Envahissement des ganglions mammaires internes en absence d'envahissement des ganglions axillaires
cN3	Envahissement des ganglions sous-claviculaires homolatéraux (axillaires niveau III) avec ou sans envahissement des ganglions axillaires de niveau I et II
cN3a	OU des ganglions mammaires internes homolatéraux + ganglions axillaires de niveau I et/ou II
cN3b	OU des ganglions sus-claviculaires homolatéraux avec ou sans envahissement des ganglions mammaires internes ou axillaires Envahissement des ganglions sous-claviculaires homolatéraux
cN3c	Envahissement des ganglions mammaires internes et axillaires homolatéraux Envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
Catégorie M	Critères
M0	Absence de métastases à distance (évaluation clinique ou radiologique)
cM1	Métastases à distance, détectées à l'aide d'un examen clinique ou radiologique
pM1	Métastases à distances, prouvées histologiquement

Annexe 2 : Classification histologique de l'OMS 2019

WHO classification of epithelial tumours of the breast

Benign epithelial proliferations and precursors

Usual ductal hyperplasia
Columnar cell lesions, including flat epithelial atypia
Atypical ductal hyperplasia

Adenosis and benign sclerosing lesions

Sclerosing adenosis
8401/0 Apocrine adenoma
Microglandular adenosis
Radial scar / complex sclerosing lesion

Adenomas

8211/0 Tubular adenoma NOS
8204/0 Lactating adenoma
8503/0 Duct adenoma NOS

Epithelial-myoepithelial tumours

8940/0 Pleomorphic adenoma
8983/0 Adenomyoepithelioma NOS
8983/3 Adenomyoepithelioma with carcinoma
8562/3 Epithelial-myoepithelial carcinoma

Papillary neoplasms

8503/0 Intraductal papilloma
8503/2 Ductal carcinoma in situ, papillary
8504/2 Encapsulated papillary carcinoma
8504/3 Encapsulated papillary carcinoma with invasion
8509/2 Solid papillary carcinoma in situ
8509/3 Solid papillary carcinoma with invasion
8503/3 Intraductal papillary adenocarcinoma with invasion

Non-invasive lobular neoplasia

Atypical lobular hyperplasia
8520/2 Lobular carcinoma in situ NOS
Classic lobular carcinoma in situ
Florid lobular carcinoma in situ
8519/2 Lobular carcinoma in situ, pleomorphic

Ductal carcinoma in situ (DCIS)

8500/2 Intraductal carcinoma, non-infiltrating, NOS
DCIS of low nuclear grade
DCIS of intermediate nuclear grade
DCIS of high nuclear grade

Invasive breast carcinoma

8500/3 Infiltrating duct carcinoma NOS
8290/3 Oncocytic carcinoma
8314/3 Lipid-rich carcinoma
8315/3 Glycogen-rich carcinoma
8410/3 Sebaceous carcinoma
8520/3 Lobular carcinoma NOS
8211/3 Tubular carcinoma
8201/3 Cribriform carcinoma NOS
8480/3 Mucinous adenocarcinoma
8470/3 Mucinous cystadenocarcinoma NOS
8507/3 Invasive micropapillary carcinoma of breast
8401/3 Apocrine adenocarcinoma
8575/3 Metaplastic carcinoma NOS

Rare and salivary gland-type tumours

8550/3 Acinar cell carcinoma
8200/3 Adenoid cystic carcinoma
Classic adenoid cystic carcinoma
Solid-basaloid adenoid cystic carcinoma
Adenoid cystic carcinoma with high-grade transformation
8502/3 Secretory carcinoma
8430/3 Mucoepidermoid carcinoma
8525/3 Polymorphous adenocarcinoma
8509/3 Tall cell carcinoma with reversed polarity

Neuroendocrine neoplasms

8240/3 Neuroendocrine tumour NOS
8240/3 Neuroendocrine tumour, grade 1
8249/3 Neuroendocrine tumour, grade 2
8246/3 Neuroendocrine carcinoma NOS
8041/3 Neuroendocrine carcinoma, small cell
8013/3 Neuroendocrine carcinoma, large cell

Annexe 3 : Classification pTNM des cancers du sein (AJCC, 8^{ème} édition 2017)

T0 Pas de tumeur primitive

Tis (DCIS) Carcinome *in situ* de type canalaire (Tis DCIS)

Tis (Paget) Maladie de Paget du mamelon sans lésion invasive associée ni DCIS ailleurs

T1 Tumeur ≤ 20 mm

T1mi : lésion micro-invasive ≤ 1 mm

T1a : 1 mm < Tumeur ≤ 5 mm (arrondir à 2 mm les tailles entre 1.0 et 1.9 mm)

T1b : 5 mm < Tumeur ≤ 10 mm

T1c : 10 mm < Tumeur ≤ 20 mm

T2 20 mm < Tumeur ≤ 50 mm

T3 Tumeur > 50 mm

T4 Tumeur (quelle que soit la taille) avec atteinte directe **(a)** de la paroi thoracique (l'atteinte du muscle pectoral seule n'est pas considérée comme une atteinte pariétale), **(b)** de la peau (ulcération, nodules satellites homolatéraux, œdème et peau d'orange), **(c)** ou aux deux, ou **(d)** carcinome de type inflammatoire

Note : définition d'un carcinome inflammatoire : définition basée sur une peau d'orange (érythème et œdème de la peau) intéressant au moins un tiers de la surface cutanée mammaire. La présence d'emboles ou une lésion de grande taille ne sont pas suffisants pour le définir mais peuvent s'y rencontrer.

pN0 Absence de métastase ganglionnaire régionale détectée en histologie standard (y compris un amas de cellules tumorales de moins de 0,2 mm).

Un suffixe «i+» indique la présence de cellules détectées en HE ou en immunohistochimie et dont la taille globale est de moins de 0,2 mm et de moins de 200 cellules.

Un suffixe «mol+» indique la détection de cellules tumorales par des techniques de biologie moléculaire

pN1mi Micrométastase (entre 0,2 mm et/ou plus de 200 cellules **ET** < à 2,0 mm)

pN1a Atteinte de 1 à 3 ganglions axillaires (dont au moins une métastase > 2 mm)

pN1b Atteinte de la chaîne mammaire interne

pN1c pN1a et pN1b

pN2a Atteinte de 4 à 9 ganglions axillaires (dont au moins une métastase > 2 mm)

pN2b Atteinte de la chaîne mammaire interne (avec ou sans confirmation microscopique) avec une absence d'atteinte axillaire

pN3a Atteinte d'au moins 10 ganglions axillaires (dont au moins une métastase > 2 mm)

pN3b pN1a ou pN2a en présence d'une atteinte clinique de la chaîne mammaire interne
ou pN2a et pN1b

pN3c Atteinte du groupe sus claviculaire homolatéral

Note 1 : (sn) ajout pour qualifier qu'il s'agit de ganglions sentinelles ; si plus de 6 ganglions sentinelles ou non examinés ne plus mettre (sn)

Note 2 : y préfixe pour l'évaluation post thérapeutique néo-adjuvante

M0 Absence de métastase à distance

M1 Métastase à distance

R0 Absence de reliquat tumoral

R1 Présence d'un reliquat tumoral de découverte microscopique

R2 Présence d'un reliquat tumoral macroscopique

Annexe 4 : les différentes étapes de la technique microscopique

Les différents prélèvements reçus au service passent par une série de préparation :

– Obtention des coupes

- **Fixation**

La fixation a pour but de s'opposer à la déshydratation prématurée des cellules et surtout à la putréfaction des tissus.

On utilise au service la solution de formol dilué à 10 %, car il permet une bonne étude immunohistochimique et de biologie moléculaire.

- **Déshydratation**

L'échantillon tissulaire est fixé, puis progressivement déshydraté par passages successifs dans des solutions alcooliques de plus en plus concentrées jusqu'à ce que toute l'eau (des tissus et du milieu de fixation) ait été soustraite et que l'échantillon soit totalement imprégné d'alcool absolu. L'alcool est ensuite remplacé par un solvant organique dans lequel peuvent se dissoudre à la fois l'alcool et la paraffine (la paraffine n'est pas soluble dans l'alcool).

L'échantillon est alors immergé dans de la paraffine chauffée à une température dépassant juste son point de fusion, puisque celle-ci est solide à température ambiante.

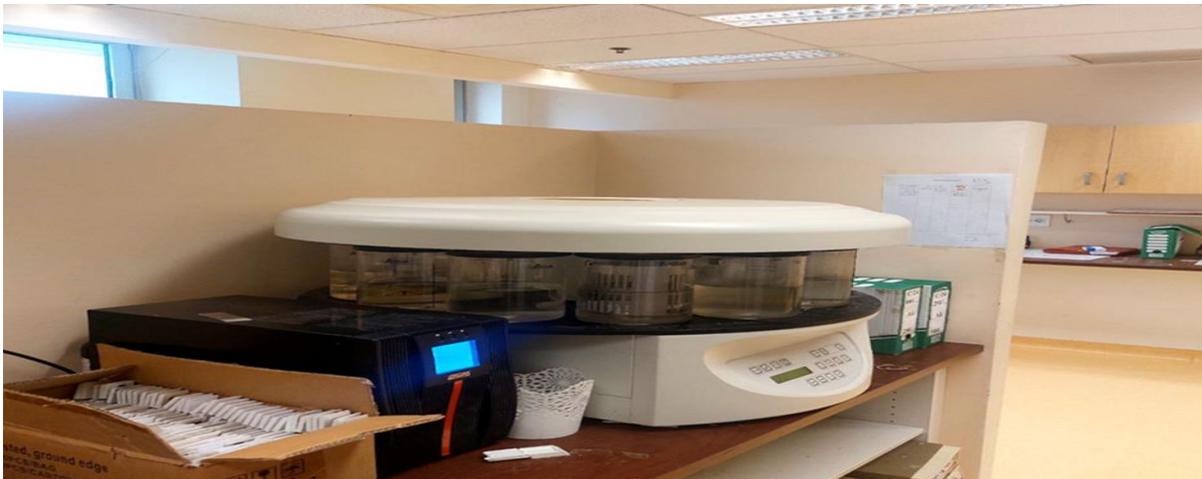


Figure : 39. Étape déshydratation

(Photos du service d'anatomie pathologique HMRU Constantine)

- **Montage des lames**

Le montage des lames consiste à les protéger définitivement par une lamelle de verre collée à l'aide d'un produit synthétique transparent qui se polymérise à l'air, appelé EUKIT.

- **Inclusion**

Une fois l'échantillon bien imprégné, on le laisse refroidir dans un moule rempli de paraffine qui se solidifie.



Figure : 40. Inclusion en paraffine chauffée
(Photos du service d'anatomie pathologique HMRU Constantine)

- **Réalisation de coupes**

En se refroidissant, le fragment, imbibé de paraffine, se trouve inclus dans un bloc solide à partir duquel, grâce à un microtome comportant un rasoir, des coupes de 5 microns d'épaisseur sont obtenues.



Figure : 42. Confection de coupes



Figure : 41. Microtome

- **La coloration des coupes par Hématéine-Eosine (HE)**
 - Colorer par l'hématéine pendant 5 à 7 min (teintant les noyaux en bleu ou en noir) ;
 - Rincer à l'eau courante puis à l'eau distillée ;
 - Colorer dans une solution d'éosine à 1 % pendant 2 min (teintant le cytoplasme en rose)
 - Rincer rapidement à l'eau courante et déshydrater dans l'alcool à 100°
 - Passer rapidement dans les alcools (Méthanol — Ethanol) pour éclaircissement.



Figure : 43. coloration des lames

(Photos du service d'anatomie pathologique HMRU Constantine)

Annexe 5 : Les différentes étapes de la technique immunohistochimie

Notre étude immunohistochimique a été réalisée avec les anticorps suivants :

1. – **CD4** pré dilué, marquage membranaire, Clone=3 B12 (7 ml) Fournisseur=Leica
2. – **CD8** Pré dilué, marquage=Membranaire clone= 4B11 (7 ml) Fournisseur=Leica
3. – **CD3** Prédilué, marquage membranaire, Clone=LN10 (7 ml) Fournisseur=Leica
4. – **CD20** Prédilué, marquage membranaire, Clone=L26 (7 ml) Fournisseur=Leica
5. – **CD68** pré dilué, marquage membranaire, Clone=514 H12 (7 ml) Fournisseur Leica
6. - Coloration immunohistochimique par la machine **LEICA BONDE MAX**

Règles techniques**a. Choix de l'échantillon pour la technique immunohistochimique**

En règle générale, un seul bloc de paraffine est suffisant pour réaliser la technique immunohistochimique. L'échantillon utilisé doit être représentatif de la tumeur résiduelle et de ses diverses composantes. Il est idéalement accompagné de follicules lymphoïdes tertiaires (réactionnels) pour servir de témoin interne.

b. Fixation :

– Imprégnations en paraffine

Le type du fixateur utilisé, le délai et la durée de fixation sont particulièrement importants pour l'étude immunohistochimique [326].

La fixation doit se faire dans un volume de fixateur suffisant correspondant à 10 fois le volume de la pièce opératoire.

Le délai avant la fixation doit être le plus court possible. La tumeur doit être tranchée pour permettre une bonne pénétration du fixateur dans le tissu. Le temps de fixation idéal avec le formol est de 24 heures. L'utilisation d'une durée de fixation standardisée améliore la reproductibilité. Une fixation prolongée augmente la protéolyse ce qui entraîne une perte de l'immunoréactivité, mais elle est sans conséquence sur la production d'un signal immunohistochimique correct lorsque la restauration antigénique est adaptée ; alors qu'une fixation incomplète donne des résultats médiocres et ses effets sur la recherche des tous types

lymphocytaires sont plus délétères que les effets de la sur fixation [327], [328]

Un changement régulier des solutions dans les automates d'imprégnation en paraffine influe favorablement sur la qualité des coupes, la tolérance des tissus aux conditions de restauration antigénique par la chaleur et sur les résultats immunohistochimiques [328].

c. Adhérence des coupes

Les coupes doivent être étalées sur des lames recouvertes d'un adhésif performant (lames silanisées, lames en verre prétraité) et séchées pendant au moins une heure à 56-58 °C et/ou toute la nuit à 37 °C [329].

La finesse des coupes (2-3 microns) favorise une meilleure adhérence [328].

d. Technique manuelle de mise en évidence immuno- histo chimique des différents sous-types lymphocytaires :

• Déparaffinage et réhydratation :

— Le déparaffinage consiste en l'incubation des lames dans une étuve à 37 °C pendant 24 heures, ensuite leur passage dans une batterie contenant du xylène, de l'alcool à concentrations décroissantes et de l'eau distillée permettant d'éliminer le reste de la paraffine, de réhydrater et de bien nettoyer les tissus.

• Démasquage antigénique (Restauration antigénique par la chaleur) :

— Le démasquage antigénique est réalisé en chauffant les lames dans une solution de démasquage (tampon citrate bouillant à pH=6) dans un autocuiseur, un four à micro-onde, un autoclave, une étuve, un bain-marie ou un dispositif de cuisson à la vapeur ; pendant 30 à 40 minutes à 95-99 °C.

L'intérêt de cette étape est de rompre les liaisons moléculaires créées par le fixateur et donc de restaurer les déterminants antigéniques qui ont été masqués par la fixation au formol. Chaque laboratoire doit effectuer un calibrage de son temps de restauration antigénique [328].

- **Blocage des peroxydases endogènes :**

– Les lames sont placées à température ambiante dans une chambre humide. Elles sont par la suite recouvertes pendant 5 minutes de réactifs de blocage de la peroxydase (Solution contenant du peroxyde d'hydrogène H₂O₂) pour bloquer l'activité des peroxydases endogènes présentes dans les cellules et ainsi réduire le bruit de fond.

Les lames sont ensuite rincées à l'eau distillée, puis placées dans un bain contenant du tampon de lavage ; PBS pendant 5 minutes afin d'éliminer l'H₂O₂.

On délimite les zones sur lesquelles nous appliquerons l'anticorps primaire avec un DAKO Pen qui empêche la diffusion des anticorps.

- **Anticorps primaire (Réactif de contrôle négatif) :**

– On applique suffisamment de solutions d'anticorps primaire pour couvrir l'échantillon et on incube pendant 30 minutes dans une chambre humide pour éviter la déshydratation des tissus.

– On égoutte les lames et on les met dans un panier.

– On les fait passer dans 2 bains de lavage PBS pendant 5 minutes chacun.

- **Anticorps secondaire (Réactif de visualisation) :**

– On applique l'anticorps secondaire (anticorps biotinylé) et on laisse incuber pendant 30 minutes à température ambiante.

– On couvre les lames par un plateau pour qu'elles ne sèchent pas.

– On égoutte les lames et on les met dans un panier pour les rincer dans 2 bains du PBS.

- **Systèmes révélateurs (Solution de substrat chromogène DAB) :**

Les systèmes révélateurs (principalement systèmes avidine-biotine ou streptavidine-biotine), les marqueurs enzymatiques (peroxydase de raifort et plus rarement phosphatase alcaline), et les chromogènes (pour la peroxydase, diaminobenzidine ou amino-ethyl-carbazole) qui sont couramment utilisés permettent d'obtenir de bons résultats.

L'avantage de la diaminobenzidine est de produire des marquages s'altérant peu au stockage.

– On applique une solution de substrat chromogène de la peroxydase DAB (Tétrahydrochlorure de 3,3-diaminobenzidine,) pendant 10 minutes.

Le DAB est le substrat chromogénique pour la peroxydase, qui marque en brun le site d'interaction

antigène-anticorps.

– On rince à l'eau distillée et on égoutte les lames.

- **Contre coloration :**

La contre-coloration doit être minime, suffisante pour visualiser tous les noyaux et pas trop forte pour ne pas empêcher l'appréciation de marquages faibles [329].

Elle est réalisée à l'hématoxyline de Mayer pendant 1 à 5 minutes qui colore intensément les noyaux en bleu violacé, mais aussi les cytoplasmes et les tissus de soutien de façon moins intense.

– On rince les lames à l'eau distillée puis on le fait passer dans un bain d'alcool puis de xylène

Pour la décoloration des cytoplasmes et des tissus conjonctifs.

- **Montage des lames :**

Le montage lames-lamelles est réalisé de la même façon que celle préalablement décrite dans l'étude histologique

e. Technique immunohistochimie automatisée :

Les automates ne produisent pas forcément des résultats supérieurs à la technique manuelle, mais peuvent améliorer la reproductibilité interne.

Pour certains anticorps primaires ont été décrits des effets délétères dus à certains additifs rentrant dans la composition des tampons utilisés dans les automates [330].

Dans notre étude, une partie des tests a été réalisée par l'automate BOND MAX (LAEICA)



Figure 78: Automate BOND MAX (LEICA)



Figure 79. Technique immunohistochimique (manuelle)

Annexe 6 : La fiche d'exploitation

FICHE D'EXPLOITATION

Nom prénom	Age	Traitement néo-adjuvant	Numéro du compte rendu anapath	Date de récidence	Date de décès	Service CHUC-HMRUC

IHC	CD3 (x400)				Moyenne (M)	CD4 (x400)				(M)	CD8 (x400)				(M)	CD20 (x400)				(M)	CD68 (x400)				(M)

LES CARACTERISTIQUES CLINICOPATHOLOGIQUES																
AGE	< 35 ans					>35 ans										
statut menstruel	Pré -ménopause					Poste -ménopause										
taille clinique CT	CT1			CT2			3 CT			CT4						
adénopathie palpable CN	CN0			CN1			CN2			CN3						
grade SBR sur biopsie initiale	SBR I			SBR II			SBR III									
efficacité de la chimiothérapie néo adjuvante	réponse complète			réponse partielle			Maladie Stable			Maladie Progressive						
grade SBR résiduel	SBR I			SBR II			SBR III									
yT selon la classification yPTNM	yPT1			yPT2			yPT3			yPT4						
yN selon la classification yPTNM	yPN1			yPN2			yPN3			yPN4						
embolie vasculaire	Présence d embolie					Absence d'embolies										

effraction capsulaire	Présence effraction			Absence d'effraction				
	TA		TB		TC		TD	
T selon la classification SATALOFF								
N selon la classification SATALOFF	NA		NB		NC		ND	

11 - RESUMES

Résumé

Introduction

Après une chimiothérapie néoadjuvante (CTNA), la réponse pathologique incomplète des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif peut bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante adaptée. Cependant, il est difficile de sélectionner les patientes dont le pronostic est plus sombre pour une chimiothérapie adjuvante supplémentaire afin de maximiser les avantages. Notre étude visait à déterminer si les sous-types de lymphocytes (CD3, CD4, CD8, CD20) les macrophages CD68 infiltrant les tumeurs (TIL) dans les tumeurs résiduelles (RT) sont liés au pronostic du cancer du sein triple négatif (CSTN) après (CNA)

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude bicentrique rétro et prospective portant sur 48 cas de cancer du sein triple négatifs résiduels traité par chimiothérapie néoadjuvante à base d'anthracycline- taxane colligés au laboratoire d'anatomie pathologique du (CHUC et HMRUC) entre janvier 2019 et décembre 2023. Les sous-types de TIL sur les tumeurs résiduelles ont été observés par immunohistochimie à double coloration et comptés avec la valeur médiane de TIL par millimètre carré comme seuil pour définir une densité de TIL élevée ou faible dans chaque sous-type. Les relations entre la densité de TIL de chaque sous-groupe et les caractéristiques clinicopathologiques de la tumeur résiduelle ont été analysées par le test exact de Fisher. La survie sans maladie (SSM) et la survie globale (SG) ont été analysées par la méthode de Kaplan-Meier et les statistiques du log-Rank.

Résultats

La période médiane de suivi était de 25 mois (fourchette de 6 à 69 mois). Il n'y avait pas de corrélation significative entre la densité d'infiltrat des lymphocytes CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺ et les caractéristiques clinicopathologiques sauf pour le CD68⁺ ou on trouve une corrélation significative entre l'infiltrat élevé et les embolies vasculaires et les métastases ganglionnaires ($P=0,029$, $P=0,014$ successivement). Un pronostic significativement meilleur a été observé chez les patients avec CD8⁺/CD20⁺ ratio supérieur à 1 (SSM : $P=0,001$, SG : $P=0,01$). Le reste des anticorps CD3, CD4, CD8, CD20, CD68 (statiquement non significatives)

Conclusion

Nos résultats concordent généralement avec ceux de la littérature ; Les sous-types de TIL dans la tumeur résiduelle sont des biomarqueurs prédictifs potentiel de la survie chez les patientes triples négatifs après chimiothérapie néoadjuvante

Mots clés

Cancer du sein triple négatif, les tumeurs résiduelles, TILs (les lymphocytes infiltrants la tumeur), survie globale (SG), survie sans récurrence (SSR)

Abstract

Introduction

After neoadjuvant chemotherapy (NAC), non-pathologic complete response in breast cancer patients can benefit from tailored adjuvant chemotherapy. However, it is challenging to select patients with poorer prognosis for additional adjuvant chemotherapy to maximize benefits. Our study aimed to determine whether tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) subtypes (CD3, CD4, CD8, CD20, CD68) in residual tumors (RT) are related to the prognosis of triple-negative breast cancer (TNBC) after (NAC)

Materials and methods

This is a retrospective, bicentric study of 48 cases of residual triple-negative breast cancer treated with anthracycline-taxane-based neoadjuvant chemotherapy collected at the pathology laboratory of the (CHUC and HMRUC) between January 2019 and December 2023. TIL subtypes on residual tumors were observed by double-stained immunohistochemistry and counted with the median value of TIL per square millimeter as a threshold to define high or low TIL density in each subtype. Fisher's exact test analysed the relationships between TIL density of each subgroup and clinicopathological characteristics of residual tumor. Disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) were analyzed by Kaplan-Meier method and log-rank statistics.

Results

The median follow-up period was 25 months (range 6-69 months). There was no significant correlation between CD4+, CD8+, CD20+ lymphocyte infiltrate density and clinicopathological characteristics except for CD68+ where a significant correlation was found between high infiltrates and vascular emboli and lymph node metastasis ($P=0.029$, $P=0.014$ successively). A significantly better prognosis was observed in patients with CD8 + /CD20 + ratio greater than 1 (DFS: $P = 0.001$, OS: $P = 0.01$) had a better prognosis. The rest of the antibodies CD3, CD4, CD8, CD20, CD68 (statically non-significant)

Conclusion

Our results are generally consistent with those in the literature; TIL subtypes in residual tumor are potential predictive biomarkers of Survival in triple-negative patients after neoadjuvant chemotherapy

Keywords

Triple negative breast cancer, residual tumors, TILs (tumor infiltrating lymphocytes), overall survival (OS), recurrence-free survival (DFS)

ملخص

مقدمة

بعد العلاج الكيميائي المساعد (CNA)، يمكن أن تستفيد الاستجابة الكاملة غير المرضية للمرضى المصابين بسرطان الثدي من العلاج الكيميائي المساعد المعدل. ومع ذلك، فإن اختيار المرضى الذين لديهم تشخيص أكثر سوءًا للعلاج الكيميائي المساعد الإضافي لتعظيم الفوائد يعد أمرًا صعبًا. هدفت دراستنا إلى تحديد ما إذا كانت الأنواع الفرعية للخلايا الليمفاوية (CD3، CD4، CD8، CD20، CD68) التي تنتقل إلى الأورام (TIL) في الأورام المتبقية (RT) مرتبطة بتشخيص سرطان الثدي الثلاثي السلبي (CSTN) بعد العلاج الكيميائي المساعد (CNA).

المواد والطرق

هذه دراسة ثنائية المركز (رجعية واستباقية) شملت 48 حالة من سرطان الثدي الثلاثي السلبي المتبقي بعد العلاج الكيميائي المساعد القائم على الأنتراسيكلين-التاكسان، والتي تم جمعها في مختبر التشريح المرضي في (CHUC و HMRUC) بين يناير 2019 وديسمبر 2023. تمت مراقبة الأنواع الفرعية للخلايا الليمفاوية المتسللة للأورام (TIL) في الأورام المتبقية باستخدام الكيمياء النسيجية المناعية ذات اللون المزدوج، وتم عدها باستخدام القيمة المتوسطة لـ TIL لكل مليمتر مربع كعتبة لتحديد كثافة TIL عالية أو منخفضة في كل نوع فرعي. تم تحليل العلاقات بين كثافة TIL لكل مجموعة فرعية والخصائص السريرية المرضية للورم المتبقي باستخدام اختبار فيشر الدقيق. تم تحليل البقاء دون مرض (SSM) والبقاء العام (SG) باستخدام طريقة كابلان-ماير وإحصائية لوغ-رانك.

النتائج

كانت فترة المتابعة المتوسطة 25 شهرًا (بين 6 و 69 شهرًا). لم تكن هناك علاقة ذات دلالة إحصائية بين كثافة تسلل الخلايا الليمفاوية CD4+، CD8+، CD20+ والخصائص السريرية المرضية باستثناء CD68+، حيث وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين التسرب العالي والخلايا السرطانية في الأوعية الدموية وانتشار العقد الليمفاوية (P=0.029، P=0.014 على التوالي). لوحظ تشخيص أفضل بشكل ملحوظ لدى المرضى الذين لديهم نسبة CD8+/CD20+ أعلى من 1 (SSM: P = 0.001، 0.01، SG: P = 0.001). الأجسام المضادة المتبقية (CD3، CD4، CD8، CD20، CD68) لم تظهر دلالة إحصائية.

الخلاصة

نتائجنا تتفق بشكل عام مع الأدبيات العلمية؛ حيث تعتبر الأنواع الفرعية لـ TIL في الورم المتبقي مؤشرات حيوية محتملة للتنبؤ بالبقاء لدى مرضى سرطان الثدي الثلاثي السلبي بعد العلاج الكيميائي المساعد.

الكلمات المفتاحية

سرطان الثدي الثلاثي السلبي، الأورام المتبقية، الخلايا الليمفاوية المتسللة للأورام (TILs)، البقاء العام (SG)، البقاء دون انتكاسة (SSR).

Résumé

Introduction

Après une chimiothérapie néoadjuvante (CTNA), les patients triples négatifs qui n'ont pas obtenu une réponse histologique complète (non-PCR) peuvent bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante adaptée. Cependant, il est difficile de sélectionner les patientes dont le pronostic est plus sombre pour une chimiothérapie adjuvante supplémentaire afin de maximiser les avantages. Notre étude visait à déterminer si les sous-types de lymphocytes (CD3, CD4, CD8, CD20), les macrophages CD68 infiltrant les tumeurs (TIL) dans les tumeurs résiduels (RT) sont liés au pronostic du cancer du sein triple négatif (CSTN) après (CTNA)

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude bicentrique rétro et prospective portant sur 48 cas de cancer du sein triple négatifs résiduels traité par chimiothérapie néoadjuvante à base d'anthracycline- taxane colligés au laboratoire d'anatomie pathologique du (CHUC et HMRUC) entre janvier 2019 et décembre 2023. Les sous-types de TIL dans les tumeurs résiduelles ont été évalués par immunohistochimie à double coloration et comptés avec la valeur médiane de TIL par millimètre carré comme seuil pour définir une densité de TIL élevée ou faible dans chaque sous-type. Les relations entre la densité de TIL de chaque sous-groupe et les caractéristiques clinicopathologiques de la tumeur résiduelle ont été analysées par le test exact de Fisher. La survie sans maladie (SSM) et la survie globale (SG) ont été analysées par la méthode de Kaplan-Meier et les statistiques du log-Rank.

Résultats

La période médiane de suivi était de 25 mois (fourchette de 6 à 69 mois). Il n'y avait pas de corrélation significative entre la densité d'infiltrat des lymphocytes CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺ et les caractéristiques clinicopathologiques sauf pour le CD68⁺ ou on trouve une corrélation significative entre la densité élevée de l'infiltrat et les embolus vasculaires et les métastases ganglionnaires ($P=0,029$, $P=0,014$ respectivement). Un pronostic significativement meilleur a été observé chez les patients avec CD8⁺/CD20⁺ ratio supérieur à 1 (SSM : $P = 0,001$, SG : $P = 0,01$). Le reste des anticorps CD3, CD4, CD8, CD20, CD68 (statiquement non significatives)

Conclusion

Nos résultats concordent généralement avec ceux de la littérature ; Les sous-types de TIL dans la tumeur résiduelle sont des biomarqueurs prédictifs potentiel de la survie chez les patientes triples négatifs après chimiothérapie néoadjuvante

Mots clés

Cancer du sein triple négatif, les tumeurs résiduelles (TR), TILs (les lymphocytes infiltrants la tumeur), survie globale (SG), survie sans récurrence (SSR), chimiothérapie néoadjuvante (CTNA).

Directeur de thèse Pr Belarbi Ayed
Présentée par Dr GOUASMIA ADEL Le 24/02/2025