



**Les cancers du sein agressifs : conséquences de la
ménopause chimio-induite chez les femmes jeunes
atteintes d'un cancer du sein non métastatique et
facteurs pronostiques de la rechute du cancer du sein
triple négatif**

Judith Passildas Jahanmohan

► **To cite this version:**

Judith Passildas Jahanmohan. Les cancers du sein agressifs : conséquences de la ménopause chimio-induite chez les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein non métastatique et facteurs pronostiques de la rechute du cancer du sein triple négatif. Médecine humaine et pathologie. Université Clermont Auvergne [2017-2020], 2019. Français. NNT : 2019CLFAS003 . tel-02292709

HAL Id: tel-02292709

<https://theses.hal.science/tel-02292709>

Submitted on 20 Sep 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE, SANTÉ,
AGRONOMIE & ENVIRONNEMENT

THÈSE

Présentée à l'Université Clermont Auvergne pour l'obtention du grade de Docteur d'Université

Spécialité : Biologie Santé - Physiologie, Pathologie (Oncologie)

Soutenue le 03 juillet 2019

Judith PASSILDAS JAHANMOHAN

**LES CANCERS DU SEIN AGRESSIFS : CONSÉQUENCES DE LA MÉNOPAUSE
CHIMIO-INDUITE CHEZ LES FEMMES JEUNES ATTEINTES D'UN CANCER DU
SEIN NON MÉTASTATIQUE ET FACTEURS PRONOSTIQUES DE LA RECHUTE
DU CANCER DU SEIN TRIPLE NÉGATIF**

Président / Rapporteur : Pr Gautier CHENE, Hospices civils de Lyon Hôpital Femme Mère Enfant, Lyon

Rapporteur : Pr Laurent ZELEK, APHP Hôpital Avicenne, Paris

Directrice de Thèse : Dr Catherine ABRIAL, PhD, Centre Jean PERRIN, Clermont-Ferrand

Membres :
Pre Frédérique PENAULT-LLORCA, Centre Jean PERRIN, Clermont-Ferrand
Dr Marc SPIELMANN, Institut Français du Sein, Paris
Dr Marie-Ange MOURET-REYNIER, Centre Jean PERRIN, Clermont-Ferrand

Membre invité : Dr Nina RADOSEVIC-ROBIN, Centre Jean PERRIN, Clermont-Ferrand

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à remercier les membres du jury qui m'ont fait l'honneur de juger mon travail de thèse. Je remercie particulièrement le Professeur Laurent ZELEK et le Professeur Gautier CHENE d'avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse. Je remercie également le Dr SPIELMANN d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

Je remercie chaleureusement Catherine ABRIAL, ma directrice de thèse, qui me guide maintenant depuis mon stage de Master 2. Je la remercie tout d'abord pour m'avoir offert l'opportunité d'effectuer cette thèse, mais également pour le temps et la confiance qu'elle m'a accordée tout au long de ces trois années de thèse. Merci à toi Catherine d'avoir veillé sur moi, merci pour tout ce que tu m'as appris, tes précieux conseils et ta disponibilité.

Je remercie également le Dr Nina RADOSEVIC-ROBIN, co-encadrante. Je la remercie pour le temps qu'elle a pris pour moi dans le cadre de la base de données sur les cancers du sein triple négatifs malgré son emploi du temps très chargé. Je la remercie tout particulièrement pour m'avoir transmis sa motivation et son goût pour la recherche. Je suis fière de faire partie de sa tribu des « oursos ».

Je tiens à remercier Madame La Professeure PENAULT-LLORCA, directrice du Centre Jean PERRIN, qui a suivi ma thèse de loin. Je la remercie d'être membre de mon jury de thèse et de m'avoir accorder un peu de temps dans son planning très chargé pour les comités de thèse, la relecture des articles et des posters.

Je remercie le Dr Marie-Ange MOURET-REYNIER, coordinatrice de l'étude MENOCOR, pour la confiance qu'elle m'a accordée dans le cadre du projet, de l'analyse intermédiaire et de la rédaction de l'article. Je la remercie également pour sa disponibilité et ces conseils de clinicienne.

Je remercie le Professeur Xavier DURANDO, Directeur de la Division de Recherche Clinique, pour son accueil au sein du service et les projets qu'il m'a confiés.

Je remercie La ligue Contre le Cancer et La Clermontoise qui ont permis de financer ces travaux et plus particulièrement la partie sur l'étude MENOCOR.

Un grand merci à Angeline ou plutôt mon couple de bureau ☺ pour ces trois années de thèse (voire plus) passées ensemble !!! Je t'ai connu au début de mon stage et tu es maintenant

devenue bien plus qu'une simple collègue. Tu es une fille géniale qui a la joie de vivre au quotidien, sans toi ces trois années de thèse n'auraient pas été les mêmes. Heureusement que tu étais là pour partager nos moments de joie, de galère, de délires, de discussions interminables et bien plus... Je ne te remercierais jamais assez pour ton aide, ta présence et ton soutien. +++

Un merci particulier à Fabrice KWIATKOWSKI, biostatisticien, d'abord pour les nombreuses heures, voire les journées de statistiques passées ensemble, sans toi nos résultats n'auraient pas vu le jour. Merci également pour ton aide tout au long de ces années de thèse, tu as su être disponible et de bons conseils. Je te remercie pour nos délires (toc, toc, toc) et nos discussions. Merci à toi d'avoir fait le déplacement pour mon mariage jusqu'« aux Indes ».

Je tiens particulièrement à remercier Mélanie POUGET qui par une formation accélérée en fin de stage m'a appris une grande partie du métier d'ARC et de chef de projet. Merci pour ton exigence et ta disponibilité qui m'ont beaucoup aidée.

Je remercie également Joyce DOHOU qui a effectué tout le travail en amont concernant l'étude MENOCOR. Merci pour ton aide et ton soutien, tu as su te montrer disponible malgré la distance.

Merci également à Emilie THIVAT pour sa gentillesse et ses conseils d'expert en matière de finance, d'appels à projet, d'estimation des temps. Merci d'avoir pris le temps pour m'expliquer les choses.

Je tiens également à remercier toute l'équipe de la Recherche Clinique pour ces années passées en leur compagnie, pour leur aide et leur collaboration : Xavier, Catherine, Emilie T, Fabrice, Ghislaine, Isabelle, Ioana, Adeline, Alexia, Angeline, Delphine, Emilie V, Margaux, Marie, Marlène, Rodolphe et Sejdí.

Un merci spécial à la FE « Fine Equipe » pour nos soirées, nos délires, nos discussions, nos repas : Angeline *alias* Pipou, Isa *alias* Speedy, Marie *alias* la Difficile, Marlène *alias* Roberta la camionneuse et Rodolphe *alias* Rofolff. Merci à toi Isa pour la relecture du manuscrit et merci Marlène pour les nombreux soirs où tu es restée tard pour bavarder avec moi.

Je tiens également à remercier les stagiaires de Master 2 que j'ai pu former et qui ont contribué à ma formation d'encadrante : Serife, Sejdi (merci de prendre la suite de mes travaux) et Mouna. Je vous remercie de m'avoir aidée à travers vos missions de stage.

Je tiens à remercier les anciennes doctorantes avec qui j'ai eu l'occasion d'échanger et qui m'ont fait part de leurs expériences : Blandine, Emilie et Pauline.

Je remercie également le personnel du Centre Jean PERRIN avec qui j'ai eu l'occasion de travailler pendant ces trois années de thèse et plus particulièrement : Wilfrid et Camille dans le cadre de la base de données TN, Martine et Gaëlle de l'HDJ, les infirmières, Christelle de la direction, le Dr MAHAMMEDI, Régine, Sophie, Elise et Sandrine de la pharmacie.

Je remercie également les partenaires extérieurs avec qui j'ai pu collaborer dans le cadre de ces travaux de thèse : les ARCs des centres extérieurs, le Dr COLLARD, le Dr SAVOYE, Mme CHERGUI de Biomnis.

Et bien sûr, je remercie tous mes amis, ma famille et ma belle-famille qui comptent énormément pour moi. Merci pour votre soutien, votre aide et vos encouragements. Je remercie particulièrement Prabu, Ashwini, Monica, Noémie, Natacha, Shanti, Soumaya pour votre soutien et votre présence.

Merci à ma sœur Justine qui est toujours curieuse et surprise de ce que je fais. Merci pour ton soutien et ta présence. Je remercie également mon beau-frère Naïm pour sa présence. Merci à mes neveux Navas et Jad, mes amours, qui égayent mes week-ends par leurs bêtises et leur bonne humeur.

Un grand merci à mon frère Julien pour sa disponibilité et son aide pendant ces années de thèse.

Un merci particulier à mon mari Jayanth qui me soutient (et me supporte) depuis le début, qui a tout quitté pour moi, pour que je puisse terminer cette thèse à ses côtés. Merci pour ta patience et ta présence.

Un merci du fond du cœur à ma mère sans qui je n'aurais pas pu arriver jusque-là, j'espère que tu es fière de moi.

Un merci spécial à « Amachi », ma grand-mère adorée, à qui je dédie cette thèse. Bien que tu ne sois plus là, je sais combien tu aurais été contente et fière de moi.

RÉSUMÉ

Les cancers du sein agressifs : conséquences de la ménopause chimio-induite chez les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein non métastatique et facteurs pronostiques de la rechute du cancer du sein triple négatif

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme et malgré une baisse de la mortalité ces dernières années, attribuable à une détection précoce et une meilleure prise en charge, il reste la première cause de mortalité par cancer et demeure donc un problème majeur de santé publique. La mortalité par cancer du sein s'avère être plus élevée dans le cas des cancers dits agressifs ou de mauvais pronostic tels que le cancer du sein de la femme jeune et le cancer du sein triple négatif (CSTN).

Mes travaux de thèse portent sur ces deux types de cancer du sein avec comme objectifs l'étude des conséquences de la ménopause chimio-induite (MCI) chez les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein non métastatique d'une part et l'analyse des facteurs pronostiques de la rechute du cancer du sein triple négatif d'autre part.

Le premier axe de ma thèse concerne l'étude clinique MENOCOR dont le but est d'évaluer chez les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein non métastatique l'impact de la MCI sur la qualité de vie (QdV). L'incidence de la MCI et l'étude des variations hormonales font également partie des objectifs secondaires. Dans le cadre de cette thèse, l'analyse intermédiaire, prévue dans le protocole, a été réalisée sur 59 patientes avec un recul de 18 mois post-chimiothérapie. Ces premiers résultats ont tendance à montrer une altération de la QdV évaluée par le QLQ-BR23 chez les patientes ménopausées vs les non ménopausées ($p=0.17$). A ce stade de l'essai, le QLQ-BR23 semble donc être plus adapté que le QLQ-C30 pour évaluer la QdV dans le contexte de cette étude. Nous avons également observé une prédiction possible de la MCI par le dosage de l'AMH initial et l'âge des patientes. Ainsi, ces résultats doivent être comparés à ceux de l'analyse finale et nous supposons qu'avec une puissance plus importante (effectif total prévu de 240 patientes et suivi de 30 mois post-traitement) les résultats concernant la QdV pourraient être significatifs.

Le deuxième axe de ma thèse a consisté à la création d'une base de données sur le CSTN. Cette étude rétrospective s'inscrit dans la continuité des travaux réalisés au Centre Jean PERRIN et a pour but d'évaluer la dynamique et les facteurs prédictifs de la rechute du

CSTN. Les analyses ont montré que l'atteinte ganglionnaire, la présence d'embolies et la taille tumorale sont les principaux facteurs pronostiques de la rechute. Les résultats présentés dans cette thèse confirment également l'hétérogénéité des CSTN avec l'existence d'une disparité des réponses à la CTNA (allant de la réponse complète à la chimiorésistance) et d'une diversité des rechutes (précoces (< 1 an), standards (1 à 5 ans) et tardives (> 5 ans)) soulignant la nécessité de poursuivre la recherche de nouveaux biomarqueurs pouvant prédire la réponse ou encore permettant de prévenir les rechutes afin d'améliorer la prise en charge des patientes.

En conclusion, ces résultats permettent d'ouvrir de nombreuses perspectives de recherches. Nous prévoyons de comparer les résultats finaux de l'étude MENOCOR à ceux de l'analyse intermédiaire présentés dans cette thèse. A l'issu de l'essai, nous espérons avoir une meilleure compréhension de la MCI, de son impact sur la QdV et du rôle de l'AMH dans la prédiction de la ménopause. Concernant le CSTN, il est prévu de mener une autre étude rétrospective sur une cohorte plus large, avec cette fois-ci, l'analyse des paramètres hématologiques. En fonction des résultats, une étude prospective pourra être mise en place afin d'étudier le rôle du microenvironnement tumoral ainsi que des paramètres hématologiques et génétiques dans la rechute des CSTN.

Mots clés : cancer du sein, femme jeune, ménopause chimio-induite, qualité de vie, cancer du sein triple négatif, rechute, facteurs pronostiques

ABSTRACT

Aggressive breast cancer: consequences of chemotherapy-induced menopause in young women with non metastatic breast cancer and prognostic factors of relapse in triple negative breast cancer

Breast cancer is the most common cancer among women and despite a decline in mortality in recent years, due to early detection and better treatment management, it remains a major public health issue. Breast cancer mortality has been found to be higher in the case of aggressive or poor prognostic cancers such as breast cancer in young women and the triple negative subtype of breast cancer (TNBC).

This PhD focuses on these two types of breast cancer and aims to study the consequences of chemotherapy-induced menopause (CIM) in young women with non metastatic breast cancer and evaluate the prognostic factors of TNBC relapse.

One of the aspect of my PhD is based on the clinical study MENOCOR. The main objective of this study is to evaluate the impact of CIM on the quality of life (QoL) of young women with non metastatic breast cancer. The incidence of CIM and the study of hormonal variations are also a part of the secondary objectives. As a part of this PhD work, the interim analysis planned in the study protocol was conducted on 59 patients with a follow-up of 18 months post-chemotherapy. These first results tend to show a QoL decrease, evaluated by the QLQ-BR23, in menopausal women vs non menopausal women ($p=0.17$). At this stage of the trial, the QLQ-BR23 seems to be more appropriate than the QLQ-C30 to evaluate QoL. We also underline the possible prediction of CIM by the initial AMH level and age. Thus, these results should be compared to the final analysis and we expect that with a greater power (240 patients and a follow-up of 30 months post-chemotherapy) the QoL results will reach significance.

The second axis consists of a database on TNBC. This retrospective study follows the work carried out in Jean PERRIN Cancer Center and aims to evaluate dynamics and prognostic factors of TNBC relapse. The analysis showed that the main prognostic factors are the node metastasis, the presence of emboli and the tumor size. The variability of response to chemotherapy (pCR to chemoresistance) and the diversity of relapses (early relapse (<1 year),

standard relapse (1 to 5 years) and late relapse (> 5 years)) confirmed the heterogeneity of TNBC highlighting the need to continue the research of new biomarkers.

In conclusion, these results open up many research perspectives. We plan to compare the final results of the MENOCOR study with those of the interim analysis presented in this PhD work. At the end of the study, we expect to have a better knowledge of CIM, its impact on QoL and the role of AMH in predicting menopause. Regarding the TNBC, it is planned to conduct another larger retrospective study focused in hematologic parameters evaluating the role of hematologic and genetic parameters. Depending on the results, a prospective study could be promoted in order to evaluate the role of tumoral micro-environment, and hematologic and genetic parameters in TNBC relapse.

Key words : breast cancer, young women, chemotherapy-induced menopause, quality of life, triple negative breast cancer, relapse, prognostic factors

VALORISATIONS SCIENTIFIQUES

- **Passildas J.**, Dohou J., Mouret-Reynier MA., Abrial C., Penault-Llorca F. « ***MENOCOR : Etude de l'impact de la Ménopause Chimio-Induite (MCI) sur la Qualité de vie chez les femmes jeunes en âge de procréer et atteintes d'un cancer du sein non métastatique.*** » La Clermontoise (Clermont-Ferrand) – Juin 2016 (poster vulgarisé sur le schéma de l'étude et les objectifs)
- **Passildas J.** : « ***Variation hormonales chez les femmes atteintes de cancer du sein*** ». Oncorïales (Tassin la Demi-Lune) – Octobre 2016 (Communication orale) - Prix de la meilleure présentation
- **Passildas J.**, Dohou J., Mouret-Reynier MA., Abrial C., Penault-Llorca F. **MENOCOR : « *Etude de l'impact de la Ménopause Chimio-Induite (MCI) sur la Qualité de vie chez les femmes jeunes en âge de procréer et atteintes d'un cancer du sein non métastatique.* »** Forum de la Recherche en Cancérologie (Villeurbanne) – Avril 2017 (Poster) – Prix de la meilleure présentation
- **Passildas J.**, Dohou J., Mouret-Reynier MA., Kwiatkowski F., Abrial C., Penault-Llorca F. « ***MENOCOR : Etude de l'impact de la Ménopause Chimio-Induite (MCI) sur la Qualité de vie chez les femmes jeunes en âge de procréer et atteintes d'un cancer du sein non métastatique.*** » Journées des Ecoles Doctorales (JED) (Clermont-Ferrand) – 18 et 19 mai 2017 (Poster)
- **Passildas J.**, Dohou J., Mouret-Reynier MA., Abrial C., Penault-Llorca F. **MENOCOR : « *Etude de l'impact de la Ménopause Chimio-Induite (MCI) sur la Qualité de vie chez les femmes jeunes en âge de procréer et atteintes d'un cancer du sein non métastatique.* »** La Clermontoise (Clermont-Ferrand) – Mai 2017 (poster vulgarisé sur les analyses intermédiaires)
- **Passildas J.** « ***CURTAXEL-Multicenter randomized phase II study comparing docetaxel plus curcumin versus docetaxel plus placebo combination in first-line treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer.*** » The 4th International Congress of Translational Research in Human Nutrition (ICTRHN) (Clermont-Ferrand) – 22 Juin 2017 (Communication orale en anglais)

- **Passildas J.** « *Cancer du sein et Ménopause.* » Ma thèse en 180s (Clermont-Ferrand) – 08 mars 2018 (Communication orale)

- **Passildas J.**, Collard O., Savoye A.-M., Dohou J., Ginzac A., Thivat E., Durando X., Kwiatkowski F., Penault-Llorca F., Abrial C., Mouret-Reynier M.-A. « *Impact of Chemotherapy-induced Menopause in Women of Childbearing Age With Non-metastatic Breast Cancer - Preliminary Results From the MENOCOR Study* ». Clin. Breast Cancer [En ligne]. février 2019. Vol. 19, n°1, p. e74- e84.

TRAVAUX COLLABORATIFS :

- Ginzac A., Thivat É., Mouret-Reynier M.-A., Dubray-Longeras P., Van Praagh I., **Passildas J.**, Abrial C., Kwiatkowski F., Boirie Y., Duclos M., Morio B., Gadea É., Durando X. « *Weight Evolution During Endocrine Therapy for Breast Cancer in Postmenopausal Patients: Effect of Initial Fat Mass Percentage and Previous Adjuvant Treatments* ». Clin. Breast Cancer [En ligne]. octobre 2018. Vol. 18, n°5, p. e1093- e1102.

- Finck W., **Passildas J.**, Poirier C., Kwiatkowski F., Catherine Abrial C., Xavier Durando X., Frederique Penault-Llorca F., Nina Radosevic-Robin N. « *The $\geq 5\%$ cut-off reveals tumor PD-L1 positivity as potential selection biomarker for patient enrollment into the trials evaluating anti-PD-1 or anti-PD-L1 agents in neoadjuvant treatment of triple negative breast cancer.* » San Antonio Breast Cancer Symposium – Henry B. Gonzalez Convention Center, San Antonio, TX, USA – 4 décembre 2018 (Poster)

- Ginzac A., **Passildas J.**, Gadéa E., Abrial C., Molnar I., Trésorier R., Duclos M., Thivat E., Durando X. « *Treatment-Induced Cardiotoxicity in Breast Cancer: A Review of the Interest of Practicing a Physical Activity* ». Oncology [En ligne]. 3 avril 2019. Vol. 96, n°5, p. 1-12.

- Ginzac A., Dubois S., Hager M-O, Kwiatkowski F, **Passildas J.**, Biau J, Abrial C, Mouret-Reynier M-A, Thivat É, Durando X. « *Impact of Melatonin on Quality of Life in the Elderly Cancer Patients: a review.* » En cours de soumission

FINANCEMENTS ET PRIX OBTENUS PENDANT LA THÈSE :

- La Clermontoise 2016 : 10 000€
- La Chamaliéroise 2016 : 5 000€
- Les Oncorials 2016 - Prix de la meilleure présentation : prix mobilité de 250€
- Forum de la Recherche en Cancérologie du CLARA – Prix de la meilleure présentation : Prix de 500€ financé par le CLARA et la Fondation ARC
- La Clermontoise 2017 : 10 000€
- La Ligue contre le Cancer (réponse à l'appel à projet régional de 2018) : 20 000€

LISTE DES ABREVIATIONS

5-FU	5-Fluoro-Uracile
¹⁸ F-FDG	Fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ACP	American College of Physicians
ACR	American College of Radiology
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMH	Anti-Müllerian Hormon
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATM	Ataxia Teleangiectasia Mutated
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BIQ	Body Image Questionnaire
BRCA	BReast Cancer
CAP	College of American Pathologists
CCI	Carcinome Canalaire Infiltrant
CCIS	Carcinome Canalaire <i>In Situ</i>
CDH1	Cadherin 1
CGHFBC	Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer
CHEK2	Checkpoint kinase 2
CIM	Chemotherapy-Induced Menopause
CLI	Carcinome Lobulaire Infiltrant
CLIS	Carcinome Lobulaire <i>in situ</i>
CTNA	Chimiothérapie néoadjuvante
CSTN	Cancer du Sein Triple Négatif
DGS	Direction Générale de la Santé
E3N	Etude Epidémiologique auprès des femmes de la MGEN (Mutuelle Générale de l'Education Nationale)
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialist's Colloborative Group
ECIS	European Cancer Information System
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor

EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
FACT-B	Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast Cancer
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy - General
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Hybridation <i>In Situ</i> en Fluorescence
FSH	Follicle-Stimulating Hormone
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
HAS	Haute Autorité de Santé
HER	Human Epidermal growth factor Receptor
HRQoL	Health Related Quality of Life
IARC	International Agency for Research on Cancer
IBCSG	International Breast Cancer Study Group
IHC	Immunohistochimie
IMC	Indice de Masse Corporelle
INCa	Institut National du Cancer
INSERM	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
InVs	Institut de Veille Sanitaire
IRM	Imagerie par Résonnance Magnétique
LH	Luteinizing Hormone
LH-RH	Luteinizing Hormone - Releasing Hormone ou Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires
MCI	Ménopause Chimio-Induite
MIB1	MIndbomb E3 ubiquitin protein ligase 1
MSBR	grade SBR modifié
NGF	Non Growing Follicle ou follicules primordiaux, primaires et intermédiaires
OMS (ou WHO)	Organisation Mondiale de la Santé
PARP	Poly-ADP-Ribose-Polymérase-1
pCR	Pathological complete response ou Réponse Complète Pathologique
PTEN	Phosphatase and TENsin homolog
QdV	Qualité de Vie
QLQ-BR23	Quality of Life Questionnaire – Breast cancer 23 items
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30 items

QoL	Quality of Life
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RE	Récepteur aux Oestrogènes
RH	Récepteurs Hormonaux
RP	Récepteurs à la Progestérone
SBR	Scarff Bloom et Richardson
SERM	Selective Estrogen Receptor Modulator
SF-36	Short Form 36 Health Survey
SG	Survie Globale
SSR	Survie Sans Rechute
STK11	Sérine Thréonine Kinase 11
STRAW	Staging The Reproductive Ageing Workshop
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomodensitométrie par Emission de Positron
THS	Traitement Hormonal Substitutif
TN	Triple Négatif
TNM	Tumor, Node, Metastasis
TP53	Tumor Protein 53
UCA	Université Clermont Auvergne
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VEFG	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO (ou OMS)	World Health Organization

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure du sein	5
Figure 2 : Ganglions lymphatiques du sein	6
Figure 3 : Processus cancéreux et influences des facteurs de risques	7
Figure 4 : Incidence du cancer du sein dans le monde en 2012, estimation selon l'âge	10
Figure 5 : Processus de cancérisation	16
Figure 6 : Arbre décisionnel thérapeutique du cancer du sein invasif au stade précoce	33
Figure 7 : Modélisation de l'évolution du nombre de follicules primordiaux en fonction de l'âge des femmes	47
Figure 8 : Le cycle menstruel en fonction des variations hormonales, ovariennes et endométriales	49
Figure 9 : Variations hormonales à la ménopause	52
Figure 10 : Les différents stades du vieillissement de la fonction reproductive de la femme selon STRAW+10	54
Figure 11 : Taux d'inclusion dans l'étude MENOCOR par année	70
Figure 12 : Sélection des patientes et regroupement en fonction du stade de la maladie	73
Figure 13 : Survie globale en fonction de la rechute.....	76
Figure 14 : Survie globale des patientes non métastatiques.....	82
Figure 15 : Survie sans rechute des patientes non métastatiques.....	83
Figure 16 : SSR par localisation des rechutes	85
Figure 17 : SSR des patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante en fonction des paramètres clinico-pathologiques	86
Figure 18 : Courbe de survie en fonction du nombre de ganglions envahis (Nb GGE) et la taille tumorale résiduelle (T. Tum. Résid.)	88

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein chez les femmes entre 1980 et 2012 –Taux standardisé monde pour 100 000 personnes	6
Tableau 2 : Modalités de dépistage en fonction de la population concernée	14
Tableau 3 : Classification TNM clinique (cTNM) d'après la 8 ^{ème} édition de l'Union Internationale Contre le Cancer et de l'American Joint Committee on Cancer	18
Tableau 4 : Stade tumorale en fonction du TNM clinique d'après la 8 ^{ème} édition de l'Union Internationale Contre le Cancer et de l'American Joint Committee on Cancer	19
Tableau 5 : Classification en 7 catégories des images mammographiques selon le système BI-RADS en correspondance avec l'American College of Radiology	22
Tableau 6 : Grade histologique SBR	26
Tableau 7 : Grade histologique MSBR	26
Tableau 8 : Détermination du statut HER2 en fonction des résultats de l'IHC et/ou la FISH. 29	
Tableau 9 : Caractéristiques de la population	77

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 1 : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....	4
I. Le cancer du sein.....	5
A. Généralités	5
B. Epidémiologie	6
1. Incidence et Mortalité	6
2. Facteurs de risques	7
a. Facteurs de risques intrinsèques	7
b. Facteurs de risques extrinsèques	9
C. Dépistage du cancer du sein.....	13
D. Physiopathologie du cancer du sein	15
E. Diagnostic	16
1. Examen clinique.....	16
2. Imagerie	20
a. Mammographie	20
b. Echographie.....	20
c. IRM mammaire	20
d. Classifications des imageries	21
3. Prélèvements	23
4. Diagnostic anatomopathologique.....	23
a. Le type histologique	24
b. Le grade histologique : SBR ou MSBR	25
c. Les embolies vasculaires	26
d. Récepteurs hormonaux : œstrogènes et progestérones.....	27
e. Le statut HER2	28
f. Le pourcentage de Ki67	29
g. Les différents sous-types de cancers du sein.....	30
5. Bilan d'extension	32
F. Prise en charge thérapeutique du cancer du sein infiltrant non métastatique	32
1. Traitements localisés.....	34
a. La chirurgie	34

b.	La radiothérapie.....	35
2.	Traitements systémiques	36
a.	La chimiothérapie.....	36
b.	Les traitements antihormonaux	39
c.	Les thérapies ciblées.....	42
II.	Le cancer du sein chez les femmes jeunes	45
A.	Généralités	45
B.	Fonction ovarienne et ménopause.....	45
1.	La fonction ovarienne	45
a.	La réserve ovarienne et la déplétion folliculaire	46
b.	Les hormones impliquées dans la fonction ovarienne	47
2.	La ménopause	50
a.	Définition	50
b.	Epidémiologie	50
c.	Diagnostic de la ménopause	51
d.	Conséquences	54
e.	Prise en charge	55
3.	La ménopause chimio-induite.....	55
III.	Cancer et conséquences sur la qualité de vie.....	58
A.	Définition de la qualité de vie	58
B.	Cancer du sein et qualité de vie	59
IV.	Le cancer du sein triple négatif.....	62
A.	Généralités	62
B.	Epidémiologie	63
C.	Prise en charge thérapeutique	64
CHAPITRE 2 : PROBLÉMATIQUE ET PRESENTATION DES RESULTATS		65
I.	Objectifs de la thèse	66
II.	Etude MENOCOR.....	69
III.	Etude rétrospective analysant le profil de rechutes des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif	72
A.	Patientes et méthodes	72
1.	Sélection des patientes	72
2.	Paramètres clinico-pathologiques	73

3. Objectifs	73
4. Considérations statistiques	74
B. Résultats	75
1. Caractéristiques de la population générale.....	75
2. Patientes non métastatiques	81
a. Caractéristiques de la population	81
b. Survie	82
c. Analyses des facteurs pronostiques de la rechute par sous-groupe.....	84
3. Patientes métastatiques au diagnostic	88
a. Caractéristiques de la population métastatiques.....	88
b. Analyse de la survie	89
c. Analyse des facteurs pronostiques de la progression	89
C. Discussion	90
D. Conclusions.....	99
E. Limites	100
CHAPITRE 3 : DISCUSSION ET PERSPECTIVES	101
I. Etude MENOCOR.....	102
II. Etude rétrospective sur le cancer du sein triple négatif	110
III. Conclusion	114
ANNEXES.....	115
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	121

INTRODUCTION

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes devant le cancer colorectal et le cancer du poumon (Ferlay *et al.*, 2013). Il bénéficie de la prise en charge la plus optimale grâce à une détection précoce et des traitements de plus en plus adaptés et d'ailleurs la mortalité par cancer du sein tend à diminuer ces dernières années. Malgré cela, le cancer du sein demeure la première cause de mortalité par cancer chez les femmes et reste donc un réel problème de santé publique (Jéhannin-Ligier *et al.*, 2018).

La mortalité par cancer du sein est souvent liée à une rechute et/ou une évolution de la maladie qui n'a pas pu être éradiquée de manière définitive par les traitements. Il s'avère que ces taux de rechute sont plus importants dans le cas des cancers dits agressifs et/ou de mauvais pronostic. Parmi eux, on peut notamment citer le cancer du sein de la femme jeune et le cancer du sein triple négatif, tous les deux connus pour être de mauvais pronostic avec une agressivité tumorale importante et un risque plus élevé de rechute (Kroman *et al.*, 2000; Gajdos *et al.*, 2000; Bauer *et al.*, 2007; Li *et al.*, 2017b).

Dans le cadre de ma thèse, je vais donc me focaliser sur ces deux types de cancer du sein qui présentent un intérêt particulier à ce jour :

- Dans le cas des femmes jeunes, outre les conséquences habituelles des traitements (alopécie, toxicités hématologiques, etc.), des effets secondaires propres à leur âge peuvent être observés. C'est notamment le cas de la ménopause chimio-induite (MCI) qui ne concerne que les femmes en âge de procréer et qui va elle-même engendrer des répercussions sur la vie de ces femmes jeunes et notamment sur leur qualité de vie (Goodwin *et al.*, 1999).
- Le cancer du sein triple négatif (CSTN), quant à lui, est un sous-type très étudié du fait de son agressivité et de l'absence de thérapies ciblées. En effet, les rechutes métastatiques sont plus fréquentes dans ce sous-type tumoral et leur hétérogénéité représente un vrai défi en oncologie. Notre équipe a d'ailleurs mis en avant cette hétérogénéité des CSTN et étudie principalement les biomarqueurs prédictifs et pronostiques de la réponse (Radošević-Robin *et al.*, 2014, 2018). Ainsi, l'étude des facteurs pronostiques de la rechute fait suite aux travaux en cours au Centre Jean PERRIN et peut s'avérer être intéressant pour établir le profil de rechute des triples négatifs (TN) à l'échelle du centre pour ensuite les comparer aux données de la littérature.

C'est dans ce contexte que s'inscrivent les objectifs de ma thèse qui consiste à étudier la ménopause chimio-induite et ses conséquences chez les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein non métastatique et à analyser les facteurs pronostiques de la rechute chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif.

Ce manuscrit présentera dans un premier chapitre une étude bibliographique divisée en quatre parties portant sur le cancer du sein de manière générale, le cancer du sein de la femme jeune, les conséquences du cancer sur la qualité de vie et le cancer du sein triple négatif. Le deuxième chapitre sera axé sur les objectifs de la thèse suivis de la présentation des résultats qui concernent d'une part les résultats de l'analyse intermédiaire de l'étude prospective MENOCOR portant sur les femmes jeunes et d'autre part les résultats d'une étude rétrospective sur le cancer du sein triple négatif. Et enfin, le troisième chapitre exposera une discussion générale qui émane des résultats de ces travaux pour terminer avec les perspectives à envisager dans le cadre de ces recherches.

CHAPITRE 1

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Le cancer du sein

A. Généralités

Le sein est une glande exocrine composée d'une masse, d'une aréole et d'un mamelon. Il est constitué d'une peau qui forme l'enveloppe, de tissu graisseux avec 15 à 20 lobes glandulaires formés de tissu conjonctif et séparés par du tissu adipeux. Les lobes de la glande mammaire se divisent en lobules pour former les alvéoles sécrétoires ou acini qui assurent la sécrétion du lait lors de la période d'allaitement. Chaque lobe débouche au niveau du mamelon par l'intermédiaire d'un canal galactophore (**Figure 1**) (Cooper 1840; Vorherr 2012).

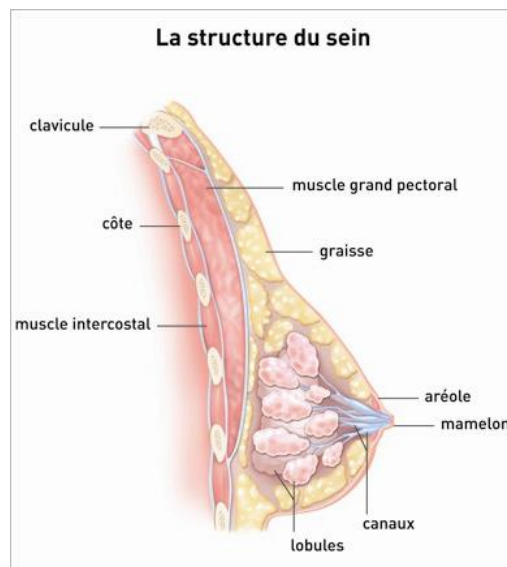


Figure 1 : Structure du sein (Institut National Du Cancer)

Le sein est également parcouru de vaisseaux sanguins et lymphatiques. Les ganglions lymphatiques situés au niveau de l'aisselle (ganglions axillaires), de la clavicule (ganglions sus- et sous-claviculaires) et du thorax (ganglions mammaires internes) participent également au drainage lymphatique du sein qui a pour but de combattre les infections (**Figure 2**) (Senkus *et al.*, 2015).

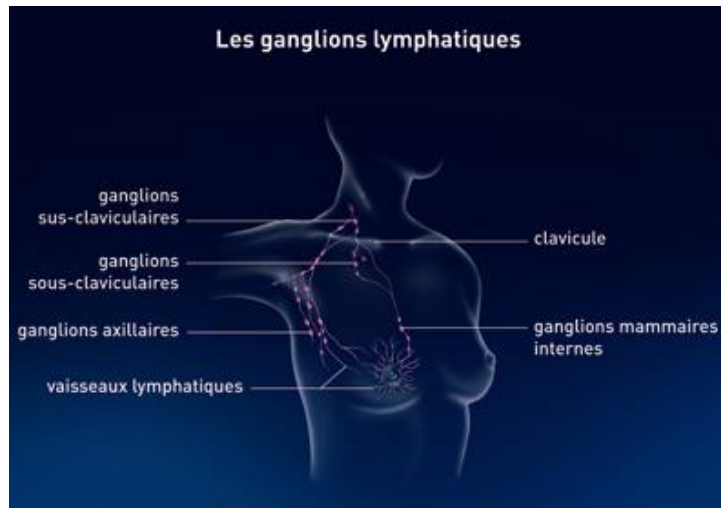


Figure 2 : Ganglions lymphatiques du sein (Institut National Du Cancer)

B. Epidémiologie

1. Incidence et Mortalité

En France et dans le monde, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes devant le cancer colorectal et le cancer du poumon (Ferlay *et al.*, 2013 ; GLOBOCAN, 2012). Selon l'Institut National du Cancer (INCa), plus de 59 000 nouveaux cas de cancers du sein ont été diagnostiqués en France en 2017 et représentent chez la femme, environ 31% de tous les cancers. Bien que l'incidence et la mortalité par cancer du sein tendent à diminuer ces dernières années, grâce à une détection précoce et des traitements de plus en plus adaptés, le cancer du sein reste la première cause de mortalité par cancer chez la femme avec près de 12 000 décès en 2017 (**Tableau 1**) (Binder-Foucard *et al.*, 2013 ; INCa, 2018 ; Jéhannin-Ligier *et al.*, 2018).

Tableau 1 : Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein chez les femmes entre 1980 et 2012 –Taux standardisé monde pour 100 000 personnes (Binder-Foucard *et al.*, 2013)

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

2. Facteurs de risques

Comme tout cancer, le cancer du sein est une maladie multifactorielle, c'est-à-dire que plusieurs facteurs peuvent intervenir dans la survenue de la maladie. On parle alors de facteurs de risques (**Figure 3**). Ces derniers peuvent être intrinsèques, c'est-à-dire, propres à l'individu (sexe, âge, hérédité génétique, etc.) et qui ne peuvent être modifiés. Il existe également des facteurs de risques extrinsèques (environnement, mode de vie) sur lesquels on peut parfois avoir une action pour diminuer le risque de survenu du cancer (Sun *et al.*, 2017).

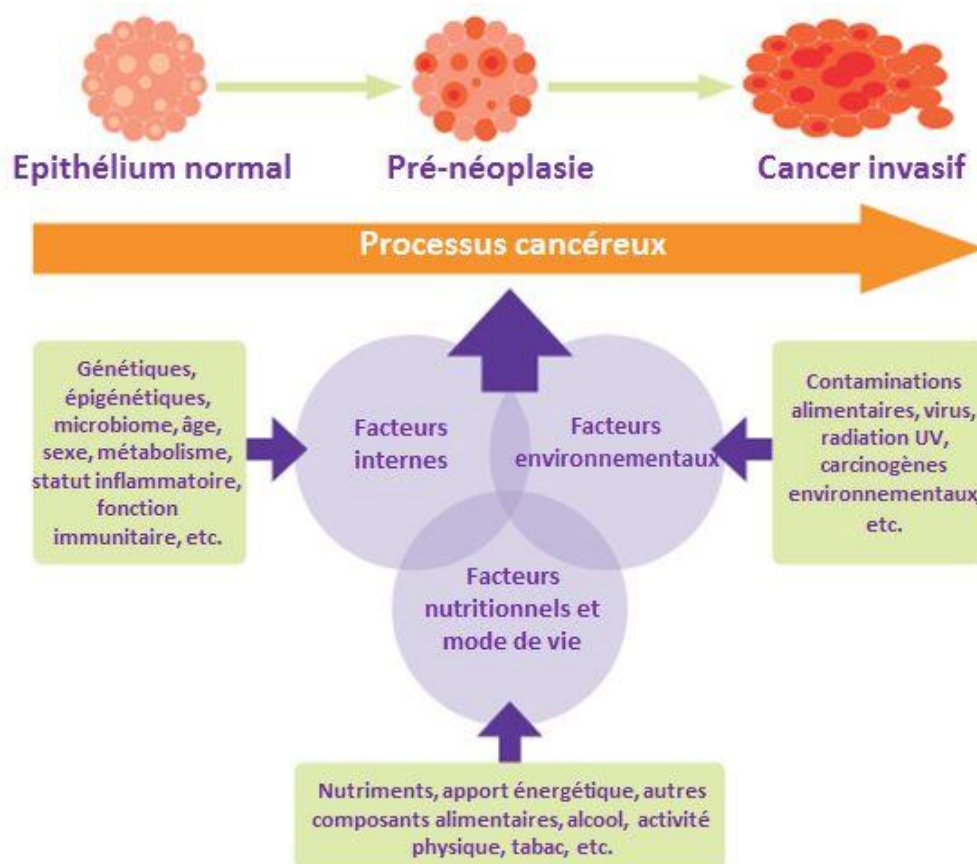


Figure 3 : Processus cancéreux et influences des facteurs de risques (D'après World Cancer Research Fund International, 2007)

a. Facteurs de risques intrinsèques

a-1. Le sexe

Le fait d'être une femme augmente considérablement le risque de survenu du cancer du sein. En effet, moins 1% des cancers du sein concerne les hommes. Ceci est dû au fait que

les femmes développent une glande mammaire et sont plus exposées aux hormones (notamment aux œstrogènes) que les hommes (Globocan, 2012 ; INCa, 2016).

a-2. L'âge

Comme l'indique l'European Cancer Information System (ECIS), l'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge avec près de 80% des cancers du sein qui surviennent chez les personnes de plus de 50 ans et un âge moyen au diagnostic de 63 ans (ECIS ; INCa, 2016). Ainsi, le risque de développer un cancer du sein est plus élevé après 50 ans justifiant le programme de dépistage organisé en France depuis 2004. Ce programme est recommandé chez les femmes âgées de 50 à 74 ans et propose d'effectuer tous les 2 ans, un examen clinique des deux seins et une mammographie entièrement pris en charge par l'Assurance Maladie (InVS, 2013). Bien que plus rare, le cancer du sein peut également survenir chez des patientes plus jeunes (moins de 45 ans) et représente 12 à 20% des cas (Liebens *et al.*, 2008; GLOBOCAN 2012).

a-3. Les antécédents familiaux, personnels et l'hérédité génétique

D'après l'INCa, les antécédents familiaux de cancer du sein concerneraient près de 20 à 30% des patientes. Le risque de développer un cancer du sein serait plus important chez les femmes avec plusieurs cas de cancers du sein dans l'une des deux branches parentales (paternelle ou maternelle). L'âge de survenue de la maladie serait également un facteur à prendre en compte pour évaluer ce risque ; en effet plus la maladie survient tôt, plus le risque serait élevé. Le degré de parenté pourrait également influencer ce risque. Ainsi, le risque serait doublé si une mère, une sœur ou une fille est atteinte de cancer du sein et moindre s'il s'agit d'une grand-mère, une tante ou une nièce (Brewer *et al.*, 2017 ; Colditz *et al.*, 1993 ; INCa, 2016). Certaines familles peuvent être concernées par la présence de mutation génétique, il s'agit alors d'un risque héréditaire. Le score d'Eisinger basé sur les antécédents familiaux et la mutation BRCA (BReast CAncer) 1 ou 2 permet notamment d'indiquer la nécessité ou non d'une consultation d'oncogénétique ou encore de graduer le risque de cancer du sein en l'absence de mutation (Eisinger *et al.*, 2004).

Les antécédents propres à chacun sont également à prendre en considération dans l'évaluation du risque du cancer du sein. Toutes lésions mammaires antérieures (bénignes ou malignes) multiplient par 3 à 4 le risque de développer un cancer du sein (Nkondjock and Ghadirian 2005).

Parmi les patientes atteintes de cancer du sein, 5% à 10% sont des cancers héréditaires et donc imputables à la présence de facteurs génétiques. On parle alors de prédispositions génétiques. Parmi les plus fréquents, on retrouve les mutations BRCA1 et BRCA2 qui augmentent le risque de survenue de cancer du sein de 30 à 80 % (Miki *et al.*, 1994; Wooster *et al.*, 1995; Antoniou *et al.*, 2003). D'autres prédispositions génétiques sont également associées à un risque de cancer du sein, telles que TP53 (Schneider *et al.*, 1993), PTEN (Tan *et al.*, 2012), CHEK2, ATM, STK11 et CDH1 (Couch *et al.*, 2017; Wunderle *et al.*, 2018).

a-4. L'exposition hormonale

L'apparition du cancer du sein peut également être favorisée par l'imprégnation hormonale et notamment par l'exposition aux œstrogènes (Bernstein 2002). Plusieurs études ont montré que le risque de survenue du cancer du sein serait augmenté de 10 à 20% par une puberté précoce (avant 12 ans) et de 20% par une ménopause tardive (après 55 ans) (Brinton *et al.*, 1988; Kvåle and Heuch 1988; Hsieh *et al.*, 1990). La nulliparité ou encore une 1^{ère} grossesse tardive seraient également responsables d'une exposition prolongée aux œstrogènes favorisant la survenue de cancer du sein (MacMahon *et al.*, 1970). En revanche, l'allaitement et la multiparité sont considérés comme des facteurs protecteurs et diminueraient le risque du cancer du sein (Rosero-Bixby *et al.*, 1987; The collaborative group on hormonal factors in breastcancer 2002).

b. Facteurs de risques extrinsèques

b-1. La situation géographique et le statut socio-économique

La survenue du cancer du sein peut également être liée à la situation géographique. En effet, l'incidence du cancer du sein est plus importante dans les pays développés (Amérique du Nord, Europe, Australie, Argentine, Uruguay et Nouvelle-Zélande) par rapport au reste du monde (**Figure 4**) (Parkin 2004; Ferlay *et al.*, 2014).

Les phénomènes de migration tendent à souligner le fait que les facteurs environnementaux et socioculturels jouent un rôle important, puisque le risque de cancer du sein tend à augmenter chez les personnes en provenance d'un pays à faible risque vers un pays développé, c'est-à-dire à plus fort risque de cancer du sein. De la même manière, ce risque tend également à augmenter chez les personnes venant d'un milieu rural vers un milieu urbanisé (Ziegler *et al.*, 1993).

Le statut socio-économique semble lui aussi avoir un impact sur le risque de survenue du cancer du sein ; plus le statut socio-économique est important (meilleurs revenus, éducation, etc.), plus le risque de cancer du sein augmente. Ceci expliquerait, par la même, le taux d'incidence élevé dans les pays développés comparativement aux pays en développement (Robert *et al.*, 2004).

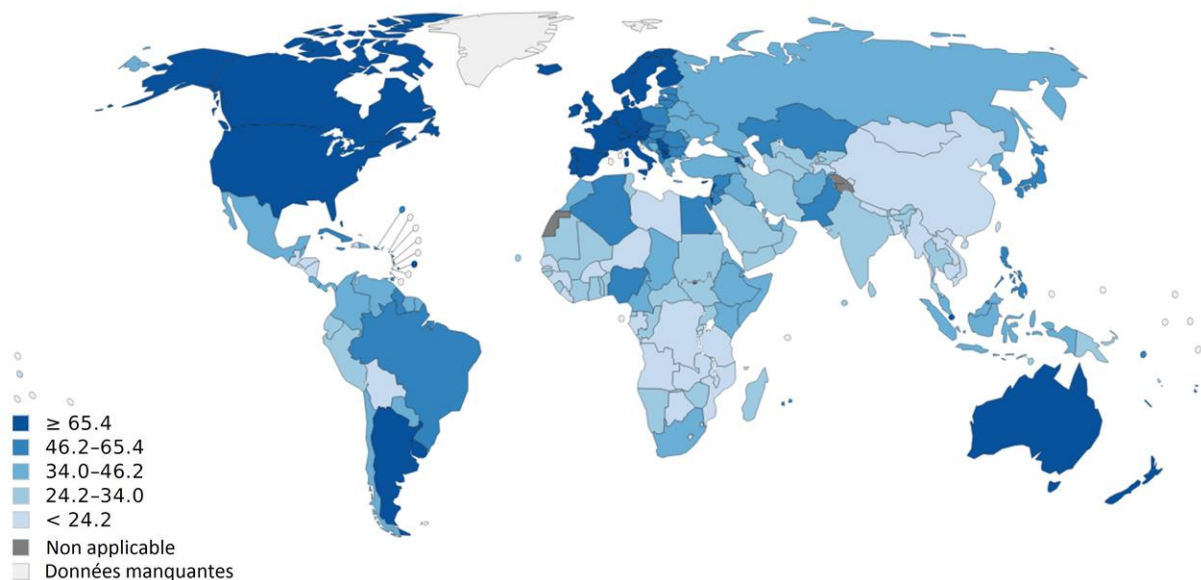


Figure 4 : Incidence du cancer du sein dans le monde en 2012, estimation selon l'âge
(GLOBOCAN 2012)

b-2. Le mode de vie

D'après le rapport du World Cancer Research Fund International et American Institute for Cancer Research de 2007, le mode de vie peut également jouer un rôle dans la survenue du cancer du sein (Wiseman 2008).

- L'alimentation : Plusieurs études ont été menées pour étudier le lien entre l'alimentation et le risque de survenue du cancer du sein (Howe *et al.*, 1990; Terry *et*

al., 2002; Pala *et al.*, 2009; Catsburg *et al.*, 2015). Bien que les résultats présentent des discordances d'une étude à l'autre, il s'avère principalement qu'une alimentation riche en graisse (acides gras saturés), en viandes rouges et/ou transformées et pauvre en légumes serait associée à un risque augmenté de cancer du sein (Dandamudi *et al.*, 2018).

- L'alcool : La consommation d'alcool est connue pour être un facteur de risque du cancer du sein. Hamajima *et al.*, ont montré dans leur méta-analyse que le risque de développer un cancer du sein est lié à la consommation d'alcool de manière dose-dépendante. En effet, une consommation d'alcool ≥ 45 g/jour augmenterait le risque de 1.45 fois (Hamajima *et al.*, 2002; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans 2010; Vieira *et al.*, 2018).
- Le tabac : Bien que le tabac soit connu pour être carcinogène et augmenter le risque de survenue de certains cancers tels que le cancer du poumon, son implication est controversée dans la survenue du cancer du sein (Centers for Disease Control and Prevention (US) *et al.*, 2010). Certaines études n'ont montré aucune association entre le fait d'être fumeuse et d'avoir un cancer du sein ; tandis que d'autres, plus récentes, montrent une augmentation du risque en cas d'intoxication tabagique et d'autant plus si celle-ci a eu lieu entre la ménarche et la première grossesse (London *et al.*, 1989; Braga *et al.*, 1996; Luo *et al.*, 2011; Dossus *et al.*, 2014; Jones *et al.*, 2017).
- La surcharge pondérale et l'obésité : La surcharge pondérale et l'obésité semblent être des facteurs de risque du cancer du sein chez les femmes et plus particulièrement chez les femmes ménopausées et sans traitement hormonal substitutif (Yong *et al.*, 1996; Morimoto *et al.*, 2002; Laudisio *et al.*, 2018). En effet, le risque de cancer du sein est 2 à 3 fois plus élevé chez les femmes ménopausées présentant un indice de masse corporelle (IMC) élevé (> 30), comparativement aux femmes présentant un IMC plus faible (< 25) (Morimoto *et al.*, 2002; Lahmann *et al.*, 2004). De la même manière, une prise de poids importante après 18 ans serait également liée à un risque plus important de développer un cancer du sein durant la ménopause et il serait donc conseillé d'avoir un poids stable (Kumar *et al.*, 1995; Magnusson *et al.*, 1998). A l'inverse, l'étude de la E3N a constaté que plus le volume corporel à 8 ans et/ou à la puberté est faible, plus le risque de cancer du sein est élevé (Tehard *et al.*, 2005).

Ce lien entre le poids et le cancer du sein s'expliquerait en partie par le taux d'œstrogènes circulants qui serait augmenté chez les femmes ménopausées et diminué chez les adolescentes en surpoids du fait des cycles anovulatoires (Stoll 1998; Key *et al.*, 2002, 2003; Tehard *et al.*, 2005).

- La sédentarité et/ou l'activité physique : La sédentarité est caractérisée, selon l'INCa, par une faible dépense énergétique, proche du repos. Bien que la conséquence néfaste de la sédentarité sur le cancer du sein ne soit pas clairement identifiée ; elle n'est pas considérée, contrairement à l'activité physique, comme un facteur protecteur du cancer du sein. En effet, l'activité physique peut diminuer le risque de survenue du cancer du sein de 25 à 30% et peut ainsi être définie comme une action préventive (Friedenreich and Cust 2008; Wu *et al.*, 2013). D'ailleurs, l'objectif 11 du Plan Cancer 2014-2019, recommande de pratiquer une activité physique à tout âge pour réduire le risque de survenue du cancer (Plan Cancer 2014-2019, 2018).

b-3. Les hormones exogènes

L'exposition hormonale fait partie des facteurs de risque du cancer du sein et elle peut également être d'origine exogène telle que les contraceptions orales ou les traitements hormonaux substitutifs (THS).

Plusieurs études, dont des méta-analyses, ont cherché à savoir si l'utilisation de contraceptions orales à base d'hormones (majoritairement œstrogènes et progestérones) était liée, ou non, à un risque de cancer du sein (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 2007; Cibula *et al.*, 2010). Certaines ont montré une augmentation du risque du cancer du sein chez les femmes utilisant une contraception orale et parfois ce risque était plus important lorsque la durée était plus longue, on peut notamment citer une récente étude danoise qui a mis en évidence une augmentation du risque proche de 20% (CGHFBC 1996; Kumle *et al.*, 2002; Kahlenborn *et al.*, 2006; Mørch *et al.*, 2017). Néanmoins, ce risque semble réversible après un arrêt supérieur à 10 ans (CGHFBC 1996; Rosenberg *et al.*, 2009). D'autres études, à l'inverse, ont conclu en une absence de corrélation (Hankinson *et al.*, 1997; Marchbanks *et al.*, 2002; Vessey and Painter 2006). Les données de la littérature restent donc discordantes à ce sujet et des études complémentaires semblent nécessaires pour mieux comprendre cette liaison.

En ce qui concerne les THS, il a été démontré à plusieurs reprises qu'ils constitueraient un réel facteur de risque du cancer du sein (Chlebowski *et al.*, 2003; Li *et al.*, 2003; Million Women Study 2003). Azam *et al.*, ont mis en évidence que les THS auraient notamment une action sur la densification mammaire ce qui augmenterait le risque de survenue du cancer du sein (Azam *et al.*, 2018). De plus, l'étude E3N-EPIC a montré que l'utilisation de THS combiné (à base d'œstrogènes et de progestérones) serait plus à risque que les THS à base d'œstrogènes seuls (Fournier *et al.*, 2005; Azam *et al.*, 2018).

La connaissance de ces facteurs de risque a permis d'établir des programmes de prévention qui visent à réduire la survenue du cancer du sein. C'est dans ce contexte que s'inscrivent, la lutte contre le tabagisme et l'alcoolisme, la pratique régulière d'une activité physique ou encore les recommandations pour une alimentation plus saine et équilibrée (La ligue contre le cancer 2018).

C. Dépistage du cancer du sein

Le dépistage du cancer du sein est une étape importante qui a pour objectif de détecter de manière précoce la tumeur (Shapiro 1977). En effet, plus le cancer du sein a été pris en charge rapidement, plus les chances de survies sont meilleures (Fletcher *et al.*, 1993; Cedolini *et al.*, 2014). D'ailleurs, d'après des études européennes, le dépistage du cancer du sein permettrait une réduction de la mortalité de l'ordre de 25 à 31% chez l'ensemble des femmes invitées au dépistage et de 38 à 48% chez les femmes ayant réellement participer au dépistage (Broeders *et al.*, 2012).

En France, la Direction Générale de la Santé (DGS) a mis en place depuis 2004 un programme national de dépistage organisé pour les femmes âgées de 50 à 74 ans (ANAES 1998). Ce programme recommande d'effectuer tous les deux ans, un examen clinique des deux seins et une mammographie entièrement pris en charge par l'Assurance Maladie (InVS 2011).

D'autre part, les modalités de dépistage du cancer du sein peuvent varier d'une femme à l'autre en fonction de son niveau de risque qui prend en compte principalement les facteurs tels que l'âge, les antécédents personnels et les antécédents familiaux. D'après la Haute Autorité de Santé (HAS), il est recommandé chez les femmes âgées de 25 à 49 ans et de plus de 74 ans de réaliser un examen clinique annuel qui consiste en une palpation des deux seins

par un professionnel (gynécologue, médecin traitant ou sage-femme), afin de détecter des éventuelles anomalies. Des dépistages plus spécifiques sont proposés aux femmes présentant des antécédents personnels et/ou familiaux de cancer avec notamment une consultation d'oncogénétique (**Tableau 2**).

Tableau 2 : Modalités de dépistage en fonction de la population concernée (d'après HAS, 2016)

<i>Situations</i>	<i>Situations ne nécessitant pas de dépistage</i>	<i>Situations justifiant seulement la participation au dépistage organisé</i>	<i>Situations justifiant un dépistage spécifique</i>
<i>Populations concernées</i>	Femmes âgées de moins de 50 ans et de plus de 74 ans. Même dans les situations suivantes : - Diabète de type 2, - Prise d'une contraception orale, - Lésions mammaire sans atypie, - Ménopause tardive, - 1^{ère} grosses après 30 ans, - Nulliparité. En l'absence de facteurs de risque justifiant un dépistage spécifique.	Femmes âgées de 50 à 74 ans. Même dans les situations suivantes : - Densité mammaire radiologique après la ménopause supérieure à 75% (type 4 de la classification Birads de l'ACR), - Traitement hormonal substitutif ou traitement hormonal de la ménopause en cours, - Antécédent familial de cancer du sein avec un score d'Eisinger < 3. En l'absence de facteurs de risque justifiant un dépistage spécifique.	Femmes âgées de 20 ans et plus. Dans les situations suivantes : - Antécédent personnel de cancer du sein ou carcinome canalaire in situ, - Antécédent personnel d'hyperplasie canalaire ou lobulaire atypique ou de carcinome lobulaire in situ, - Antécédent familial de cancer du sein avec score d'Eisinger ≥ 3 ET recherche initiale de mutation des gènes BRCA 1 et 2 dans la famille non informative, - Mutation des gènes BRCA 1 et 2 identifiée.
<i>Indications</i>	Examen clinique mammaire annuel à partir de l'âge de 25 ans. Pas de dépistage mammographique à proposer.	Incitation à la participation au programme national de dépistage organisé : - Examen clinique mammaire - Mammographie tous les 2 ans +/- échographie	Consultations d'oncogénétique en cas de score d'Eisinger ≥ 3. Modalités de dépistage spécifique en fonction du facteur de risque et du niveau de risque (élevé ou très élevé).

D. Physiopathologie du cancer du sein

Le cancer du sein se développe majoritairement à partir des cellules épithéliales du sein ou des cellules souches mammaires. Comme tout autre cancer, le cancer du sein est lui aussi un processus multi-étapes qui résulte d'une accumulation de mutations génétiques au sein d'une cellule. Les trois grandes étapes de la cancérisation sont : l'initiation, la promotion et la progression (Hanahan and Weinberg 2000; Feng *et al.*, 2018) :

- La phase d'initiation se caractérise par la transformation de la cellule normale à la cellule cancéreuse. Cette étape est induite par de multiples altérations du génome qui échappent aux processus de réparation de l'ADN affectant, par conséquent, le contrôle du cycle cellulaire. L'activation des oncogènes (gènes favorisant la tumorigenèse) et/ou à l'inverse l'inhibition des gènes suppresseurs de tumeurs font partie des points clés de cette étape (Sever and Brugge 2015).
- La phase de promotion, quant à elle, se caractérise par une prolifération anarchique qui va donner à partir de cette cellule cancéreuse un ensemble de clones et ainsi former une tumeur.
- La phase de progression est l'étape où la tumeur grossit et peut éventuellement se disséminer, via la circulation sanguine pour donner des métastases.

La cellule cancéreuse acquiert des propriétés bien spécifiques qui lui permettent d'assurer chacune des étapes précédentes (Hanahan and Weinberg 2011) (**Figure 5**) :

- Une autosuffisance en facteurs de croissance permettant aux cellules de proliférer de manière illimitée ;
- Une insensibilité aux signaux extérieurs avec perte de l'inhibition de contact ;
- Une invasion des tissus et formation des métastases ;
- Un potentiel de réplication illimité ;
- Une induction de l'angiogenèse ou néo-angiogenèse : formation anormale de vaisseaux nécessaires à l'alimentation cellulaire ;
- Un échappement à la mort cellulaire programmée ou apoptose.

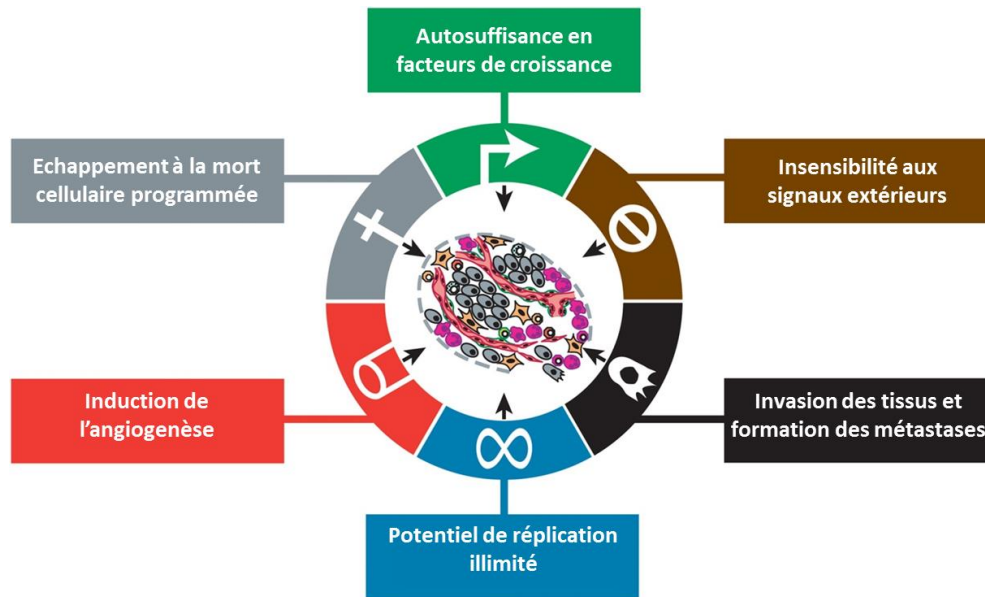


Figure 5 : Processus de cancérisation (d'après Hanahan et Weinberg, 2011)

E. Diagnostic

Lorsqu'une quelconque anomalie est détectée lors des examens de dépistage et éventuellement en présence de symptômes (sein inflammatoire, mamelon rétracté, etc.), des examens supplémentaires sont réalisés dans un ordre bien précis afin d'établir ou non le diagnostic du cancer du sein.

1. Examen clinique

L'examen clinique du ou des sein(s) est réalisé par un oncologue ou un sénologue et comprend souvent deux étapes (Mills 2013; Henderson and Ferguson 2018) :

- L'observation, qui est un examen visuel des seins, consiste à déceler toute anomalie visuelle telle qu'un changement de forme, de couleur, la présence de peau d'orange, d'atteinte cutanée, d'éruptions cutanées, d'ulcération de la peau, de rétraction du mamelon, d'écoulement mamelonnaire ou encore une inflammation du sein.
- La palpation, qui est un examen manuel des seins, consiste à tâter le sein, le mamelon, mais aussi toute la cage thoracique jusqu'au cou ainsi que les aisselles. Le professionnel de santé cherche notamment à détecter la présence/absence de masse, de ganglions, de chaleur anormale, de durcissement mammaire. Il peut également exercer

des pressions sur le tissu mammaire afin de savoir si la patiente est douloureuse ou pas, de déterminer la taille et la localisation approximatives de la masse (Henderson and Ferguson 2018).

Ainsi en présence d'anomalies, une classification dite TNM est établie en fonction de la taille tumorale (T pour tumor en anglais), de l'atteinte ganglionnaire (N pour node en anglais) et de la présence de métastases (M pour metastasis en anglais), on parle à ce moment de TNM clinique (UICC 2016; Giuliano *et al.*, 2017) (**Tableau 3**). A partir de celle-ci, on définit le stade clinique de l'atteinte tumorale qui a une valeur pronostique et qui est compris entre 0 et 5 (Giuliano *et al.*, 2017) (**Tableau 4**).

Tableau 3 : Classification TNM clinique (cTNM) d'après la 8^{ème} édition de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC)
(UICC 2016; Giuliano *et al.*, 2017)

T-Tumeur primitive	
Tx	Tumeur primitive non évaluable
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Tumeur <i>in situ</i> : carcinome intra-canaulaire, ou carcinome lobulaire <i>in situ</i> , ou malade de Paget du mamelon sans tumeur décelable
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1mi	Tumeur ≤ 0,1 cm
T1a	Tumeur > 0,1 et ≤ 0,5 cm
T1b	Tumeur > 0,5 et ≤ 1 cm
T1c	Tumeur > 1 et ≤ 2 cm
T2	Tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm
T3	Tumeur > 5 cm
T4	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau
T4a	Extension à la paroi thoracique
T4b	Extension à la peau œdème (y compris la « peau d'orange »), ou ulcération cutanée du sein, ou nodule de perméation limité au même sein
T4c	A la fois T4a et T4b
T4d	Cancer inflammatoire
N-Ganglion	
Nx	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire
N0	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional
N1	Ganglions axillaires homolatéraux mobiles
N2	Adénopathies axillaires homolatérales fixées entre elles ou à une autre structure anatomique ou adénopathies mammaires internes homolatérales cliniquement apparentes
N2a	Adénopathies axillaires homolatérales fixées entre elles ou à une autre structure
N2b	Adénopathies mammaires internes homolatérales cliniquement apparentes en l'absence d'adénopathie axillaire cliniquement évidente
NX3	Adénopathie sous claviculaire homolatérale OU adénopathie mammaire interne homolatérale cliniquement apparente associée à une adénopathie axillaire homolatérale cliniquement patente OU adénopathie sus claviculaire homolatérale associée ou non à une adénopathie axillaire ou mammaire interne
N3a	Adénopathies sous claviculaires associées à des adénopathies axillaires homolatérales
N3b	Adénopathies mammaires internes associées à des adénopathies axillaires homolatérales
N3c	Adénopathies sus claviculaires homolatérales
M-Métastase	
Mx	Détermination impossible de l'extension métastatique
M0	Absence de métastases à distance
M1	Présence de métastases à distance

Tableau 4 : Stade tumorale en fonction du TNM clinique d'après la 8^{ème} édition de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (UICC 2016; Giuliano et al., 2017)

Stades	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
IB	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
IIA	T1	N1	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T1	N2	M0
IIIA	T2	N2	M0
IIIA	T3	N1	M0
IIIA	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIB	T4	N1	M0
IIIB	T4	N2	M0
IIIC	T quelconque	N3	M0
IV	T quelconque	N quelconque	M1

Cette visite est souvent l'occasion de répertorier l'historique de la patiente (antécédents familiaux, personnels, prise de contraceptif, statut ménopausique, grossesse antérieurs, etc.) qui sera essentiel pour établir les facteurs de risque et orienter au mieux sa prise en charge. Par exemple, une patiente avec des antécédents familiaux importants de cancer sera dirigée vers l'oncogénétique ou encore une patiente ménopausée, à laquelle il faudra prescrire une hormonothérapie, n'aura pas le même traitement qu'une patiente non ménopausée.

A l'issu de cette visite, des examens complémentaires seront à réaliser si une ou des anomalies suspectes ont été détectées (Lauby-Secretan *et al.*, 2015; Henderson and Ferguson 2018).

2. Imagerie

a. Mammographie

La mammographie est une radiographie des seins utilisant des rayons X qui permet d'avoir une image interne des seins et ainsi de détecter des éventuelles anomalies. Elle peut être réalisée soit en dépistage, soit en diagnostic du cancer du sein. Souvent, deux clichés par sein sont effectués : une de face et une en oblique. Si des anomalies ont été mises en évidence lors de l'examen clinique ou sur les clichés précédents, des clichés complémentaires ciblant la zone suspecte peuvent être réalisés (Shapiro *et al.*, 1985).

b. Echographie

L'échographie mammaire est une technique utilisant des ultrasons et permet de générer des images précises de la partie interne des seins et des ganglions. Elle est souvent réalisée en complément de la mammographie, soit pour caractériser la nature des lésions, soit pour faciliter l'interprétation des clichés mammographiques douteux, soit lorsque la mammographie n'a pas été informative du fait de la densité des seins chez certaines patientes (Kelly *et al.*, 2010).

En présence d'anomalies ou de ganglions suspects, le radiologue peut réaliser des prélèvements échoguidés (cf. partie sur les prélèvements I-D-3 ci-dessous, en page 23) : cytoponction ou microbiopsie.

c. IRM mammaire

Plus rarement et en absence de certitude sur la présence ou non d'une anomalie lors des deux examens précédents, une imagerie par résonnance magnétique (IRM) mammaire peut être proposée. L'IRM peut notamment être utile pour faire la différenciation entre une anomalie bénigne et une anomalie maligne (Sardanelli *et al.*, 2010). L'IRM mammaire est également utilisée lorsqu'un traitement par chimiothérapie néoadjuvante est prévu afin d'évaluer la réponse clinique à l'issue du traitement et avant la chirurgie.

d. Classifications des imageries

Une classification des clichés mammographiques selon leur degré de suspicion pathologique a été proposée par l’American College of Radiology (ACR), il s’agit de la classification ACR allant de 0 à 6 (**Tableau 5**) (D’Orsi *et al.*, 2013; Balleyguier and Thomassin-Naggara 2015).

Tableau 5 : Classification en 7 catégories des images mammographiques selon le système BI-RADS en correspondance avec l’American College of Radiology (d’après l’ANAES, 2002).

ACR 0	Classification d’attente : Investigations complémentaires nécessaires (comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc.)
ACR 1	Mammographie normale
ACR 2	Anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire : Opacité ronde avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste) Ganglion intramammaire Opacité(s) ronde(s) correspondant à un/des kyste(s) typique(s) en échographie Image(s) de densité graisseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux) Cicatrice(s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture Macrocalcifications sans opacité (adénofibrome, kyste, adiponécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcifications vasculaires, etc.) Microcalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques Calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses
ACR 3	Anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée : Microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérulentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé Petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d’adénofibrome Opacité(s) bien circonscrite(s), ronde(s), ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidienne(s) en échographie Asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse
ACR 4	Anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique : Microcalcifications punctiformes régulières nombreuses et/ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales Microcalcifications pulvérulentes groupées et nombreuses Microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuses Image(s) spiculée(s) sans centre dense · Opacité(s) non liquidienne(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqués, ou ayant augmenté de volume · Distorsion architecturale en dehors d’une cicatrice connue et stable · Asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisé(s) à limites convexes ou évolutif(s)
ACR 5	Anomalie évocatrice de cancer : Microcalcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, nombreuses et groupées Groupement de microcalcifications quelle que soit leur morphologie, dont la topographie est galactophorique Microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité Microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou microcalcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes Opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers Opacité spiculée à centre dense
ACR 6	Cancer prouvé par biopsie

Par la suite, l'ACR a mis en place la classification selon le système Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) qui se divisent toujours en sept catégories (BI-RADS 0 à 6) et se superposent à la classification ACR 0 à 6. Cette classification est plus générale et permet de classer l'ensemble des imageries mammaires (mammographie, échographie mammaire ou IRM mammaire) selon leur degré de suspicion pathologique (Heinig *et al.*, 2008; D'Orsi *et al.*, 2013; Leithner *et al.*, 2017).

A l'issue des examens d'imagerie, aucune confirmation de diagnostic ne peut être faite ; il est nécessaire de prélever (sous forme de cytoponction et/ou de biopsies) les anomalies observées en imagerie afin d'étudier leur nature grâce à des examens anatomopathologiques.

3. Prélèvements

Différents types de prélèvements au niveau de la zone suspecte peuvent être réalisés en fonction de la décision du radiologue/sénologue et de la nature suspectée de l'anomalie (kyste, microcalcifications, suspicion de cancer) : la cytoponction, la microbiopsie et la macrobiopsie. A l'issue de l'examen, une analyse histologique a lieu afin de déterminer s'il s'agit ou non de cellules cancéreuses. La microbiopsie est l'examen de référence en cas de suspicion de cancer et permet d'établir le diagnostic du cancer du sein suite aux analyses anatomopathologiques.

Lors des micro et/ou macrobiopsies, une agrafe métallique également appelée « clip » est positionnée au niveau du prélèvement pour indiquer la localisation initiale de l'anomalie et servir de repères aux chirurgiens (d'après Fondation ARC, 2018).

4. Diagnostic anatomopathologique

L'examen anatomopathologique est l'étape indispensable au diagnostic du cancer du sein. En effet, en présence de cellules tumorales malignes dans les prélèvements (micro ou macrobiopsie) le diagnostic du cancer du sein sera établi et à l'inverse il peut s'agir par exemple d'un kyste, d'une tumeur bénigne ou encore de cellules saines.

Une fois que le diagnostic du cancer du sein est établi, des analyses complémentaires permettent de caractériser la tumeur selon le type histologique, le grade SBR (Scarff, Bloom et Richardson), la présence ou non des différents marqueurs (récepteurs aux œstrogènes, récepteurs à la progestérone, le statut HER2, le pourcentage de l'index de prolifération Ki67). Chacun de ces paramètres peuvent être des facteurs pronostiques et/ou des facteurs prédictifs de la réponse.

a. Le type histologique

Le type histologique permet de caractériser la tumeur en fonction du type de cellules atteintes et de sa localisation mammaire ; il existe donc différents types de cancers du sein.

L'adénocarcinome est le type histologique le plus répandu (95% des cas), il se développe à partir des cellules épithéliales de la glande mammaire, soit au niveau des canaux (carcinomes canalaire) dans 80% des cas, soit au niveau des lobules (carcinomes lobulaires). Parmi eux, on peut distinguer les carcinomes *in situ* et les carcinomes infiltrants :

- Les carcinomes *in situ* sont des cellules cancéreuses localisées à l'intérieur des canaux ou des lobules sans traverser la membrane basale et atteindre les tissus environnants. En fonction de la localisation canalaire ou lobulaire, on parle respectivement de carcinome canalaire *in situ* (CCIS) ou de carcinome lobulaire *in situ* (CLIS). Les CLIS sont des formes plus rares et ne représentent que 10 à 15% des carcinomes *in situ*. Lorsque les cellules tumorales traversent la membrane basale et atteignent les tissus avoisinants, on parle alors de carcinomes infiltrants. Le pronostic des carcinomes *in situ* reste tout de même meilleur que celui des carcinomes infiltrants.
- Les carcinomes infiltrants sont, à l'inverse, des cellules cancéreuses ayant traversé la membrane basale des canaux ou des lobules pour atteindre les tissus qui entourent les canaux ou les lobules. Tout comme les carcinomes *in situ*, on distingue les carcinomes canalaire infiltrants (CCI) encore appelés carcinomes non différenciés, et les carcinomes lobulaires infiltrants (CLI). Lorsque la maladie évolue, les carcinomes infiltrants peuvent à leur tour se propager et atteindre les ganglions mais aussi d'autres organes, c'est ce qu'on appelle le stade métastatique (Ellis *et al.*, 1992). D'autres formes plus rares de carcinomes infiltrants sont également connues, on peut notamment citer : les carcinomes médullaires (représentent 1% des carcinomes

infiltrants), les carcinomes mucineux qui sécrètent du mucus (représentent 2% des carcinomes infiltrants), les carcinomes tubuleux de petite taille (représentent 1 à 2% des carcinomes infiltrants) ou encore les carcinomes papillaires qui peuvent être infiltrants ou non (s'ils sont infiltrants, ils représentent 1 à 2% des carcinomes infiltrants). Leur pronostic est souvent meilleur que celui des CCI et des CLI.

D'autres types de cancers du sein existent également tels que les sarcomes qui se développent à partir des cellules présentes dans les tissus de soutien (tissu graisseux, muscles, etc.), les tumeurs phyllodes ou les lymphomes.

b. Le grade histologique : SBR ou MSBR

Le grade histologique permet de définir le degré d'agressivité d'une tumeur et se repose majoritairement sur trois caractéristiques morphologiques que sont l'architecture tumorale (pourcentage de formation tubulaire) qui décrit le degré de différenciation des cellules, le pléomorphisme nucléaire (la forme et la taille du noyau) afin de définir le degré de variation par rapport aux cellules saines et enfin l'index mitotique qui permet de décrire la vitesse de prolifération tumorale. Le grade histologique couramment utilisé est celui de Scarff, Bloom et Richardson (SBR), plus communément appelé grade SBR qui a été adapté par Elston et Ellis (Elston and Ellis 1991; Bloom *et al.*, 1998). Un score de 1 à 3 est attribué à chacun des trois paramètres morphologiques cités ci-dessus et la somme des trois permet de calculer un score total compris entre 3 et 9 ; à partir duquel la tumeur est classée en trois différents grades : grade I (score allant de 3 à 5), grade II (score 6 ou 7) et grade III (score 8 ou 9). Plus la tumeur sera indifférenciée, plus le grade sera élevé, ce qui est donc synonyme d'un pronostic faible (**Tableau 6**).

Etant donné que le grade SBR II regroupait plus de 50% des tumeurs et que cela était peu informatif vis-à-vis du pronostic des patientes, Le Doussal *et al.* ont proposé un grade modifié, le MSBR, afin d'affiner l'indicateur pronostique des patientes. Seul le pléomorphisme nucléaire et l'index mitotique sont pris en compte dans le cadre du grade MSBR qui est divisé en cinq grades différents selon les scores. En fonction du grade, deux groupes sont définis : le groupe I rassemblant les grades 1 à 3 est synonyme de faible risque métastatique et le groupe II avec les grades 4 et 5 est synonyme de haut risque métastatique.

Ainsi, le grade MSBR permettrait d'avoir une meilleure prédiction de la survie sans rechute et donc du pronostic (Le Doussal *et al.*, 1989) (**Tableau 7**).

Tableau 6 : Grade histologique SBR (Elston and Ellis 1991)

Paramètres	Score	Grade tumoral total
Formation de tubes Majoritaire (> 75%) Modérée (10-75%) Faible ou nulle (< 10%)	1 2 3	La somme des différents scores obtenus aboutit à un total de 3 à 9 à partir duquel la tumeur est classée en 3 grades. Grade I : 3, 4, 5 Grade II : 6, 7 Grade III : 8, 9
Pléomorphisme nucléaire Variations de taille et de forme des noyaux très discrètes Variations de taille et de forme des noyaux modérées Variations importantes de taille et de forme des noyaux	1 2 3	
Index mitotique Moins de 10 mitoses (pour 10 champs x400) Entre 10 et 20 mitoses (pour 10 champs x400) Plus de 20 mitoses (pour 10 champs x400)	1 2 3	

Tableau 7 : Grade histologique MSBR (Le Doussal *et al.*, 1989)

Pléomorphisme nucléaire	Index mitotique	Grade tumoral total	Groupe ment selon le risque métastatique
1	1	1	I
1	2	2	
2	1		
1	3	3	
2	2		
3	1		
2	3	4	II
3	2		
3	3	5	

c. Les embolies vasculaires

Les embolies vasculaires caractérisent la présence de cellules tumorales dans les vaisseaux sanguins ou lymphatiques. Des études ont montré que leur présence était signe de

mauvais pronostic, puisqu'ils influent négativement sur le risque de récurrence (locale ou métastatique) mais également sur la survie globale (Pinder *et al.*, 1994; Schoppmann *et al.*, 2004; Gujam *et al.*, 2014). D'ailleurs, la 9^{ème} conférence de St Gallen de 2005 a intégré les embolies vasculaires dans les facteurs pronostiques du cancer du sein ; son absence est considérée comme un risque faible de récurrence tandis que sa présence est plutôt liée à un risque de récurrence intermédiaire (Goldhirsch *et al.*, 2005).

d. Récepteurs hormonaux : œstrogènes et progestérone

L'œstrogène et la progestérone sont des hormones sécrétées de manière physiologique par les ovaires, principalement entre la puberté et la ménopause. Ces deux hormones exercent leurs actions par liaison aux récepteurs présents à la surface des cellules (récepteurs aux œstrogènes (RE) et récepteurs à la progestérone (RP)). Elles interviennent dans le développement des caractères sexuels féminins et notamment dans la croissance des seins.

En situation pathologique, les cellules cancéreuses du sein peuvent conserver les récepteurs hormonaux (RH) ; les hormones participent alors au développement tumoral et à sa progression, on parle de cancers hormonosensibles ou hormonodépendants. Le statut hormonal de la tumeur est déterminé en fonction du pourcentage de cellules exprimant les récepteurs. En France, si plus de 10% des cellules sont marquées, la tumeur est considérée positive pour le récepteur en question (RE+ ou RP+) (Balaton *et al.*, 1999). Depuis 2010, des nouvelles recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) proposent un seuil de positivité à partir de 1% des cellules marquées (Hammond *et al.*, 2010). Une tumeur est dite positive aux RH (RH+), lorsqu'elle est positive pour au moins l'une des deux hormones (RE+ ou RP+).

Les RH sont majoritairement présents dans les cancers du sein invasifs (CCI et CLI) les plus différenciés ; les RE sont exprimés dans 75 à 85% des cas, tandis que les RP dans 60 à 70% des cas. Du fait d'une agressivité et d'une prolifération cellulaire moindres, les cancers du sein hormonodépendants sont associés à un meilleur pronostic comparativement aux tumeurs n'exprimant pas de RH (RH-/HER2+ ou triples négatives) (Clark and McGuire 1988; Clarke 2003; Bertaut *et al.*, 2014).

La recherche et le dosage des RH sont notamment essentiels pour la prise en charge thérapeutique de la patiente. En effet, l'indication d'une hormonothérapie dépend du statut

hormonal de la tumeur ; ce qui en fait un facteur prédictif. L'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) a montré dans ses méta-analyses l'intérêt des hormonothérapies (Tamoxifen® ou Inhibiteurs de l'Aromatase) sur la survie globale et la survie sans rechute (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) 2005, 2011).

e. Le statut HER2

La protéine HER2 ou Human Epidermal growth factor Receptor 2 fait partie de la famille des récepteurs de type HER (HER1 ou EGFR, HER2, HER3 et HER4) ou récepteurs aux facteurs de croissance épidermique. Ces récepteurs membranaires sont inactifs lorsqu'ils sont sous forme de monomère. La liaison ligand-récepteur va activer le récepteur et entraîner sa dimérisation (homo ou hétéro-dimères) pour ensuite déclencher son activité tyrosine kinase. Ainsi, s'ensuit tout une cascade de signalisations cellulaires contrôlant les phénomènes de croissance cellulaire et de développement tissulaire, mais aussi les processus de division, de différenciation, de motilité, d'adhérence cellulaire, d'angiogenèse et de survie (Yarden and Sliwkowski 2001).

La protéine HER2 est située à la surface des cellules mammaires et intervient donc dans la croissance du sein. Dans certains cas de cancer du sein, la protéine HER2 est surexprimée à la surface des cellules cancéreuses, on parle alors de tumeurs HER2 positives (Harari and Yarden 2000). Cette surexpression peut être due, soit à une amplification d'*ERBB2* (ou *HER2/neu*, gène codant pour la protéine HER2) résultant de mutations, soit à une modification de l'activité transcriptionnelle. Ainsi, la protéine HER2 se trouve surexprimée dans 20 à 30% des cancers du sein ce qui induit une croissance cellulaire plus importante et donc une agressivité tumorale plus élevée. L'équipe de Slamon *et al.* a montré que le statut HER2 est un facteur pronostique à lui seul et d'autres études ont confirmé ces résultats renforçant l'idée que la surexpression HER2 est associée à un mauvais pronostic (Slamon *et al.*, 1987; Kallioniemi *et al.*, 1991; Press *et al.*, 1997; Ross and Fletcher 1998).

En ce qui concerne la valeur prédictive du statut HER2, il s'avère que les tumeurs HER2 positives sont susceptibles de bénéficier d'une thérapie ciblée anti-HER2 tel que le trastuzumab, permettant le blocage du récepteur et par conséquent des étapes qui s'en suivent. Plusieurs études ont mis en évidence le bénéfice de ce traitement que ce soit en situation

adjuvante, néoadjuvante ou métastatique faisant du statut HER2 un réel facteur prédictif (Slamon *et al.*, 2001; Penault-Llorca *et al.*, 2003; Yin *et al.*, 2011; Guiu *et al.*, 2013).

La détermination du statut HER2 se fait selon les recommandations de l'ASCO/ College of American Pathologists (CAP) grâce à l'utilisation des techniques d'immunohistochimie (IHC) ou d'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH). Trois statuts HER2 peuvent être définis en fonction du pourcentage de cellules marquées (IHC) ou du nombre de copies du gène *ERBB2* (FISH) : négatif, équivoque et positif (**Tableau 8**) (Wolff *et al.*, 2013). Depuis 2018, la dernière mise à jour des recommandations ne définit plus que 2 catégories : statut HER2 négatif ou statut HER2 positif selon le score obtenu (Wolff *et al.*, 2018).

Tableau 8 : Détermination du statut HER2 en fonction des résultats de l'IHC et/ou la FISH

Statut HER2 positif	IHC 3+ : Marquage membranaire complet fort de plus de 10% des cellules tumorales FISH positive (amplification du gène HER2) : - Le rapport HER2/CHROMOSOME 17 (R) est ≥ 2 (même si le nombre de copies du gène HER2 est <4) - Et $R < 2$ si le nombre de copies du gène HER2 est ≥ 6
Statut HER2 équivoque	IHC 2+ : - Marquage membranaire incomplet et/ou complet d'intensité faible à modérée de plus de 10% des cellules tumorales - Et marquage membranaire complet de moins de 10% des cellules tumorales FISH équivoque : $R < 2$ si le nombre de copies du gène HER2 est ≥ 4 et < 6.
Statut HER2 négatif	IHC 1+ : Marquage membranaire incomplet d'intensité, à peine perceptible de plus de 10% des cellules tumorales FISH négative (absence amplification du gène HER2) : $R < 2$ avec un nombre de copies du gène HER2 < 4

Abréviations : FISH : Fluorescence par hybridation *in situ* ; IHC : Immunohistochimie ; R : rapport HER2/CHROMOSOME17

f. Le pourcentage de Ki67

Le Ki67 est un antigène nucléaire présent au niveau des cellules prolifératives. Il s'agit donc d'un marqueur de la prolifération dont le dosage se fait par des techniques

d'immunohistochimie (Gerdes *et al.*, 1984). L'index de marquage du Ki67 correspond au pourcentage de cellules marquées par l'anticorps Ki67 (ou MIB1).

Plusieurs études ont notamment mis en évidence les valeurs pronostique et prédictive du Ki67, ce qui permet à la fois d'orienter la décision thérapeutique mais également de prédire la réponse à certains traitements et le risque de rechute. En règle général, un Ki67 inférieur à 10% est synonyme d'une prolifération faible : cette dernière est associée à un pronostic favorable, mais la réponse à la chimiothérapie s'avère être moins importante. A l'inverse, un Ki67 supérieur à 30% est synonyme d'une prolifération élevée, associée à un mauvais pronostic, mais la réponse à la chimiothérapie s'avère être meilleure (Penault-Llorca *et al.*, 2009; Luporsi *et al.*, 2012).

Bien que le dosage du Ki67 soit effectué en routine, l'interprétation de ce pourcentage reste encore discutée puisqu'il n'existe pas de procédure standardisée sur l'interprétation de son score (Dowsett *et al.*, 2011; Romero *et al.*, 2014; Healey *et al.*, 2017).

g. Les différents sous-types de cancers du sein

Les avancées de la génomique ont permis d'affiner les connaissances sur la caractérisation des tumeurs grâce à une analyse simultanée de l'expression de plusieurs gènes. En 2000, Perou *et al.*, ont été les premiers à proposer un regroupement en cluster des tumeurs en fonction de leurs expressions géniques et quatre sous-types ont été définis (basal-like, HER2-enriched, luminal et normal-like) (Perou *et al.*, 2000). Depuis, d'autres travaux ont eu lieu et plusieurs sous-types de cancer du sein ont pu être caractérisés (4 à 7 selon les études) (Sørli *et al.*, 2001; Cancer Genome Atlas Network 2012; Coates *et al.*, 2015). La 8^{ème} édition de l'American Joint Committee on Cancer, quant à elle, se base sur une classification en quatre sous-types moléculaires :

- Luminal A : Les tumeurs sont RH+/HER2- et expriment fortement les RE/RP. Leur taux de prolifération est faible avec un pourcentage de Ki67 bas et un index mitotique peu élevé ; leur grade SBR est souvent compris entre I et II. De ce fait, ces tumeurs sont faiblement proliférantes et sont généralement associées à un bon pronostic avec une bonne réponse à l'hormonothérapie et une moins bonne sensibilité à la chimiothérapie. Les tumeurs lumineales A représentent 50 à 60% des cas et sont donc les plus fréquentes.

- Luminal B : Les tumeurs sont soit RH+/HER2-, soit RH+/HER2+ et expriment faiblement les RE/RP. Jusqu'en 2011, la différenciation entre les tumeurs lumineuses A et B se faisait également en fonction du Ki67 avec respectivement un $Ki67 < 14\%$ ou un $Ki67 \geq 14\%$. Or, la conférence de St Gallen de 2011 a clairement défini l'absence de cut-off fiable pour différencier ces deux sous-types, on parle plutôt d'un pourcentage de Ki67 faible ou élevé. Ainsi, les tumeurs lumineuses B présentent un taux de prolifération important avec un pourcentage élevé de Ki67 et un fort index mitotique et possèdent souvent un grade SBR élevé. Ces tumeurs sont donc plus proliférantes et sont associées à un plus mauvais pronostic que les tumeurs lumineuses A. Néanmoins, elles sont connues pour être chimio-sensibles et leur réponse à l'hormonothérapie est variable. Les tumeurs lumineuses B concernent 10% des cancers du sein (Gnant *et al.*, 2011).
- Her2-like ou HER2 positive : Les tumeurs sont soit HER2+/RH-, soit HER2+/RH+ avec généralement un grade SBR à III. Caractérisées par une forte prolifération, ces tumeurs sont agressives et présentent donc un pronostic plus faible que les tumeurs lumineuses. Néanmoins, elles présentent une bonne réponse aux traitements anti-HER2 et aux chimiothérapies ; elles représentent 15% des cancers du sein.
- Basal-like ou triple-négative : Les tumeurs sont RH-/HER2- avec généralement un grade SBR à III. Elles représentent environ 15% des cas et sont, le plus souvent, traitées par chimiothérapie. Du fait de l'absence de récepteurs hormonaux et de l'absence d'amplification d'*ERBB2*, ces tumeurs ne sont donc pas éligibles à certaines thérapies ciblées. Ces tumeurs sont généralement plus agressives, elles présentent donc l'un des plus mauvais pronostics à ce jour (Nielsen *et al.*, 2004; Livasy *et al.*, 2006).

Cette classification des cancers du sein en différents sous-types possède donc à la fois des valeurs pronostique et prédictive. En effet, en fonction du sous-type moléculaire de la tumeur, le pronostic de la maladie peut varier ; il en est de même pour la décision thérapeutique, la réponse aux traitements, la survie sans rechute et la survie globale (Sotiriou *et al.*, 2003; Goldhirsch *et al.*, 2013).

5. Bilan d'extension

Une fois que le diagnostic du cancer du sein a été confirmé par les examens anatomopathologiques, des bilans d'extension peuvent être réalisés afin de rechercher une dissémination éventuelle de la maladie aux organes distants, on parle également de métastases. Cette recherche s'effectue préférentiellement dans le cas des cancers infiltrants et après évaluation des facteurs de risques métastatiques. Plusieurs études réalisées sur le cancer du sein ont permis d'identifier des organes qui sont préférentiellement à risque de développer des métastases, tels que les os (dans 70% des cas métastatiques), le foie, les poumons, le cerveau (10 à 30% des cas) et les ganglions lymphatiques distants (Senkus *et al.*, 2015; Chen *et al.*, 2018). Les différents types d'examens qui peuvent être proposés sont la radiographie thoracique, l'échographie abdominale, la tomodensitométrie (TDM) ou scanner thoraco-abdominal, la scintigraphie osseuse, la tomodensitométrie par émission de positon (TEP) ou encore l'IRM cérébrale (Nöbauer-Huhmann *et al.*, 2002; Hamaoka *et al.*, 2004; Koolen *et al.*, 2012; Patel and Rajiah 2018).

F. Prise en charge thérapeutique du cancer du sein infiltrant non métastatique

Comme indiqué dans l'Article D6124-131 du Code de la Santé Publique, la décision de la prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de cancer, ainsi que tous changements significatifs de l'orientation thérapeutique, sont décidés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) en présence de médecins de spécialités différentes (oncologues, chirurgiens, radiothérapeutes, anatomo-pathologistes). L'objectif de ces RCP est de proposer une solution thérapeutique personnalisée et adaptée à chaque patient tout en préservant leur qualité de vie. C'est d'ailleurs lors de ces réunions, que la participation à des essais cliniques peut être envisagée.

La prise en charge thérapeutique du cancer du sein prend en compte les caractéristiques cliniques et biologiques de la patiente mais surtout les propriétés anatomopathologiques de la tumeur. En effet, la prise en charge varie en fonction du type histologique de la tumeur et du stade de la maladie.

Les cancers du sein *in situ*, du fait de leur moindre agressivité, se verront proposer une prise charge moins lourde. Pour les CLIS, il sera généralement proposé une surveillance de la

maladie et dans certains cas une exérèse peut être effectuée ; tandis que les CCIS seront préférentiellement traités par chirurgie (conservatrice ou non) qui peut être accompagnée d'une exérèse du ganglion sentinelle.

En ce qui concerne les cancers du sein infiltrants et non métastatiques, différentes types de prise en charge peuvent être proposés, ils sont principalement classés en 2 catégories : les traitements localisés et les traitements systémiques qui seront exposés dans les parties ci-dessous.

Le cancer du sein métastatique, du fait de l'extension de la maladie, est généralement traité de façon systémique et sa prise en charge reposera donc majoritairement sur une chimiothérapie et/ou une thérapie ciblée, voire sur une hormonothérapie en fonction des caractéristiques de la tumeur.

En fonction des situations, les patientes présentant une tumeur au stade précoce peuvent être amenées à bénéficier de plusieurs types de traitement (**Figure 6**) (Senkus *et al.*, 2015).

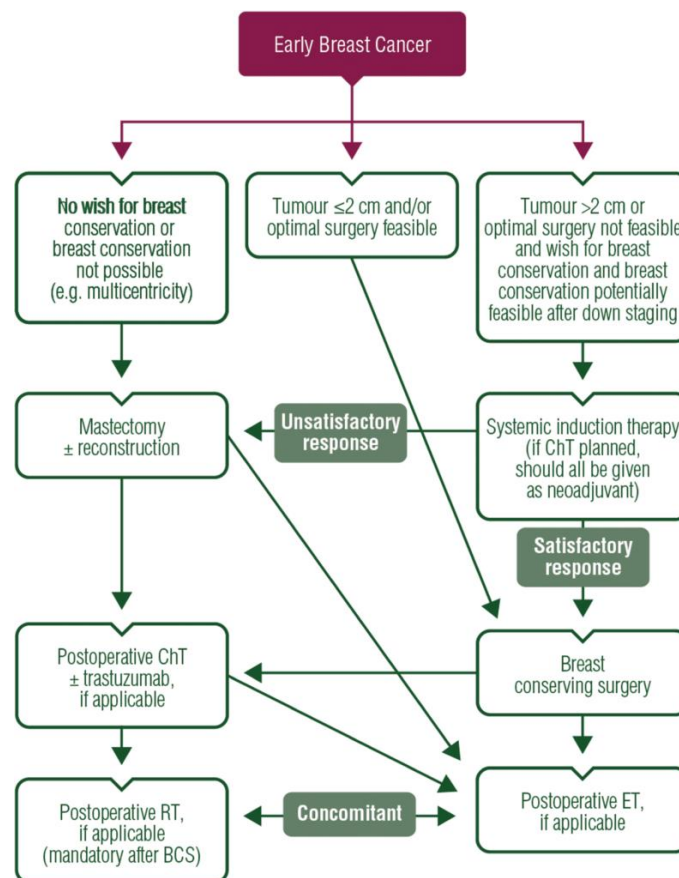


Figure 6 : Arbre décisionnel thérapeutique du cancer du sein invasif au stade précoce (Senkus *et al.*, 2015)

1. Traitements localisés

a. La chirurgie

La chirurgie reste le traitement de référence et de première intention du cancer du sein, le but est d'obtenir une résection complète de la tumeur avec des marges saines afin de réduire les risques de rechute. En fonction de la taille tumorale, de la multi-focalité de la tumeur, une contre-indication quelconque ou encore du choix de la patiente, deux types de chirurgie peuvent être proposés :

- La chirurgie dite « conservatrice », ou encore appelée tumorectomie, consiste à réséquer uniquement la tumeur. Elle est réalisée de manière préférentielle lorsqu'il s'agit d'une lésion unique et de petite taille ($\leq 2\text{cm}$) et permet notamment une conservation du sein qui reste un critère esthétique important pour la patiente.
- La chirurgie dite « non conservatrice », également appelée mastectomie, consiste à pratiquer une ablation complète du sein atteint. Elle est réalisée dans le cas des tumeurs multifocales et/ou de grande taille. Des reconstructions mammaires peuvent être proposées aux patientes qui le souhaitent (Association of Breast Surgery at Baso 2009).

La chirurgie peut également être accompagnée de l'exérèse d'un ganglion sentinelle pour évaluer l'atteinte ganglionnaire. Si le résultat est positif ou si l'exérèse du ganglion sentinelle n'a pu avoir lieu, un curage axillaire peut être préconisé. Le curage consiste à retirer une dizaine de ganglions afin d'examiner la présence de cellules tumorale (Krag *et al.*, 2010; Giuliano *et al.*, 2011).

A l'issue de la chirurgie, les caractéristiques tumorales recueillies sur la biopsie seront à nouveau analysées sur la pièce opératoire. Des informations complémentaires telles que la taille tumorale, fondée sur la mesure de la composante invasive, ou l'atteinte ganglionnaire seront disponibles et permettront d'établir la classification histopathologique de la tumeur, appelée pTNM.

En fonction des situations et notamment lorsque la lésion initiale est trop importante, une chimiothérapie néoadjuvante peut être proposée avant la chirurgie afin de réduire la taille tumorale et faciliter la résection tumorale. Dans ce cas, les caractéristiques tumorales recueillis sur la pièce opératoire permettront d'évaluer la réponse au traitement grâce à la taille résiduelle de la tumeur et l'atteinte au niveau ganglionnaire. La classification

histopathologique de la tumeur sera cette fois-ci appelée ypTNM souvent complétée par les scores de réponses histologiques de Chevallier et de Sataloff, habituellement utilisés en France (Chevallier *et al.*, 1993; Sataloff *et al.*, 1995). Néanmoins, d'autres approches ont été proposées pour quantifier la maladie résiduelle telle que l'évaluation du Residual Breast Cancer Burden (RBCB) proposé par Symmans *et al.* (Chevallier *et al.*, 1993; Sataloff *et al.*, 1995; Abrial *et al.*, 2006; Symmans *et al.*, 2007; Chollet *et al.*, 2008).

b. La radiothérapie

La radiothérapie consiste à irradier par des rayonnements ionisants la zone de la tumeur afin de détruire les cellules tumorales et les empêcher de se multiplier. Le principe de la radiothérapie repose sur un traitement localisé qui permet de limiter les effets néfastes sur les cellules saines. Trois types de radiothérapie existent :

- La radiothérapie externe, la plus utilisée, consiste à diriger des rayonnements issus d'une source externe à travers la peau.
- La curiethérapie ou radiothérapie interne, consiste à placer une source radioactive directement au niveau de la zone à traiter et donc à l'intérieur du sein. L'irradiation reste alors limitée à la zone en question et permet de minimiser encore mieux les effets sur les cellules saines.
- La radiothérapie peropératoire a lieu pendant la chirurgie et délivre les rayonnements ionisants directement sur la tumeur. Elle reste peu utilisée dans le cancer du sein.

De manière générale, la radiothérapie a souvent lieu après la chirurgie dans le but d'éliminer les cellules tumorales résiduelles et réduire les risques de rechute. Dans le cas des tumorectomies, elle est fortement préconisée et l'irradiation concerne la glande mammaire ; tandis que pour les mastectomies elle n'est conseillée qu'en cas de tumeur T3-T4 et consiste à irradier la paroi thoracique. En cas d'atteinte ganglionnaire, une irradiation des aires sus- et sous- claviculaires peut être indiquée ; l'irradiation des aires axillaires après curage peut augmenter le risque de lymphœdème ce qui limite son indication (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) *et al.*, 2011; EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) *et al.*, 2014; Hennequin *et al.*, 2016).

2. Traitements systémiques

a. La chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement qui a une action sur les cellules cancéreuses. Le principe de la chimiothérapie consiste à agir sur les mécanismes de division cellulaire afin de détruire les cellules tumorales ou d'inhiber leur croissance et leur prolifération. Elle peut être administrée soit par voie veineuse, soit par voie orale, il s'agit donc d'un traitement systémique passant par la circulation sanguine. Elle a donc un impact sur toutes les cellules de l'organisme et plus particulièrement sur les cellules à division rapide et donc les cellules cancéreuses, mais aussi certaines cellules saines (telles que les cheveux, les ongles, etc.) entraînant par conséquent des toxicités. Souvent, les protocoles de chimiothérapie associent différents types de molécules anti-cancéreuses afin d'avoir une meilleure efficacité.

En fonction des situations, la chimiothérapie peut être indiquée en première intention, on parle alors de chimiothérapie néoadjuvante. Elle consiste dans ce cas à réduire la taille de la tumeur avant l'opération et permet de réaliser dans certaines situations une chirurgie conservatrice si la réponse au traitement est assez importante. Elle peut également être administrée après une chirurgie première, il s'agit alors d'une chimiothérapie adjuvante et concerne majoritairement les patientes avec un risque de récurrence important. Elle consiste donc à limiter les rechutes.

L'indication de la chimiothérapie n'est pas systématique dans le cancer du sein mais se décide après évaluation des différents facteurs de risque incluant les critères cliniques, biologiques, tumoraux et parfois génétiques. Pour les tumeurs de stades avancées, la question se pose moins et la chimiothérapie sera indiquée dans la majorité des cas, sauf pour les tumeurs dites « lumineales A » dont le bénéfice de la chimiothérapie peut être discuté. Les tumeurs triple-négatives, du fait de leur agressivité due à l'absence de thérapies ciblées, seront préférentiellement traitées par chimiothérapie. L'indication d'une chimiothérapie est plus problématique pour les tumeurs de stades précoces et le recours aux tests d'expression génique se fait de plus en plus. Ces tests permettent d'obtenir un score statuant sur le risque de récurrence de la maladie après évaluation de l'expression d'une multitude de gènes. Parmi les plus utilisés, on peut notamment citer : MammaPrintTM, OncotypeDX®, Prosigna ou encore EndoPredict (Lal *et al.*, 2017).

Les chimiothérapies sont classées en plusieurs catégories selon leur mode d'action sur le cycle cellulaire, parmi elles, les classes de médicaments les plus concernés par le cancer du sein sont : les alkylants, les antimétabolites, les agents intercalants de l'ADN et les taxanes.

a-1. Les alkylants

Les agents alkylants ont la capacité de créer des liens chimiques forts entre eux et d'autres composés de l'acide nucléique et donc de l'ADN. Par conséquent, le dédoublement de l'ADN devient alors difficile et bloque alors la division cellulaire entraînant la mort de la cellule. Il existe plusieurs types d'agents alkylants et le plus utilisé dans le cancer sein reste le cyclophosphamide qui nécessite l'intervention de cytochromes P450 hépatiques pour son activation. Les toxicités liées aux alkylants sont la myélosuppression susceptible d'engendrer des troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées et vomissements) et la cystite hémorragique.

a-2. Les antimétabolites

Les antimétabolites sont des substances chimiques qui vont inhiber la synthèse des acides nucléiques indispensables dans les processus de division cellulaire. La molécule la plus utilisée dans le traitement du cancer du sein est le 5-Fluoro-Uracile (5-FU) qui fait partie de la sous-famille des anti-pyrimidiques. Les toxicités associées aux antimétabolites sont la myélosuppression, les mucites et les toxicités de l'épithélium digestif.

a-3. Les agents intercalants

Les agents intercalants sont des substances qui s'intercalent au niveau de l'ADN et inhibent l'activité des topo-isomérases II. Ils empêchent donc son action qui consiste à dérouler l'ADN pour permettre la réplication et/ou la transcription de l'ADN et bloquent par conséquent la multiplication cellulaire. Parmi les nombreux agents intercalants, les anthracyclines sont les plus administrées dans le cancer du sein, on peut notamment citer l'épirubicine et la doxorubicine. Les effets indésirables les plus retrouvés chez les agents

intercalants sont les toxicités hématologiques, digestives et cardiaques pour les anthracyclines.

a-4. Les taxanes

Les taxanes ont une action au niveau des microtubules et entraînent leur rassemblement et leur stabilisation ce qui empêchent la division cellulaire. Le paclitaxel et le docétaxel sont les deux molécules les plus utilisées dans le cancer du sein. Les taxanes sont notamment considérés comme des molécules assez toxiques et entraînent de manière quasi systématique une alopécie et une toxicité unguéale mais également des neuropathies, des aplasies et des œdèmes.

a-5. Les protocoles de chimiothérapie

L'utilisation d'une seule molécule de chimiothérapie est souvent insuffisante. Pour plus d'efficacité des protocoles de chimiothérapie proposent une association de différentes molécules afin d'avoir une action combinée des molécules (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 1988). Des protocoles spécifiques sont définis par pathologie et les plus utilisés dans le cancer du sein sont :

- Le protocole FEC à base de 5-FU, d'épirubicine et de cyclophosphamide suivi d'un protocole à base de taxanes (taxol ou docétaxel) ; un total de 6 à 8 *cures* est souvent proposé aux patientes.
- Le protocole EC à base d'épirubicine et de cyclophosphamide suivi d'un protocole à base de taxanes (taxol ou docétaxel) ; un total de 6 à 8 *cures* est souvent proposé aux patientes.

a-6. Les toxicités liées à la chimiothérapie

Ainsi si l'on résume, la chimiothérapie est susceptible d'entraîner des toxicités diverses qui peuvent varier en fonction de la molécule ou les molécules administrée(s). Il est donc probable d'avoir plusieurs effets secondaires à la fois, surtout si les patientes reçoivent

des protocoles de chimiothérapie. Comme cité précédemment, les toxicités les plus retrouvées sont : l'alopecie, les toxicités unguéales, les nausées, les vomissements, les neuropathies, les mucites et les toxicités hématologiques. Chez les femmes non ménopausées, on retrouve également une gonadotoxicité entraînant une aménorrhée chimio-induite voire une ménopause chimio-induite.

b. Les traitements antihormonaux

Les tumeurs hormonosensibles, c'est-à-dire celles qui expriment les récepteurs à l'œstrogène et/ou à la progestérone, représentent environ 70% des cancers du sein. Chez ces patientes, les hormones participent à la stimulation de la croissance tumorale et une indication d'hormonothérapie peut être proposée dans le but d'inhiber cette croissance des cellules cancéreuses.

L'hormonothérapie a été instaurée dans les années 60 et a révolutionné la prise en charge des cancers hormono-dépendants. Plusieurs travaux ont démontré son efficacité mettant en évidence une amélioration de la survie sans rechute et de la survie globale (Delozier *et al.*, 1986; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) 2011). L'hormonothérapie est souvent proposée en traitement adjuvant pour une durée de 5 ans après la chirurgie et tous les autres traitements adjuvants afin de réduire le risque de récurrence de la maladie. Plus rarement, elle peut également être proposée en situation néo-adjuvante afin de réduire la taille tumorale et ainsi faciliter la prise en charge chirurgicale tout comme la chimiothérapie néoadjuvante.

L'indication de l'hormonothérapie consiste principalement à inhiber la production des œstrogènes ou à bloquer, par compétition, leur action sur les récepteurs. De plus, le choix de l'hormonothérapie dépend tout particulièrement du statut ménopausique de la patiente puisque la production des œstrogènes par les ovaires est stoppée à partir de la ménopause et le taux d'œstrogènes circulants provient alors essentiellement d'une conversion de l'androgène par l'aromatase (Clemons and Goss 2001). Ainsi, trois grands types de traitements antihormonaux peuvent être proposés : les anti-œstrogènes, les inhibiteurs de l'aromatase et les analogues de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires ou Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LH-RH). Bien qu'il ne s'agisse pas d'un traitement systémique, d'autres moyens peuvent être employés afin d'inhiber la fonction ovarienne, on

peut notamment citer une intervention chirurgicale qui consiste en une ablation des ovaires (oophorectomie ou ovariectomie) et/ou de l'utérus (hystérectomie) qui peut être proposée aux patientes plus âgées (à partir de 40 ans en général) ou encore une radiothérapie des ovaires afin de stopper la production de l'œstrogène par les ovaires.

b-1. Les anti-oestrogènes

Les anti-oestrogènes sont des molécules qui ont un rôle variable en fonction du site où ils interviennent, en effet ils peuvent à la fois avoir les propriétés d'un agoniste (au niveau de l'utérus, des os et du foie) que d'un antagoniste (au niveau du sein, du vagin et du système nerveux central).

L'action anti-tumorale est conférée par les propriétés antagonistes de la molécule qui repose sur une inhibition par compétition ; ce sont donc des molécules qui vont venir se fixer aux récepteurs de l'œstrogène présentent sur les cellules tumorales du sein et bloquant par conséquent l'action des hormones sur la cellule.

La molécule la plus utilisée reste le tamoxifène également qualifié de modulateur spécifique du récepteur aux œstrogènes (SERM ou selective estrogen receptor modulator). Le tamoxifène est généralement indiqué sur une durée de 5 ans à une dose de 20mg/jour et son intérêt a été mis en évidence par plusieurs études mais également des méta-analyses dont celle de l'EBCTCG de 2005 qui a reporté une augmentation de 41% de la survie sans rechute (SSR) et de 34% de la survie globale comparativement aux patientes non traitées par tamoxifène (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) 2005).

Initialement indiqué chez les patientes ménopausées, son indication a vite été élargie aux patientes non ménopausées (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) 2005). En effet, le tamoxifène reste l'hormonothérapie recommandée chez les patientes non ménopausées tandis que chez les patientes ménopausées il est plutôt recommandé en seconde intention après les inhibiteurs de l'aromatase, parfois il peut être prescrit 5 ans de tamoxifène suivi de 5 ans d'inhibiteurs de l'aromatase.

Par ailleurs, des études plus récentes dont l'étude ATLAS de Davies *et al.* ont montré qu'une prise de tamoxifène sur une durée de 10 ans, soit 5 années supplémentaires par rapport au groupe contrôle avait une meilleure efficacité sur la SSR et la survie globale à 10 ans

(Davies *et al.*, 2013). Ainsi, la durée de la prise de tamoxifène a été réévaluée à l'ASCO en 2013 pour passer de 5 à 10 ans (ASCO 2014; Burstein *et al.*, 2014).

Malgré une bonne tolérance et une bonne efficacité du tamoxifène, il existe des toxicités dues à son utilisation. Les plus retrouvées sont des bouffées de chaleur, une prise de poids, des sécheresses vaginales, un dérèglement menstruel chez les patientes non ménopausées et des thrombo-embolies. Il a également été prouvé que le tamoxifène était un facteur de risque du cancer de l'endomètre et que ce risque augmentait avec la durée d'utilisation du tamoxifène (Swerdlow and Jones 2005; Davies *et al.*, 2013; Odermatt *et al.*, 2013).

b-2. Les inhibiteurs de l'aromatase

L'aromatase est une enzyme majoritairement présente dans le tissu adipeux et permet la conversion des androgènes, produites par les surrénales, en œstrogènes. Le rôle des inhibiteurs de l'aromatase consiste donc à inhiber l'action de cette enzyme pour éviter cette conversion et par conséquent inhiber la croissance tumorale. Chez les patientes ménopausées, la principale source d'œstrogènes reste celle issue de la conversion des androgènes étant donné que les ovaires n'en sécrètent plus. Ainsi, les inhibiteurs de l'aromatase sont uniquement indiqués chez les patientes ménopausées présentant une tumeur hormono-sensible. Les inhibiteurs de l'aromatase présents dans le marché et utilisés sont ceux de 3^{ème} génération : le létrozole, l'anastrazole et l'exémestane. Leur efficacité comparativement à celle du tamoxifène a d'ailleurs été prouvée par plusieurs auteurs qui reportent une meilleure survie sans rechute, une meilleure survie globale et ces bénéfices sont également présents sur le long terme faisant des inhibiteurs de l'aromatase l'hormonothérapie de référence des patientes ménopausées avec une tumeur hormono-dépendante (Goss *et al.*, 2008; Cuzick *et al.*, 2010; Regan *et al.*, 2011; Bliss *et al.*, 2012).

Les inhibiteurs de l'aromatase peuvent être prescrits, soit seuls pendant 5 ans, soit avant ou après 2-3 ans de tamoxifène pour une durée d'hormonothérapie totale de 5 ans (Dowsett *et al.*, 2010; Burstein *et al.*, 2014). Par ailleurs, chez les patientes non ménopausées au diagnostic le tamoxifène peut être prescrit en premier lieu et en fonction du statut ménopausique, qui peut être modifié par les différents traitements reçus, des inhibiteurs de l'aromatase peuvent être proposés par la suite.

Concernant les effets secondaires des inhibiteurs de l'aromatase, on ne retrouve pas de risque augmenté du cancer de l'endomètre mais on retrouve plus de toxicités cardiovasculaires et de fractures osseuses (Khosrow-Khavar *et al.*, 2017; Goldvaser *et al.*, 2018).

b-3. Les analogues de la LH-RH

Chez les femmes non ménopausées, les œstrogènes sont produits par les ovaires en réponse à une stimulation de l'hormone lutéinisante ou Luteinizing Hormone (LH), elle-même produite par l'hypophyse en réponse à une stimulation de la LH-RH produite par l'hypothalamus. Ainsi les analogues de la LH-RH sont des molécules qui ont pour but de se fixer sur les récepteurs de la LH-RH de manière à entraîner son hyperstimulation. L'hypophyse va alors dans un premier temps augmenter sa sécrétion de LH entraînant par conséquent une sécrétion augmentée d'œstrogènes (et de progestérones), puis l'hypophyse ne répondra plus à l'hyperstimulation ce qui va engendrer une diminution voir une inhibition complète de la sécrétion des œstrogènes par les ovaires. Il s'agit donc d'induire une inhibition de la fonction ovarienne afin de stopper la stimulation de la croissance tumorale par les œstrogènes.

Les molécules les plus utilisées sont la goséréline et la leucoproréline et du fait de leur mode d'action, ils sont exclusivement indiqués chez les patientes non ménopausées. Son utilisation va notamment induire une aménorrhée qui sera réversible à l'arrêt du traitement si les patientes ne sont pas en péri-ménopause d'où une indication privilégiée chez les patientes de moins de 35 ans (International Breast Cancer Study Group (IBCSG) *et al.*, 2003).

Les toxicités les plus retrouvées sont des troubles de l'humeur, une sécheresse vaginale, des bouffées de chaleur et une ostéoporose (Zhang *et al.*, 2017).

c. Les thérapies ciblées

Les thérapies ciblées ont vu le jour dans les années 90' et ont apporté une révolution dans la prise en charge du cancer. Principalement composées d'immunothérapie, les thérapies ciblées possèdent une action spécifique et ciblée sur un ou plusieurs mécanisme(s) des

cellules cancéreuses limitant ainsi leur prolifération. Leur principal avantage est leur action ciblée ce qui limite les effets secondaires.

En ce qui concerne le cancer du sein non métastatique, seul le trastuzumab est utilisé en pratique courante. Il s'agit d'un anticorps monoclonal recombinant spécifique des récepteurs HER2, il n'est donc utilisé que chez les patientes présentant une tumeur HER2 positive (15 à 20% des cancers du sein). Son mode d'action consiste à se fixer sur les récepteurs HER2 bloquant l'accès aux ligands, c'est-à-dire à la protéine HER2. Une inhibition de la transduction des signaux aura donc lieu ce qui va aboutir à une induction de l'apoptose des cellules tumorales concernées. Parmi les nombreuses études qui ont traité de l'efficacité du trastuzumab, on peut par exemple citer l'étude BCIRG-006 dans laquelle Slamon *et al.*, ont mis évidence qu'une supplémentation en trastuzumab pendant un an entraînait une augmentation de la survie sans progression de 6 à 9% et une augmentation de la survie globale de 4 à 5% (Slamon *et al.*, 2001; Piccart-Gebhart *et al.*, 2005). D'autres études ont cherché à voir si une supplémentation plus courte ou plus longue serait plus efficace mais il s'est avéré que la durée de 1 an restait la plus optimale en termes de rechute et de survie (Pivot *et al.*, 2013; Goldhirsch *et al.*, 2013a). Le trastuzumab malgré une bonne efficacité est également connu pour entraîner des toxicités cardiaques (Ades *et al.*, 2014).

 En résumé :

- ✓ Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent et reste la première cause de mortalité par cancer chez la femme.
- ✓ Il s'agit d'une maladie multifactorielle avec des facteurs de risques internes et externes.
- ✓ Le diagnostic anatomopathologique de la maladie permet de caractériser des facteurs pronostiques ainsi que des facteurs prédictifs de la réponse dont les différents sous-types du cancer du sein : Luminal A, Luminal B, HER2 positive et triple-négatif.
- ✓ La prise en charge thérapeutique du cancer du sein non métastatique repose majoritairement sur des traitements systémiques (chimiothérapie, hormonothérapie et thérapies ciblées) et localisés (chirurgie et radiothérapie).
- ✓ La chimiothérapie peut engendrer des toxicités diverses et variées.

Après avoir abordé le cancer du sein dans sa globalité, nous allons maintenant nous focaliser sur les thématiques de ma thèse et évoquer dans la suite de ce manuscrit le cas particulier du cancer du sein de la femme en âge de procréer, les conséquences du cancer sur la qualité de vie et le cas des cancers du sein triple négatifs.

II. Le cancer du sein chez les femmes jeunes

A. Généralités

Le cancer du sein touche principalement les femmes ménopausées avec une moyenne d'âge proche de 60 ans, mais 12 à 20% des patientes atteintes de cancer du sein sont encore en âge de procréer au moment du diagnostic (Ferlay *et al.*, 2013). Les femmes jeunes présentent souvent un cancer avec un grade SBR élevé, ont un risque plus élevé de développer des cancers non-hormonodépendants tels que les cancers triple négatifs, de présenter un envahissement ganglionnaire et d'être porteuses d'une mutation BRCA. Par conséquent, le cancer du sein des femmes jeunes est souvent considéré comme un cancer agressif avec un pronostic plus sombre se traduisant par un taux de survie plus faible justifiant d'ailleurs une prise en charge par chimiothérapie dans la plupart des cas (Kroman *et al.*, 2000; Gajdos *et al.*, 2000; Bleyer *et al.*, 2006).

Comme nous l'avons vu précédemment la chimiothérapie est susceptible d'entraîner des effets secondaires multiples et du fait de leur jeune âge certaines toxicités vont concerner plus particulièrement ces femmes en âge de procréer. Parmi lesquelles, on peut citer la gonadotoxicité qui est une des toxicités qui va impacter la fonction ovarienne des femmes non ménopausées (Goodwin *et al.*, 1999).

B. Fonction ovarienne et ménopause

1. La fonction ovarienne

Les ovaires sont des gonades paires, au nombre de deux, situés dans la cavité péritonéale et contre la paroi pelvienne de la femme. Ils assurent à la fois, une fonction endocrine (sécrétion des hormones sexuelles) et exocrine (production des ovocytes). Chaque ovaire est constitué d'un épithélium, d'une albuginée, d'une couche corticale ou cortex (siège des follicules primordiaux et lieu de maturation des ovocytes) et d'une couche médullaire ou médulla (zone d'irrigation vasculaire et de sécrétion hormonale).

a. La réserve ovarienne et la déplétion folliculaire

La réserve ovarienne correspond à l'ensemble des follicules primordiaux présents dans les deux ovaires et chaque follicule primordial comprend un ovocyte bloqué en 1^{ère} division de méiose ce qui correspond à des follicules immatures. Cette réserve ovarienne se constitue lors de la vie intra-utérine avec un stock maximal de 6 à 7 millions de follicules primordiaux à 5 mois de grossesse. A partir de la 2^{ème} moitié de la vie fœtale, ce stock folliculaire ne cesse de diminuer par apoptose des follicules primordiaux, on parle également d'atrésie folliculaire. Il ne reste donc à la naissance plus que 1 à 2 millions de follicules (Baker T. G. and Zuckerman Solly 1963). Ensuite, la réserve ovarienne subit des modifications physiologiques qui vont induire des périodes de stérilité et de fertilité tout au long de la vie d'une femme (te Velde and Pearson 2002). Ces changements nous permettent de définir les différentes étapes du vieillissement ovarien en allant de la conception à la ménopause (Wallace and Kelsey 2010) :

- La phase impubère : cette phase dure de la naissance à la puberté avec un stock folliculaire qui continue de diminuer et il persiste environ 300 000 à 400 000 follicules à la puberté. A cette période de la vie, la fonction ovarienne est dite inactive et correspond à une période de stérilité (te Velde and Pearson 2002).
- La puberté suivie de la période reproductive : la puberté constitue l'étape d'activation de la fonction ovarienne avec les cycles menstruels et donc l'apparition des règles. La période reproductive est toute la période durant laquelle les ovocytes vont reprendre leur croissance jusqu'à l'ovulation tandis que d'autres follicules vont continuer leur quiescence. Cette phase correspond à la période fertile.
- La péri-ménopause ou transition ménopausique : il s'agit d'une étape transitoire entre la pré-ménopause et la ménopause, elle peut parfois durer plusieurs années. Cette étape est souvent caractérisée par des irrégularités du cycle menstruel avec une perte en quantité et en qualité des ovocytes et donc une fécondité diminuée (Treloar 1981).
- La ménopause : elle marque la fin de la période féconde avec l'arrêt définitif des cycles menstruels et donc des règles. A ce stade, il peut néanmoins subsister quelques centaines de follicules.

De la conception à la ménopause, le taux de follicules subit donc une déplétion continue jusqu'à épuisement du stock. Cette évolution du stock folliculaire en fonction de l'âge des femmes a fait l'objet de plusieurs études et différentes modélisations ont été

proposées parmi lesquelles on peut citer celle de Wallace *et al.* représentée par la **Figure 7**. Ces modélisations peuvent notamment être utiles pour prédire la ménopause, évaluer les chances de fécondité ou encore estimer les risques de survenue des effets secondaires de la ménopause en fonction de l'âge (Block 1952; Faddy *et al.*, 1992; Wallace and Kelsey 2010; Knowlton *et al.*, 2014).

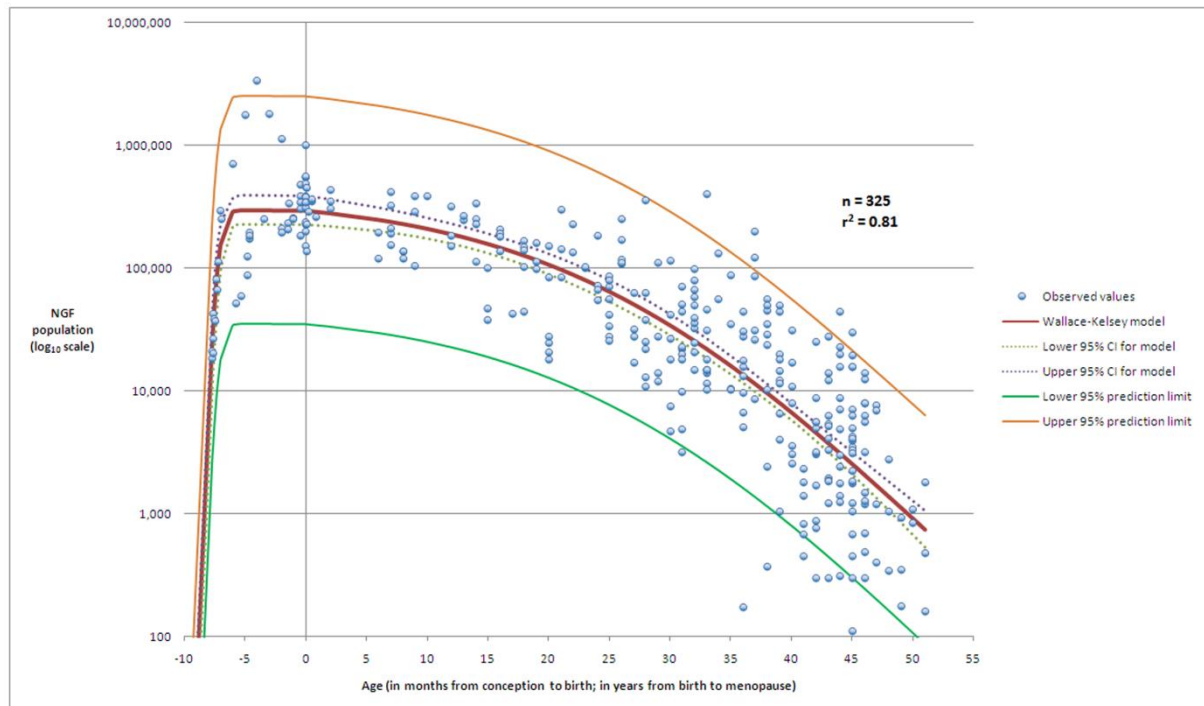


Figure 7 : Modélisation de l'évolution du nombre de follicules primordiaux en fonction de l'âge des femmes(Wallace and Kelsey 2010)

Abréviations : NGF : Nongrowing follicle (follicules primordiaux, primaires et intermédiaires)

b. Les hormones impliquées dans la fonction ovarienne

La fonction ovarienne, active de la puberté à la ménopause, repose sur une régulation cyclique également appelé le cycle menstruel. Ce dernier se met en place à la puberté et permet d'aboutir à l'ovulation d'un ovocyte mature par mois. Le cycle menstruel dure en moyenne 28 jours avec une phase folliculaire de 14 jours allant du 1^{er} jour des règles à l'ovulation (elle a généralement lieu au 14^{ème} jour) et une phase lutéale de 14 jours qui commence à l'ovulation pour se terminer le dernier jour précédant les règles suivantes. La régulation cyclique implique notamment l'action de plusieurs hormones que sont la gonadolibérine ou Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH), l'hormone lutéinisante ou

Luteinizing Hormone (LH), l'hormone folliculo-stimulante ou Follicle-Stimulating Hormone (FSH), l'œstradiol et la progestérone.

La GnRH, sécrétée de façon pulsatile par l'hypothalamus, va induire la sécrétion pulsatile par l'hypophyse de la LH et la FSH qui vont être libérées dans la circulation sanguine. Durant la phase folliculaire, la FSH va agir sur l'ovaire et permettre la maturation d'un certain nombre de follicules primordiaux en follicules antraux, parmi lesquels un follicule dominant va continuer sa croissance jusqu'à l'ovulation. Cette croissance folliculaire va entraîner la sécrétion d'œstradiol avec un pic en fin de phase folliculaire, suivi du pic de LH au 14^{ème} jour qui va induire l'ovulation par libération de l'ovocyte. La phase lutéale correspond à la transformation du follicule en corps jaune qui, sous l'influence de la LH, va sécréter de l'œstradiol et surtout de la progestérone permettant l'épaississement de l'endomètre en vue d'une future grossesse. En cas de fécondation de l'ovocyte, l'embryon s'installe alors dans l'endomètre et la grossesse se poursuit. Dans le cas contraire, le corps jaune arrête la sécrétion de progestérone et les vaisseaux sanguins se contractent pour provoquer une hémorragie par détachement de la muqueuse de l'endomètre qui sera éliminée par le vagin, c'est ce qu'on appelle les règles qui marquent le début d'un nouveau cycle. Durant chaque cycle, l'œstradiol et la progestérone vont exercer des rétrocontrôles positifs et/ou négatifs qui vont jouer sur les sécrétions de FSH et LH et permettre le bon déroulement du cycle (**Figure 8**) (Barbieri 2014).

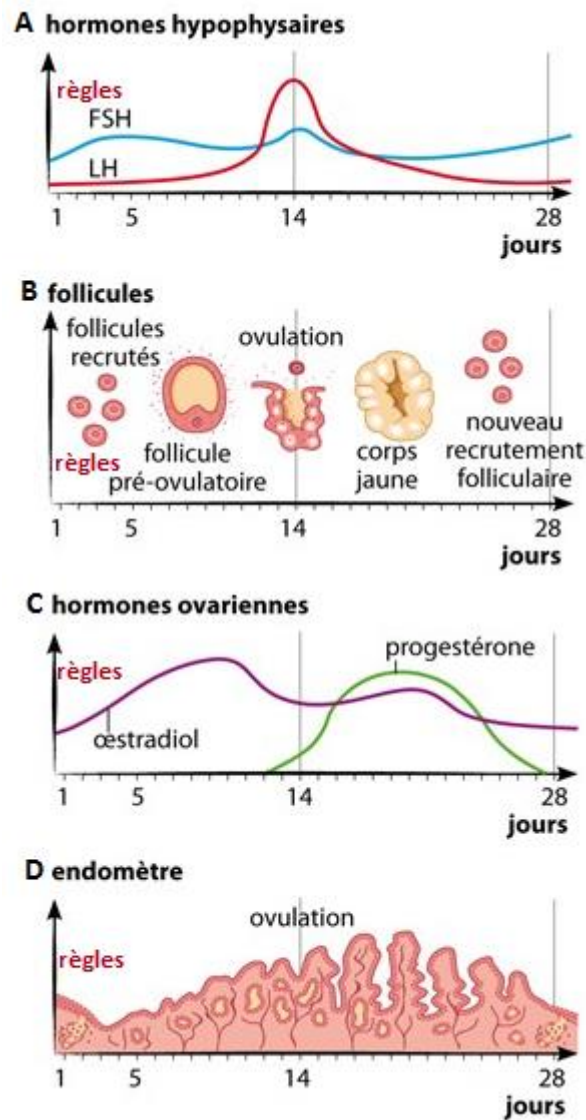


Figure 8 : Le cycle menstruel en fonction des variations hormonales, ovariennes et endométriales (A : Variations des hormones hypophysaires FSH (en bleu) et LH (en rouge), B : Variations et modifications des follicules ovariens durant le cycle, C : Variations des hormones ovariennes œstradiol (en violet) et progestérone (en vert) et D : Variations de l'épaisseur de l'endomètre au cours du cycle menstruel).

2. La ménopause

La ménopause est un processus physiologique marqué par la fin de la fonction ovarienne et donc de la période féconde. Elle fait suite à la période péri-ménopausique qui peut durer plus ou moins longtemps selon les femmes.

a. Définition

La ménopause est définie cliniquement comme un arrêt définitif des règles suite à un arrêt des sécrétions hormonales (œstrogènes et progestérones) résultant lui-même d'une diminution, voire d'un épuisement du stock folliculaire (Broekmans *et al.*, 2009). Théoriquement, elle débute à partir des dernières menstruations, cependant elle est souvent **déterminer de manière rétrospective grâce à la durée d'aménorrhée** (absence de règles). **D'après l'OMS, la ménopause est confirmée à partir d'une aménorrhée d'au moins 12 mois** et reste la durée standard pour qualifier la ménopause (WHO 1996). Il s'agit d'une étape physiologique qui fait partie du vieillissement naturelle de la femme ; elle peut parfois être induite de manière chirurgicale (hystérectomie), thérapeutique (radiothérapie, chimiothérapie) ou pathologique (ovarite auto-immune).

b. Epidémiologie

La ménopause survient aux alentours de 50-51 ans avec une variabilité interindividuelle comprise entre 40 et 60 ans. En France, près de 80% des femmes sont ménopausées entre 45 et 55 ans. **Lorsque la ménopause survient avant 45 ans, on parle de ménopause précoce et environ 5% des femmes sont concernées ;** on parle également d'insuffisance ovarienne prématurée en cas d'aménorrhée d'au moins 4 mois avant 40 ans. A l'inverse, la ménopause est dite tardive lorsqu'elle survient après 55 ans et concerne 5 % des femmes (McKinlay *et al.*, 1992). Ainsi, l'âge de survenue de la ménopause varie d'une femme à l'autre et les causes de cette variation sont souvent multifactorielles et restent difficile à déterminer. Parmi les facteurs les plus fréquents, on peut citer les anomalies génétiques, les antécédents familiaux de ménopause précoce, les facteurs environnementaux, la situation géographique, le tabac, les grossesses antérieures ou encore le stock folliculaire initial (Gold *et al.*, 2013). Parfois, la ménopause peut être provoquée par certains traitements et plus particulièrement les traitements anti-cancéreux tels que : l'ovariectomie, certaines

hormonothérapies, la radiothérapie du bassin ou encore les chimiothérapies (Gracia *et al.*, 2012; Wan *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2017).

c. Diagnostic de la ménopause

Le diagnostic clinique

Le diagnostic de la ménopause est clinique, elle est confirmée à partir d'une aménorrhée d'au moins 12 mois chez une femme d'un âge compatible (autour de 50 ans) et éventuellement associée à des signes climatiques (WHO 1996). Ces derniers peuvent se manifester par des bouffées de chaleur, une sécheresse vaginale, des troubles neuropsychiques, des troubles du sommeil, une prise de poids ou encore des troubles sexuels (Burger 2011; Santoro *et al.*, 2015).

Les variations hormonales

Bien que certaines modifications hormonales soient caractéristiques de la ménopause, le bilan hormonal n'est réalisé que dans des cas particuliers où le diagnostic clinique s'avère être douteux ou difficile. C'est notamment le cas des femmes ayant subi une hystérectomie, sous contraception œstro-progestative ou dans le cas d'une insuffisance ovarienne précoce. **Un bilan hormonal par dosage des taux d'œstradiol, de FSH et de LH peut alors être réalisé. La ménopause est caractérisée par un taux d'œstradiol < 10-20 pg/ml, de FSH > 30 UI/L et de LH > 15 UI/L (Figure 9)** (Freeman *et al.*, 2005; Fauci *et al.*, 2008; Santoro *et al.*, 2017).

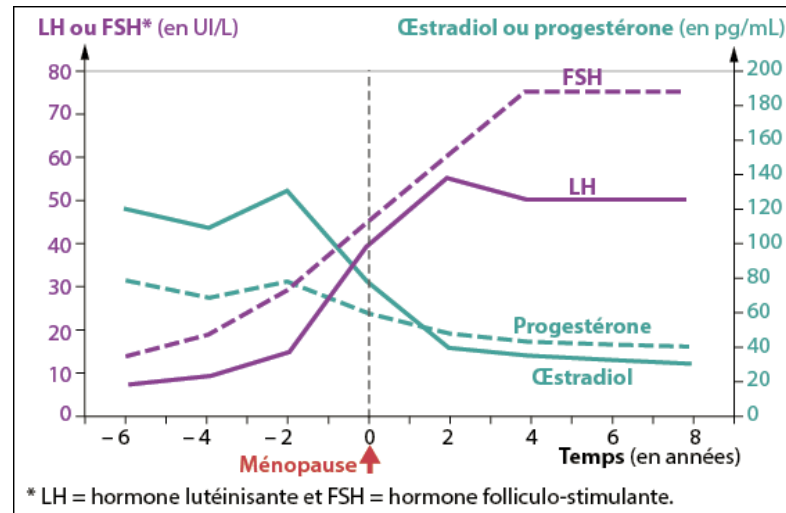


Figure 9 : Variations hormonales à la ménopause (Fauci *et al.*, 2008)

D'autre part, en dehors du cas particulier de l'hystérectomie, il est éventuellement possible de réaliser un test à la progestérone qui permet d'apporter une aide au diagnostic de la ménopause. Ce test consiste à administrer un progestatif pendant une durée de 10 jours et à déterminer si l'arrêt provoque une reprise des cycles menstruels. En cas d'absence de règles, le test est à reproduire 3 fois avant de confirmer le diagnostic de la ménopause ("Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français" 2005).

La réserve ovarienne

L'évaluation de la réserve ovarienne est surtout préconisée dans le cas des problèmes de fertilité en vue d'une future grossesse. Toutefois, il s'avère qu'à la ménopause cette réserve ovarienne est diminuée faisant de cette dernière un marqueur indirect de la ménopause.

Cette réserve ovarienne peut être explorée à l'aide de dosages hormonaux tels que l'AMH et l'inhibine B ou encore par des techniques d'échographies. L'AMH est une hormone sécrétée par les cellules de la granulosa, dont le taux tend à diminuer avec l'âge reflétant ainsi la réserve ovarienne. A la ménopause, le taux d'AMH est < 0.5 ng/ml. L'inhibine B, quant à elle, est également synthétisée par les cellules de la granulosa et a tendance à diminuer à l'approche de la ménopause. Cependant, elle est dépendante des taux de FSH et d'œstradiol faisant de l'AMH l'hormone la plus fiable pour évaluer la réserve ovarienne (Su and Freeman, 2009). En ce qui concerne les échographies, il en existe deux types :

- L'échographie endo-vaginale ou pelvienne permet de déterminer le nombre de follicules antraux et le volume ovarien à l'aide d'ultrasons.
- L'échographie doppler indolore et non invasive, peut être couplée à l'échographie pelvienne et consiste à explorer la fonction et la structure des artères et des veines iliaques. Une bonne vascularisation est synonyme d'une bonne qualité ovocytaire, d'ailleurs certaines études ont recours à l'échographie doppler pour évaluer la vascularisation et la réserve ovarienne (Sezik *et al.*, 2007; Chene *et al.*, 2016).

Le diagnostic de la ménopause lorsqu'elle est difficile peut donc nécessiter le recours aux dosages hormonaux ou encore à des techniques d'échographie. D'ailleurs certains auteurs préconisent de prendre en compte plusieurs facteurs pour définir le statut ménopausique d'une femme, on peut notamment citer le système de classification STRAW (staging the reproductive ageing workshop) qui propose des critères permettant de différencier les stades du vieillissement de la fonction reproductive de la femme. Cette classification repose principalement sur les variations du cycle menstruel et le taux de FSH pour définir la phase reproductive, la transition ménopausique et la ménopause (Soules *et al.*, 2001). Plus récemment, ce système a été amélioré (STRAW+10) afin de proposer une meilleure différenciation des stades en ajoutant comme critères, les taux d'AMH et d'inhibine, le nombre de follicules antraux, ainsi que les symptômes liés à la ménopause (**Figure 10**) (Harlow *et al.*, 2012).

	Menarche					FMP (0)				
Stage	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1 a	+1b	+1c	+2
Terminology	REPRODUCTIVE				MENOPAUSAL TRANSITION		POSTMENOPAUSE			
	Early	Peak	Late		Early	Late	Early			Late
					Perimenopause					
Duration	variable				variable	1-3 years	2 years (1+1)	3-6 years	Remaining lifespan	
PRINCIPAL CRITERIA										
Menstrual Cycle	Variable to regular	Regular	Regular	Subtle changes in Flow/ Length	Variable Length Persistent ≥7- day difference in length of consecutive cycles	Interval of amenorrhea of ≥60 days				
SUPPORTIVE CRITERIA										
Endocrine FSH AMH Inhibin B			Low Low	Variable* Low Low	↑ Variable* Low Low	↑ >25 IU/L ** Low Low	↑ Variable Low Low	Stabilizes Very Low Very Low		
Antral Follicle Count			Low	Low	Low	Low	Very Low	Very Low		
DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS										
Symptoms						Vasomotor symptoms Likely	Vasomotor symptoms Most Likely		Increasing symptoms of urogenital atrophy	

* Blood draw on cycle days 2-5 ↑ = elevated

**Approximate expected level based on assays using current international pituitary standard⁶⁷⁻⁶⁹

* Blood draw on cycle days 2-5 ↑ = elevated

**Approximate expected level based on assays using current international pituitary standard⁶⁷⁻⁶⁹

Figure 10 : Les différents stades du vieillissement de la fonction reproductive de la femme selon STRAW+10(Harlow *et al.*, 2012)

Toutefois, les fluctuations cycliques de ces hormones (œstradiol, FSH, inhibine B) ainsi que la variabilité des signes climatériques (apparition plus ou moins précoces selon les personnes, degré de manifestation plus ou moins importante) font qu'à ce jour, il n'existe pas de marqueurs fiables permettant de caractériser la ménopause (Burger 2011). La définition de la ménopause reste donc ambiguë et nécessite des études ultérieures pour définir un ou des marqueurs plus précis de la ménopause. Le taux d'AMH (hormone antimüllérienne) très étudié ces dernières années, a tendance à diminuer à la ménopause et semble être un bon marqueur prédictif de ce dernier (Anderson *et al.*, 2017).

d. Conséquences

La ménopause marque un changement important de l'organisme qui ne sécrète plus d'œstradiol ni de progestérone. Le manque de ces deux hormones peut entraîner plusieurs effets secondaires tels que des bouffées de chaleur, une sécheresse vulvo-vaginale, une altération de l'humeur, des sudations nocturnes, une dysurie, une irritabilité et une nervosité augmentées, des troubles du sommeil, des troubles sexuels, une prise de poids et également l'ostéoporose (Dennerstein *et al.*, 2000; Santoro *et al.*, 2015). De plus, il s'avère que lorsque la ménopause survient de manière précoce les risques de cancer colorectal, d'ostéoporose et

de maladies cardiovasculaires sont augmentés (van der Schouw *et al.*, 1996; van der Voort *et al.*, 2003). Tandis que lorsqu'elle survient de manière tardive les risques de cancers du sein, de l'ovaire et de l'endomètre sont augmentés (van Wayenburg *et al.*, 2000; Ossewaarde *et al.*, 2005).

e. Prise en charge

Pour pallier ces effets secondaires, des traitements hormonaux substitutifs (THS) peuvent être proposés aux femmes ménopausées qui souffrent de troubles climatiques. Ces THS consistent à apporter à l'organisme les deux hormones qu'il ne sécrète plus et ainsi éviter ou diminuer les effets secondaires de la ménopause (Villiers *et al.*, 2013; Davis *et al.*, 2015). Or, certaines auteurs ont montré que ces THS sont parfois inadaptés à certaines patientes et peuvent également entraîner des effets secondaires (augmentation du risque de cancer du sein, de maladies cardiovasculaires et de maladies thromboemboliques veineux) (Hall *et al.*, 2011; Hickey *et al.*, 2017). On peut notamment citer les premiers résultats de l'étude Women's Health Initiative (WHI), consistant à évaluer la balance bénéfice/risque du THM chez les patientes ménopausées, qui a montré une augmentation du risque de survenu du cancer du sein (RR : 1.26) (Rossouw *et al.*, 2002; Anderson *et al.*, 2004). D'ailleurs, l'étude E3N ou encore celle de la Million Women Study ont confirmé ces résultats ce qui a impacté la prescription des THS (Fournier *et al.*, 2005; Beral and Million Women Study Collaborators 2003). Le THS a été limité aux femmes présentant des signes climatiques invalidants, à des doses faibles et pendant une durée minimale (Lasserre and Fournier 2016). Toutefois, les résultats obtenus sur le long terme avec un suivi plus important n'ont pas montré de différence significative en ce qui concerne la mortalité qu'il s'agisse de la mortalité globale ou encore de la mortalité par cancer du sein remettant en cause les premiers résultats de la WHI. Ainsi, les données concernant le risque de survenu du cancer du sein suite au THS semblent contradictoires et nécessitent des études ultérieures (Manson *et al.*, 2017; Chene 2019).

3. La ménopause chimio-induite

La ménopause chimio-induite (MCI) est le terme utilisé pour caractériser la ménopause induite par un traitement de chimiothérapie. En effet, les molécules de chimiothérapie sont connues pour avoir une action systémique et agir sur l'ensemble des

cellules de l'organisme et notamment les cellules à division rapide. Les gonades, c'est-à-dire les ovaires chez les femmes, sont donc concernées et la chimiothérapie va donc agir sur les cellules saines des ovaires et entraîner une déplétion des follicules primordiaux. La chimiothérapie a donc un effet gonadotoxique qui va entraîner une diminution de la réserve ovarienne. En fonction des molécules de chimiothérapie, la dose et la durée du traitement, cette gonadotoxicité peut être plus ou moins importante (Gracia *et al.*, 2012). En pratique, cette gonadotoxicité se traduit généralement par une aménorrhée temporaire et peut parfois entraîner une ménopause voire une ménopause précoce chez les femmes jeunes (Goodwin *et al.*, 1999). Toutefois, la survenue d'une ménopause n'est pas quasi systématique et dépend donc des facteurs cités précédemment (molécules, dose, durée de la chimiothérapie) mais aussi de l'âge des patientes et de leur stock folliculaire (Valagussa *et al.*, 1996).

L'incidence de la MCI varie de 30 à 60% selon les études et dépend énormément de la population étudiée (âge, situation géographique), des traitements reçus mais également de la manière dont est définie la ménopause, l'aménorrhée et la durée de suivi de la cohorte en question (Goodwin *et al.*, 1999; Meirrow 2000; Reh *et al.*, 2008; Anders *et al.*, 2009). Les paramètres étudiés pour définir l'aménorrhée chimio-induite ou la MCI, varient d'une étude à l'autre (aménorrhée, marqueurs biologiques, âge, nombre de follicules antraux etc.) et témoignent de la complexité à caractériser la MCI (Valagussa *et al.*, 1996; Bines *et al.*, 1996).

Dans le cas des MCI, les conséquences sont généralement les mêmes que celles d'une ménopause naturelle. Cependant, ces troubles vont venir s'ajouter à une situation déjà difficile à supporter et à gérer chez ces femmes atteintes d'une maladie grave, nécessitant une prise en charge lourde. De plus, dans le cadre des femmes jeunes on se retrouvera dans des situations de ménopause précoce avec les problèmes liés à la fertilité et toutes les conséquences qui s'en suivent. Par ailleurs, l'idée d'avoir une ménopause précoce, d'être stérile, ou de ne jamais avoir d'enfant peut être difficile à concevoir chez des jeunes femmes. Des solutions de préservation de la fertilité sont notamment proposées à ces femmes afin de leur laisser la possibilité d'avoir des grossesses futures si elles le désirent (Lee *et al.*, 2006). Outre ces problèmes de fertilité, des conséquences sur la qualité de vie peuvent également se présenter (Zhou *et al.*, 2015). Des études restent donc nécessaires dans ce domaine afin de mieux caractériser la MCI et ses conséquences.

 En résumé :

- ✓ Parmi les patientes atteintes de cancer du sein, 12 à 20% concernent les femmes jeunes encore en âge de procréer.
- ✓ Ces patientes jeunes présentent souvent un cancer agressif (grade SBR élevé, envahissement ganglionnaire, cancers non-hormonodépendants, mutation BRCA) justifiant une prise en charge par chimiothérapie.
- ✓ La gonadotoxicité de la chimiothérapie est susceptible d'entraîner des dommages ovariens voire une ménopause précoce.
- ✓ La ménopause est un évènement difficile à caractériser et l'est d'autant plus dans le cas de la ménopause chimio-induite (MCI).
- ✓ Bien qu'il n'existe pas de marqueurs fiables de la ménopause, les paramètres les plus utilisés pour la définir sont une aménorrhée d'au moins 1 an, le taux de FSH, d'œstradiol, le nombre de follicules antraux, ainsi que les symptômes climatiques.
- ✓ Les conséquences d'une MCI sont surtout les problèmes de fertilité et l'impact sur la qualité de vie.

III. Cancer et conséquences sur la qualité de vie

Ces dernières années, l'évolution de la prise en charge des patients dans le domaine de la cancérologie a permis une amélioration de la survie. Toutefois, l'utilisation des traitements anti-cancéreux n'est pas sans conséquence. En plus des retentissements physiques et psychologiques que peut avoir la maladie (anxiété, dépression, fatigue, etc.), les effets secondaires des traitements entraînent souvent un impact négatif sur la qualité de vie des patients. Ainsi, la prise en compte de la qualité de vie des patients cancéreux a connu une importance croissante et est devenue un élément majeur dans la prise en charge thérapeutique du patient.

A. Définition de la qualité de vie

Selon la définition initiale de l'OMS datant de 1948, la santé est « un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité » (OMS 1948). Il s'avère que cette définition de la santé fait déjà référence de manière indirecte à la notion de la qualité de vie qui a ensuite été définie par l'OMS en 1993 comme « la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Il s'agit d'un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement » (WHO 1993). Bien qu'il soit difficile d'élaborer une définition consensuelle de la qualité de vie, il est admis qu'il s'agit d'un concept multidimensionnel avec principalement des dimensions physique, psychologique, sociale et somatique ; mesuré de manière subjective puisqu'il dépend des valeurs et de la perception de chacun (Felce and Perry 1995; Rejeski and Mihalko 2001; Leplège and Coste 2002).

En ce qui concerne le domaine de la santé, l'évaluation de la qualité de vie intègre deux autres paramètres qui sont l'impact de la maladie et les conséquences des traitements ; on parle alors de qualité de vie liée à la santé ou encore d'Health Related Quality of Life (HRQoL) (Leidy *et al.*, 1999; Yin *et al.*, 2016). Les progrès thérapeutiques ont permis une augmentation de la « quantité de vie » et donc une meilleure survie des patients avec une efficacité thérapeutique directe. La qualité de vie devient alors un élément important à prendre

à compte, voire une priorité dans certains cas. Elle fait désormais partie de la prise en charge des patients et demeure un critère non négligeable de la balance bénéfique/risque des traitements tels que le recommandent la Food and Drug Administration (FDA) et l'ASCO (FDA 2006; Smith *et al.*, 2012).

L'évaluation ou la mesure de la qualité de vie peut se faire essentiellement grâce à deux méthodes, soit de manière qualitative à l'aide d'entretiens psychologiques, soit de manière quantitative à l'aide d'outils psychométriques constitués d'échelles ou de questionnaires. Contrairement aux entretiens psychologiques, les outils psychométriques ont l'avantage de permettre une mesure standardisée et d'être plus facile à utiliser (Mercier and Schraub 2005). Quelle que soit la méthode, elle doit être validée, adaptée à la langue du pays et répondre à des critères de fiabilité, de pertinence et de sensibilité afin de permettre une meilleure utilisation et une interprétation correcte (Leidy *et al.*, 1999; Mercier and Schraub 2005).

Des centaines de questionnaires existent parmi lesquels on peut distinguer des questionnaires génériques et des questionnaires spécifiques d'une pathologie ou d'un symptôme donné.

B. Cancer du sein et qualité de vie

En cancérologie, l'étude de la qualité de vie a débuté vers les années 60-70 et l'équipe de Karnofsky *et al.* a été l'un des premiers à proposer une échelle permettant d'évaluer le statut de performance physique, appelé échelle de Karnofsky. Cette échelle allant de 100 à 0 (état général normal - au décès) permet de mesurer l'impact de la maladie et des traitements sur le fonctionnement physique et est toujours utilisée en routine (Karnofsky and Burchenal 1949). Ce n'est que plus tard, dans les années 80-90, que l'essor des études cliniques sur la qualité de vie des patients a eu lieu en France. En effet avec les avancées thérapeutiques, la survie des patients a été nettement améliorée particulièrement pour certaines localisations cancéreuses comme le cancer du sein. Ce qui n'est pas sans conséquence sur le long terme avec les effets secondaires des traitements et les séquelles de la maladie qui peuvent impacter la qualité de vie.

Ainsi, l'intérêt porté à la qualité de vie des patients a été de plus en plus important en oncologie et des questionnaires de qualité de vie adaptés à chaque localisation cancéreuse ont été développés. En ce qui concerne le cancer du sein, les questionnaires les plus utilisés sont :

- L'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core30 (QLQ-C30) (Annexe 1) : il s'agit d'un auto-questionnaire développé dans les pays européens et l'un des plus utilisés en cancérologie. Il est spécifique du cancer et comprend 30 items qui permettent d'évaluer les dimensions fonctionnelle, symptomatique, financière et l'état de santé globale (Aronson *et al.*, 1993).
- L'EORTC Quality of Life Questionnaire-BReast23 (QLQ-BR23) (Annexe2) : en complément du QLQ-C30, il permet d'évaluer spécifiquement la qualité de vie liée au cancer du sein. Il comprend 23 items et évalue des dimensions fonctionnelles et symptomatiques (Sprangers *et al.*, 1996).
- Le Body Image Questionnaire (BIQ) : lui aussi utilisé uniquement chez les patientes atteintes de cancer du sein permet d'évaluer la perception physique, l'image de soi de la patiente (Hopwood *et al.*, 2001).
- Le Functional Assessment of Cancer Therapy - Brast (FACT-B) : il s'agit d'un questionnaire développé aux Etats-Unis et validé en France. Il est utilisé en complément du Functional Assessment of Cancer Therapy - General (FACT-G) qui évalue la QdV générale liée à la santé à l'aide de 34 items qui sont regroupés en dimensions fonctionnelle, physique, sociale/familiale, émotionnelle et évalue également la relation avec le médecin. Le FACT-B comprend 10 items spécifiques du cancer du sein (Cella *et al.*, 1993; Brady *et al.*, 1997).
- Le Short-Form36 (SF36) : questionnaire développé par les anglo-saxons et validé en français, il permet d'évaluer les capacités physiques, la douleur, l'activité physique, la perception de la santé, la capacité psychologique, la santé psychologique, la vitalité et les relations sociales (Leplège *et al.*, 1998; Leplège 2001).

 En résumé :

- ✓ La qualité de vie (QdV) est un concept multidimensionnel et subjectif. En santé, elle devient un élément non négligeable à prendre en compte dans la prise en charge des patients.
- ✓ La QdV peut être mesurée soit par des entretiens psychologiques, soit à l'aide de questionnaires.
- ✓ En cancérologie, face à une amélioration conséquente de la survie, l'étude de la QdV est de plus en plus privilégiée.
- ✓ Dans le cas du cancer du sein, la mesure de la QdV se fait majoritairement à l'aide des questionnaires suivants : QLQ-C30, QLQ-BR23, BIQ, FACT-G, FACT-B, SF-36.

IV. Le cancer du sein triple négatif

Le cancer du sein triple négatif (CSTN), connu pour son agressivité et l'absence de thérapies spécifiques, fait actuellement partie des sous-types les plus étudiés des cancers mammaires. Il s'agit également de l'une des thématiques principales de recherche du Centre Jean PERRIN et de l'UMR1240 d'INSERM/UCA dont environ 1/4 est constitué d'employés du Centre.

A. Généralités

Le classement des cancers du sein en différents sous-types moléculaires, utilisé aujourd'hui pour la prise en charge des patientes, se base essentiellement sur l'expression des récepteurs hormonaux et le statut d'amplification d'*ERBB2* (HER2/neu ou le gène codant pour le récepteur HER2) de la tumeur. Parmi les quatre sous-types évoqués précédemment (Cf. Chapitre I ci-dessus, 4 ci-dessus, g ci-dessus, en page 30), le cancer du sein triple négatif est caractérisé par une absence d'expression des récepteurs hormonaux (œstrogènes et progestérones), ainsi que par une absence d'amplification d'*ERBB2*. L'appellation *basal-like*, quant à elle, se base majoritairement sur l'expression génique et est définie par son origine cellulaire (semblable aux cellules basales des canaux galactophores). Bien que la majorité des tumeurs triples négatives (~70%) fait partie des tumeurs dites *basal-like*, les deux sous-types ne sont pas totalement identiques. Cependant, la distinction entre les deux n'est pas faite de manière systématique et ces deux appellations sont souvent considérées, de façon erronée, comme synonyme (Kreike *et al.*, 2007; Prat *et al.*, 2013; Stover *et al.*, 2016).

Du fait de leurs caractéristiques (haut grade, index de prolifération et index mitotique élevés) et d'absence de thérapies ciblées, la grande majorité des tumeurs triples négatives sont des cancers agressifs avec un développement rapide entraînant par conséquent une atteinte ganglionnaire de manière fréquente et une taille tumorale importante au diagnostic. Le CSTN est donc associé à un mauvais pronostic. De plus, de nombreuses études mettent en avant l'hétérogénéité de ce sous-groupe qui présente une variabilité histologique (carcinome métaplasique, carcinome apocrine, CCI, CLI, carcinome myoépithélial, etc.) et moléculaire (*basal-like*, *claudin-low*), une différence d'évolution de la maladie, ainsi qu'une expression

variable des biomarqueurs (p53, cytokératines, EGFR) ce qui influe sur le pronostic des patientes (Mills *et al.*, 2018).

B. Epidémiologie

Parmi les cancers du sein infiltrants, l'incidence des tumeurs triples négatives (TN) varie entre 10 et 20% (Anders and Carey 2008). Le CSTN est associé à un jeune âge au diagnostic, en effet l'âge médian des patientes atteintes est plus faible que dans les autres sous-types de cancer du sein. Plusieurs études ont également mis en évidence des différences ethniques avec une incidence plus élevée chez les femmes afro-américaines, hispaniques et plus récemment, chez les indiens et les Indiens d'Amérique (Morris *et al.*, 2007; Thike *et al.*, 2010; Plasilova *et al.*, 2016; Thakur *et al.*, 2018).

Les données de la littérature décrivent le CSTN comme étant le sous-type le plus agressif et de mauvais pronostic avec notamment des taux de rechute et de décès importants (Li *et al.*, 2017). En effet, la majorité des rechutes ont lieu dans les 3 ans suivant le traitement initial. L'équipe de Bauer *et al.* a notamment montré que les taux de survie à 5 ans étaient significativement inférieurs chez les patientes TN par rapport aux autres sous-types de cancer du sein, avec respectivement 77% et 93% de survie à 5 ans (Bauer *et al.*, 2007). De la même manière, les taux de rechutes et plus particulièrement les rechutes métastatiques, sont significativement plus élevés dans ce sous-type et notamment chez les patientes présentant un résidu tumoral après le traitement néoadjuvant. Les sites métastatiques divergent des métastases observées dans les autres types de cancers du sein avec préférentiellement des métastases au niveau viscérales (poumons et foie). De plus, on distingue particulièrement un taux plus élevé de métastases cérébrales dans cette sous-population (Dent *et al.*, 2009). Plus généralement, les CSTN sont des tumeurs qu'on peut qualifier d'hétérogènes avec plusieurs sous-types histologiques et génomiques (Lehmann *et al.*, 2011; Burstein *et al.*, 2015; Geyer *et al.*, 2017) mais également avec des profils variables de réponse au traitement néoadjuvant et de rechute (Radosevic-Robin *et al.*, 2014, 2018). De ce fait provient la nécessité de trouver de nouveaux biomarqueurs afin de différencier ces sous-groupes et de leur proposer une prise en charge plus adaptée.

C. Prise en charge thérapeutique

L'absence de récepteurs hormonaux ainsi que l'absence d'amplification d'*ERBB2* ne permettent pas aux patientes TN de bénéficier de thérapies spécifiques telles que l'hormonothérapie et les drogues ciblant HER2. De ce fait, la chimiothérapie, avec la chirurgie et la radiothérapie, restent les traitements majoritairement recommandés pour ces patientes.

Il s'avère que l'index mitotique élevé de ces tumeurs confère une bonne chimio-sensibilité avec des taux plus élevés de réponse ou de réponse complète comparativement aux autres sous-types moléculaires. Les protocoles de chimiothérapies administrés à ces patientes sont souvent à base d'anthracyclines associées à des taxanes (Carey *et al.*, 2007).

Malgré la bonne chimio-sensibilité, les taux des décès et de rechutes locales et/ou métastatiques demeurent tout de même importants dans cette sous-population ce qui incite à continuer les recherches afin de trouver de nouvelles solutions thérapeutiques pour les CSTN. Différentes thérapies sont d'ailleurs en cours d'études telles que : les anticorps ciblant spécifiquement le HER1, les anticorps anti-VEGF (bévacicumab), les anti-PARP, les sels de platines. Mais aussi des associations d'immunothérapies avec des protocoles de chimiothérapies font également l'objet de diverses études cliniques (Stover *et al.*, 2016; McAndrew and DeMichele 2018).

En résumé :

- ✓ Le cancer du sein triple négatif (CSTN) est caractérisé par une absence d'expression des récepteurs hormonaux et d'amplification du gène *ERRB2*.
- ✓ Il s'agit d'un sous-type agressif et de mauvais pronostic avec des taux de rechutes et de décès plus importants que les autres sous-types de cancers du sein.
- ✓ Le CSTN ne possède pas, à ce jour, de thérapies ciblées et la chimiothérapie reste le traitement standard.
- ✓ Plusieurs études cliniques sont en cours afin de proposer une meilleure prise en charge des CSTN qui restent un sous-type très hétérogène.

CHAPITRE 2

PROBLÉMATIQUE ET PRESENTATION DES RESULTATS

I. Objectifs de la thèse

Mon projet de thèse centré sur le cancer du sein fait suite aux travaux menés au Centre Jean PERRIN avec deux axes majeurs, l'un portant sur le cas particulier des femmes jeunes atteintes de cancer et l'autre portant sur un sous-type tumoral précis, le cancer du sein triple négatif.

Le 1^{er} axe de ma thèse concerne le cancer du sein chez les femmes jeunes. L'une des problématiques propre à cette sous-population reste la gonadotoxicité de la chimiothérapie connue pour entraîner une aménorrhée voire une ménopause précoce. Toutefois, cette gonadotoxicité reste difficile à évaluer et il est souvent complexe de déterminer le statut ménopausique des femmes jeunes à l'issue des traitements anticancéreux. Une meilleure connaissance du statut ménopausique permettrait notamment d'adapter le traitement des patientes et plus particulièrement celles qui sont susceptibles de recevoir une hormonothérapie. Par ailleurs, il est admis que le cancer du sein d'une part et la ménopause d'autre part ont tous les deux un impact négatif sur la qualité de vie de manière indépendante (Wiklund 1998; Ganz *et al.*, 2003; Avis *et al.*, 2004; Vanlemmens *et al.*, 2012; Safarinejad *et al.*, 2013). Néanmoins, le lien entre la ménopause chimio-induite chez les femmes jeunes et la qualité de vie reste très peu étudié (Goodman 2004). C'est dans ce contexte que le Centre Jean PERRIN a promu l'étude prospective MENOCOR afin d'étudier :

- l'impact de la ménopause chimio-induite sur la qualité de vie des femmes jeunes,
- l'incidence des patientes ménopausées,
- la sensibilité des hormones ovariennes dans la prédiction du statut ménopausique,
- l'incidence des signes vasomoteurs.

Dans le cadre de cette étude, une analyse intermédiaire a également été prévue sur les 60 premières patientes avec un recul de 18 mois post-traitement afin d'avoir un aperçu des résultats préliminaires et de valider la faisabilité de l'essai.

Le 2^{ème} axe de ma thèse porte sur la dynamique et les facteurs prédictifs de la rechute du cancer du sein triple négatif. Plusieurs études ont analysé les différences entre le CSTN et les autres sous-types de cancer du sein, au niveau de la localisation des rechutes et/ou du temps jusqu'à la rechute (Dent *et al.*, 2009; Kennecke *et al.*, 2010; Li *et al.*, 2017b). Néanmoins, la plupart de ces études concernent des cohortes de patientes traitées par chirurgie première. En effet, malgré une prise en charge généralement par chimiothérapie néoadjuvante

(CTNA) chez les patientes présentant un CSTN agressif et donc avec un risque plus élevé de rechute déjà au moment du diagnostic, les études sur la rechute du CSTN après un traitement néoadjuvant sont encore rares. Il y a également peu d'études comparant le profil de rechutes et les facteurs pronostiques de la rechute entre des cohortes de taille importante ($n > 100$) traitées par chirurgie première d'une part et chimiothérapie néoadjuvante d'autre part (Kennedy *et al.*, 2010). Etant pionnier dans l'introduction de la chimiothérapie néoadjuvante dans le traitement du cancer mammaire, le Centre Jean PERRIN dispose de cohortes importantes de patientes traitées par cette approche (Chollet *et al.*, 2006). De plus, le Centre Jean PERRIN est l'établissement principal de la prise en charge des tumeurs mammaires en Auvergne avec environ 25-30 nouveaux cas de CSTN par an dont une partie est traitée par chirurgie première. Ce grand nombre de patientes pris en charge au centre permet de réaliser des études comparant l'évolution du CSTN en fonction de la prise en charge thérapeutique, à savoir chirurgie première ou CTNA. Les résultats d'une telle comparaison présenteraient un intérêt dans l'amélioration du suivi oncologique des patientes atteintes d'un CSTN après leur prise en charge initiale. En effet, suite à leur prise en charge thérapeutique basée sur la chimiothérapie, la chirurgie et la radiothérapie, le suivi oncologique des patientes TN présente à ce jour une uniformité surprenante qui reste uniquement une surveillance jusqu'à progression de la maladie. De plus, pratiquement toutes les études sur la rechute du CSTN ont été réalisées sur des cohortes nord-américaines. Les études européennes et françaises, sur cette thématique, restent encore rares. De ce fait, nous avons élaboré une étude rétrospective sur le profil, la dynamique et les facteurs pronostiques de la rechute chez les patientes atteintes d'un CSTN et traitées au Centre Jean PERRIN, soit par chirurgie première, soit par chimiothérapie néoadjuvante. Cette étude permettrait de comparer nos résultats aux études publiées et d'attirer l'attention de nos équipes (médecins, soignants, chercheurs, etc.) aux particularités de l'évolution clinique des CSTN pris en charge dans notre institution. Cette recherche s'inscrit donc dans la continuité des travaux réalisés au Centre Jean Perrin qui s'intéresse particulièrement aux biomarqueurs prédictifs et pronostiques des CSTN. On peut notamment citer les essais TVA et TENEO qui se sont focalisés sur l'expression d'EGFR ou encore les recherches menées sur les TILs (tumor infiltrating lymphocytes) (Finck *et al.*, 2019, travail collaboratif ; Nabholz *et al.*, 2014 ; Nabholz *et al.*, 2016 ; Radosevic-Robin *et al.*, 2018).

Ainsi, les objectifs de mes travaux de thèse portent d'une part sur l'analyse intermédiaire de l'étude MENOCOR. Cette analyse était initialement prévue dans le cadre de

l'essai afin d'avoir les résultats préliminaires de l'étude pour répondre aux interrogations ci-dessus et conforter ou non nos hypothèses de départ (**Article 1**). J'avais donc pour missions de poursuivre la gestion de l'étude en tant que chef de projet. Pour cela, j'ai dû m'occuper de la gestion administrative, financière, logistique et réglementaire. J'avais également le rôle d'attachée de recherche clinique (ARC) et d'ARC moniteur qui consistait à poursuivre les inclusions, le suivi des patientes, de recueillir les données nécessaires à l'étude dans les centres extérieurs (monitorings) et d'effectuer la saisie. D'autre part, j'avais en parallèle comme objectif la création d'une base de données sur le cancer du sein triple négatif avec comme finalité l'étude des profils de rechutes de cette population précise afin de définir les facteurs pronostiques de la rechute en fonction des groupes de traitement et du délai de rechute (**Article 2, en cours de rédaction**). Mon rôle a consisté à participer à la création de la base sous SEM, à saisir les données, à améliorer les items (mise à jour, signaler les problèmes), à former les nouveaux étudiants et à participer aux analyses avec le biostatisticien.

II. Etude MENOCOR

Contexte : Avec un âge moyen de 63 ans, le cancer du sein survient principalement chez les femmes de plus de 50 ans ; toutefois 12 à 20% des patientes sont encore en âge de procréer au moment du diagnostic (GLOBOCAN 2012; Ferlay *et al.*, 2014). Ces patientes jeunes présentent souvent une tumeur plus agressive (grade SBR élevé, cancer non hormonodépendant, atteinte ganglionnaire) et de ce fait, elles sont souvent traitées par chimiothérapie qui est connue pour être gonadotoxique (Kroman *et al.*, 2000; Bleyer *et al.*, 2006). Ces femmes jeunes sont donc susceptibles d'être confrontées à une ménopause chimio-induite (MCI) qu'on peut alors qualifier de précoce (Goodwin *et al.*, 1999). Or, l'absence de marqueur précis rend la caractérisation de la ménopause difficile ce qui est d'autant plus complexe dans le cas des MCI. Par ailleurs, il est admis que la QdV des patientes est souvent altérée, cependant peu d'études se sont intéressées au cas particulier des patientes présentant une MCI (Goodman 2004). C'est dans ce contexte que le Centre Jean PERRIN a promu l'étude MENOCOR ayant pour objectif principal l'évaluation à 2 ans de l'impact de la MCI sur le score fonctionnel du QLQ-C30. Les variations des hormones ovariennes et l'impact de la MCI sur les différents aspects de la QdV font partie des objectifs secondaires.

Méthodologie : MENOCOR est une étude prospective et multicentrique (3 centres participants). Les patientes incluses doivent être âgées de 18 à 45 ans, diagnostiquées d'un cancer du sein non métastatique, ni ménopausées, ni en aménorrhée au moment de l'inclusion et traitées par chimiothérapie. L'objectif principal est étudié grâce au score fonctionnel du QLQ-C30. Les autres aspects de la QdV sont étudiés grâce à des questionnaires validés d'auto-évaluation. Les variations hormonales sont analysées par des dosages réalisés sur des échantillons sanguins avant et après la chimiothérapie. Une analyse intermédiaire a été prévue dans l'étude sur les 60 premières patientes incluses avec un suivi d'au moins 18 mois afin d'évaluer la faisabilité de l'essai et d'observer les résultats préliminaires. Parmi les 58 patientes étudiées, deux groupes ont été définis en fonction du statut ménopausique des patientes : non-MCI avec une aménorrhée < 12 mois et MCI avec une aménorrhée $\geq$ 12 mois.

Résultats : Un taux d'inclusion correct avec approximativement 4 inclusions/mois et des données suffisantes nous ont permis de conduire l'analyse intermédiaire. Aucune différence de QdV n'a été mise en évidence entre nos deux groupes de patientes pour l'objectif principal de l'essai ($p = 0.5$). A l'inverse, à 6 mois post-traitement, les patientes ménopausées (MCI) ont tendance à avoir un score plus faible pour le questionnaire spécifique du cancer du sein

QLQ-BR23 ce qui témoigne d'une QdV diminuée ($p = 0.16$). De plus, les signes climatériques sont significativement plus importants chez les patientes MCI ($p = 0.01$). En ce qui concerne les variations hormonales, le taux d'AMH initial est plus élevé chez les patients non-MCI ($p = 0.0032$). Nous avons également observé que les patientes ménopausées étaient plus âgées ($p = 0.00013$), avaient des cycles plus courts ($p = 0.082$) et une aménorrhée plus précoce (0.088).

Conclusion et perspectives : La pertinence de notre hypothèse de départ concernant l'étude, à savoir une diminution de la qualité de vie chez les patientes ménopausées, a été validée suite à cette analyse intermédiaire. Ces résultats préliminaires soulignent que l'âge, en association avec le taux d'AMH initial sont des paramètres qui pourraient nous aider à prédire la fonction ovarienne. Le questionnaire QLQ-BR23 semble plus puissant, plus précis et plus adapté pour évaluer les variations de QdV dans le cas du cancer du sein, que le QLQ-C30. Nous espérons qu'avec un effectif plus important (240) et un recul plus long (30 mois post-traitement), la puissance de l'étude permettra de conclure sur l'impact réel de la MCI sur la qualité de vie de ces jeunes femmes. Au 15/02/2019, l'étude MENOCOR est toujours ouverte aux inclusions dans les 3 centres participants (Centre Jean PERRIN à Clermont-Ferrand, l'Institut Lucien Neuwirth à Saint-Etienne et l'Institut Jean Godinot à Reims). Le nombre total d'inclusion s'élève à 191 patientes sur les 240 prévues dans l'étude. La **figure 11** montre le nombre d'inclusion par année depuis le début de l'essai. Il s'avère que le taux des inclusions est relativement stable d'une année à l'autre.

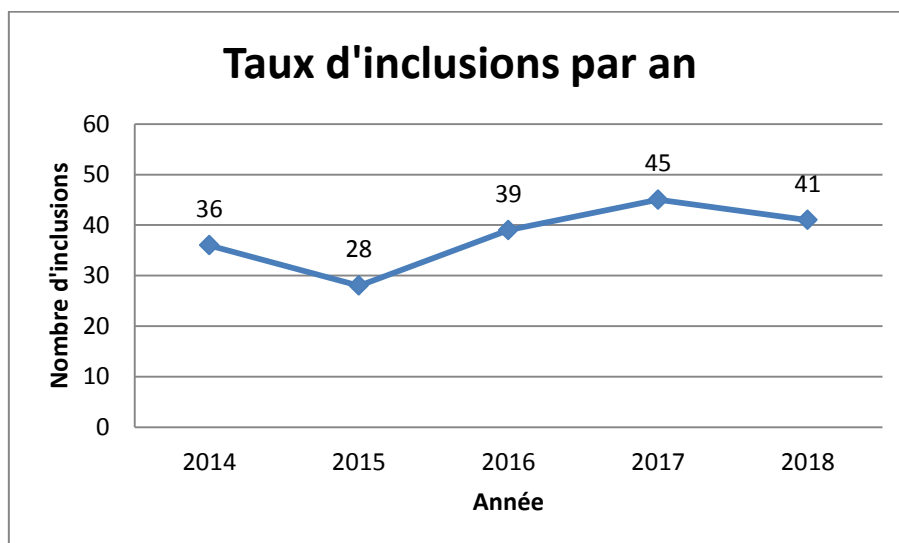


Figure 11 : Taux d'inclusion dans l'étude MENOCOR par année

Article 1

Impact of Chemotherapy-induced Menopause in Women of Childbearing Age With Non-metastatic Breast Cancer – Preliminary Results From the MENOCOR Study

Judith Passildas, Olivier Collard, Aude-Marie Savoye, Joyce Dohou, Angeline Ginzac, Emilie Thivat, Xavier Durando, Fabrice Kwiatkowski, Frédérique Penault-Llorca, Catherine Abrial, Marie-Ange Mouret-Reynier

Clinical Breast Cancer, Vol. 19, No. 1, e74-84, Epub:Oct 23, 2018

III. Etude rétrospective analysant le profil de rechutes des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif

A. Patientes et méthodes

1. Sélection des patientes

Parmi les patients atteints d'un cancer du sein triple négatif et traités au Centre Jean PERRIN entre 2000 et 2015, seuls les patientes de sexe féminin, avec un cancer mammaire primitif triple négatif histologiquement confirmé ont été incluses dans la base de données.

La détermination du statut TN s'est faite grâce aux techniques d'immunohistochimie utilisées en routine et basées sur les recommandations françaises : moins de 10% de cellules tumorales marquées pour les RH (RE et RP) (Balaton *et al.*, 1999), associé à un statut HER2 négatif (score 0 ou 1+ pour l'expression protéique de HER2 par immunohistochimie ou score 2+ sans amplification d'*ERBB2* à la FISH).

En respectant ces critères et après avoir envoyé une note d'information et de non opposition informant les patientes de l'exploitation de leurs données, 320 patientes ont été incluses dans cette étude rétrospective dont 5 ont été exclues suite à l'absence des données concernant le traitement ou le TNM initial. Les 315 patientes restantes ont ensuite été divisées en sous-groupes en fonction du stade de la maladie : 281 patientes (89.2%) ont été diagnostiquées avec un cancer triple négatif aux stades I à III, 10 patientes (3.2%) avaient un cancer du sein inflammatoire et 24 (7.6%) étaient métastatiques au diagnostic (**Figure 12**). Au vu du faible effectif de patientes atteintes d'un cancer du sein inflammatoire, ce sous-groupe a été exclu des analyses. Nous nous sommes donc focalisés sur les 305 patientes restantes, avec d'une part les patientes non métastatiques et d'autre part les patientes métastatiques. Ces deux sous-populations étant très différentes l'une de l'autre, les analyses ont été conduites de manière indépendante pour chacun d'entre elles, sauf pour l'analyse de la survie globale de la population en fonction des rechutes.

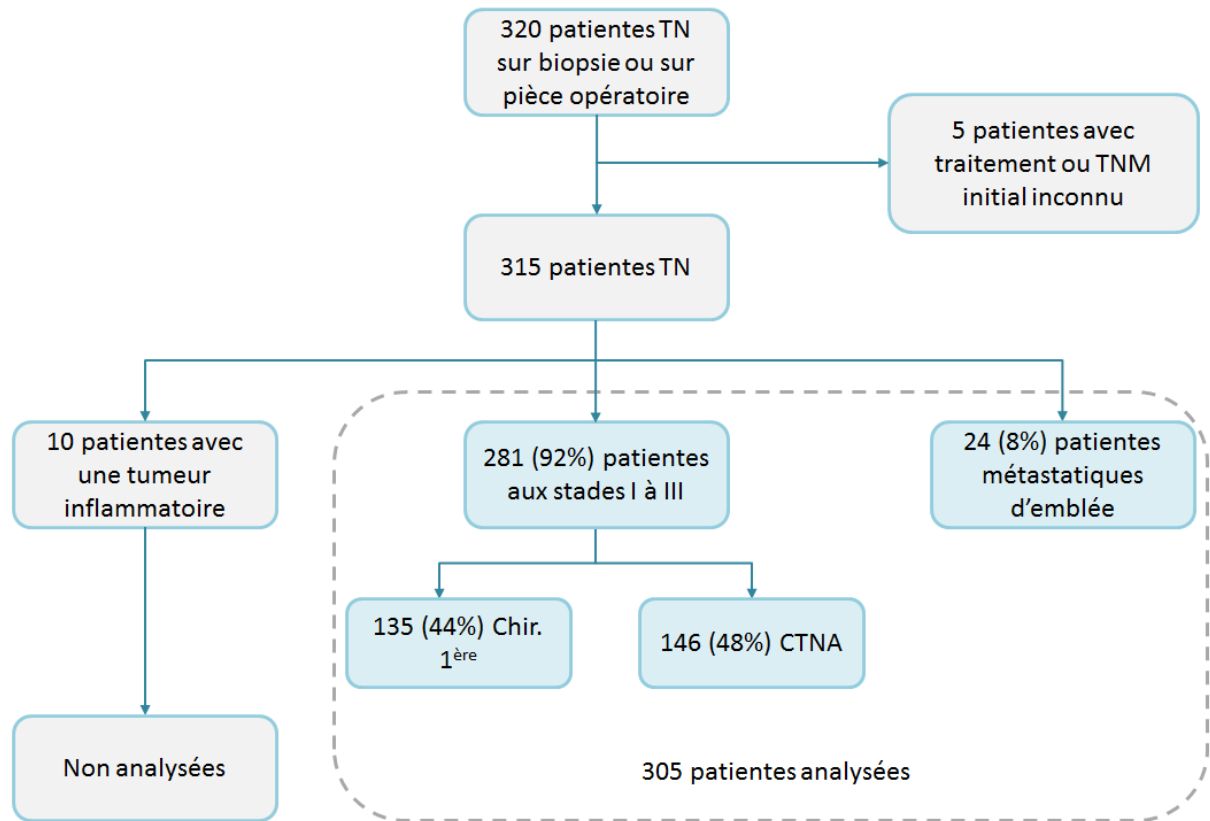


Figure 12 : Sélection des patientes et regroupement en fonction du stade de la maladie

Abréviations : Chir. 1^{ère} : chirurgie première ; CTNA : chimiothérapie néoadjuvante ; TN : triples négatives ; TNM : Tumor, Node, Metastasis

2. Paramètres clinico-pathologiques

Pour chacune des patientes, l'ensemble du dossier médical a été revu afin de recueillir les paramètres clinico-pathologiques suivants : date de naissance, date de diagnostic, le TNM clinique, les caractéristiques anatomopathologiques de la tumeur sur la biopsie et/ou sur la pièce opératoire (le type histologique, le grade SBR, le pourcentage de cellules exprimant le Ki67, la présence d'embolies, le nombre de ganglions envahis (Nb GGE), la taille tumorale ou résiduelle), les traitements reçus, le type de chirurgie, la réponse aux traitements, le statut ménopausique, les caractéristiques de la rechute s'il y a, la date de la rechute, l'état des patientes aux dernières nouvelles et la date des dernière nouvelles.

3. Objectifs

L'objectif de cette étude rétrospective est de caractériser le profil de rechutes des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif et d'identifier les facteurs pronostiques en

fonction du groupe thérapeutique de la patiente et des délais de rechute afin de mieux comprendre l'hétérogénéité des tumeurs TN. Pour cela, nous avons analysé les données des patientes en fonction du stade de la maladie et de leur traitement : patientes non métastatiques traitées par chimiothérapie néoadjuvante, patientes non métastatiques traitées par chirurgie première et patientes métastatiques au diagnostic. Pour la comparaison en fonction des délais de survenue de la rechute à partir du diagnostic différents sous-groupes ont été définis : rechutes survenues dans l'année suivant le diagnostic, rechutes survenues entre 1 et 3 ans suivants le diagnostic, rechutes survenues plus de 3 ans après le diagnostic et absence de rechute. Cette catégorisation des rechutes a notamment pour but de distinguer des facteurs spécifiques des rechutes survenant dans l'année suivant le diagnostic que nous avons qualifié comme rechutes « précoces ». Nous avons utilisé ce critère de rechute précoce suite à nos observations sur les patientes traitées dans les essais néoadjuvants TVA et TENEO (Radošević-Robin *et al.*, 2018) où l'issue des patientes ayant rechuté moins d'un an après la fin du traitement néoadjuvant a été universellement fatale. De plus, ce critère commence à être utilisé dans les essais cliniques évaluant l'efficacité de nouvelles drogues contre le CSTN et un bon nombre de chercheurs cliniques considère l'apparition de la récurrence de la maladie moins d'un an après la fin du traitement précédent comme la caractéristique d'une maladie particulièrement agressive/progressive (Cortés *et al.*, 2019).

4. Considérations statistiques

Les méthodes statistiques utilisées dans ces travaux de thèse ont inclus plusieurs domaines :

- Des analyses descriptives : pour les variables qualitatives, dénombrements des effectifs par classe et calcul des fréquences. Pour les variables quantitatives, calcul des moyennes, écart-types, étendues, normalité de la distribution, médiane et intervalle interquartile. Le test de normalité a été celui de Kolmogorov-Smirnov ou celui de Shapiro et Wilks en cas d'effectif inférieur à 50.
- Des analyses de lien entre deux variables : pour des variables qualitatives, un test du χ^2 a été utilisé, et en présence d'effectifs réduits, c'est le test exact de Fisher qui a été calculé. Quand une seule variable était qualitative (et l'autre quantitative), selon le nombre de classes du critère qualitatif et la distribution de la variable quantitative, un

test t de Student, ou une ANOVA ont été utilisées. En cas de distribution non gaussienne ou de variances inégales, un test U de Mann-Whitney ou un test H de Kruskal-Wallis ont été choisis. Enfin en présence de deux variables quantitatives, un test de corrélation de Pearson a servi pour évaluer le lien entre les deux variables, ou un calcul de coefficient de corrélation des rangs de Spearman si les distributions n'étaient pas gaussiennes.

- Des analyses de survie ont été réalisées à l'aide de la méthode Kaplan-Meier. Les comparaisons entre courbes de survie ont été testées grâce au test du Log-Rank, voire celui de Mantel-Haenszel.
- Des analyses multivariées évaluant l'influence respective de plusieurs paramètres sur la survie sans rechute ont été faites avec le modèle à risque proportionnel de COX, en pas à pas descendant.

Le logiciel SEM (Kwiatkowski *et al.*, 2000) a été utilisé tant pour la gestion des données que pour les analyses statistiques. Les tests étaient réalisés en bilatéral et une probabilité $p \leq 0.05$ a été considérée comme significative.

B. Résultats

1. Caractéristiques de la population générale

Les 305 patientes présentent un âge moyen au diagnostic de 58.7 ± 14.26 ans (médiane à 57.3 ans [27.5-91.8]) avec un suivi moyen de 5.14 ± 3.0 ans (médiane à 4.8 ans [0-19.3]). Les caractéristiques cliniques, pathologiques et thérapeutiques de la population générale et de chacun des sous-groupes sont présentées dans le **Tableau 9**.

Les taux de survie de notre population à 5 et 10 ans s'élèvent respectivement à 79 et 75% ; la médiane n'est donc pas atteinte à 10 ans. La survie globale à 10 ans de la population a été étudiée en fonction de la rechute (ou progression de la maladie pour les patientes métastatiques d'emblée) et une différence significative a été mise en évidence entre les patientes ayant rechuté et celles non en rechute ($p < 10^{-7}$) avec respectivement un taux de survie à 41% et 95% (**Figure 13**).

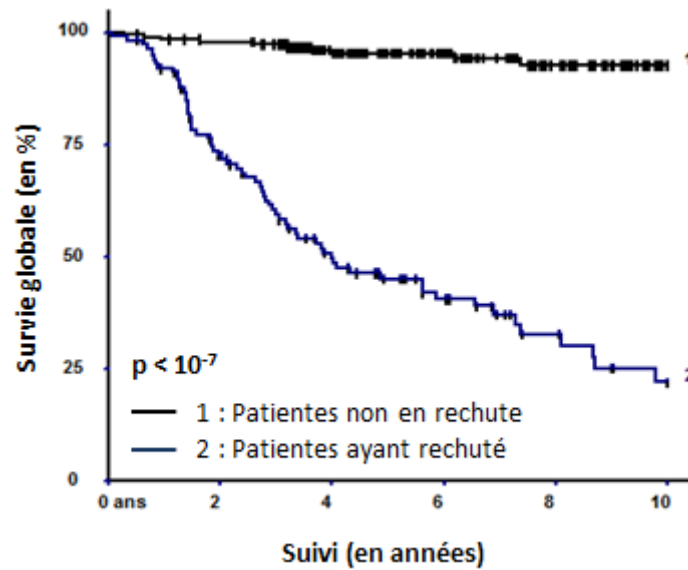


Figure 13 : Survie globale en fonction de la rechute

Le suivi médian de la population étudiée est de 4.8 ans avec respectivement 5.1 ans et 1.3 ans pour la population non métastatique et les patientes métastatiques d'emblée. D'après le suivi médian de la population, la survie analysée pour chacun des groupes ci-dessous ne prendra en compte que les patientes ayant rechuté (si analyse de la SSR), étant décédées (si analyse de la SG) ou ayant un suivi d'au moins 5 ans pour les patientes non en rechute et non décédées afin d'avoir un recul suffisant.

Parmi nos 305 patientes, 106 patientes soit 35% présentent une récurrence de la maladie (ou une progression pour les patientes au stade métastatique).

Tableau 9 : Caractéristiques de la population

Libellé des items	Population totale N = 305	Population Chir. 1 ^{ère} + CTNA (N = 281)	Chirurgies premières (Chir. 1 ^{ères}) (N = 135)	Chimio. néo-adjuvantes (CTNA) (N = 146)	Méta. d'emblée (N = 24)	Proba. associée p
Age au diagnostic	58.7±14.26	58.64±14.33	63.2 ± 14.8	54.4 ± 12.5	59.3 ± 13.5	0.000002
moyenne ± ET [extrêmes]	[27.5-91.8]	[27,5-91,8]	[31.5-91.8]	[27.5-87.3]	[30.5-82.4]	
médiane	57.3	57.1	62.3	52.7	61.8	
< 40 ans	32 (10;5%)	28 (10.0%)	11 (8.1%)	14 (9.6%)	4 (16.7%)	0.00012
[40-70[	202 (66.2)	188 (66.9%)	76 (56.3%)	115 (78.8%)	14 (58.3%)	
≥ 70 ans	71 (23.3)	65 (23.1%)	48 (35.6%)	17 (11.6%)	6 (25.0%)	
Paramètres cliniques						
T	N = 305	N = 281	N = 135	N = 146		
T1	104 (34.1%)	103 (36.7%)	84 (62.2%)	19 (13.0%)	1 (4.2%)	< 10 ⁻⁷
T2	118 (38.7%)	113 (40.5%)	35 (25.9%)	78 (53.4%)	5 (20.8%)	(Sans les inconnus)
T3	43 (14.1%)	41 (14.6%)	3 (2.2%)	38 (26.0%)	2 (8.3%)	
T4	22 (7.2%)	8 (2.8%)	1 (0.7%)	7 (4.8%)	14 (58.3)	
inconnu	18 (5.9%)	16 (5.7%)	12 (9.0%)	4 (2.7%)	2 (8.3)	
Taille clinique (pT) (mm)	N = 209	N = 192	N = 73	N = 119	N = 17	
moyenne ± ET [extrêmes]	37.62 ± 30.3 [0-300]	34.1 ± 21.78 [0 - 100]	20.5 ± 17.9 [0-100]	42.5 ± 19.6 [0-100]	77.4 ± 65.0 [5-300]	< 10 ⁻⁷
médiane	30.0	30.0	20.0	40.0	70.0	
≤ 1 cm	26 (12.4%)	25 (13.0%)	24 (32.9%)	1 (0.8%)	1 (5.9%)	< 10 ⁻⁷
]1-2]	40 (19.1%)	40 (20.8%)	23 (31.5%)	17 (14.3%)	0 (0%)	(< 10 ⁻⁷ entre chir. 1 ^{ères} et néoadj.)
> 2 cm	143 (68.4%)	127 (66,1%)	26 (35.6%)	101 (84.9%)	16 (94.1%)	
N (pN)	N = 287	N = 264	N = 121	N = 143	N = 23	
N0	186 (64.8%)	182 (68.9%)	100 (82.6%)	82 (57.3%)	4 (17.4%)	< 10 ⁻⁷
N1	71 (24.7%)	59 (22.3%)	15 (12.4%)	44 (30.8%)	12 (52.2%)	
N2	19 (6.6%)	14 (5.3%)	4 (3.3%)	10 (7.0%)	5 (21.7%)	
N3	3 (1.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	2 (8.7%)	(0.0006 entre chir. 1 ^{ères} et néoadj.)
NX	8 (2.8%)	8 (0.4)	2 (1.7%)	6 (4.2%)	0 (0.0%)	
Mutation BRCA	N = 289	N = 267	N = 135	N = 146	N = 24	0.036
Muté	35 (12.1%)	35 (13.1%)	13 (9.6%)	22 (15.1%)	0 (0.0%)	(plus de mutations dans les néoadj.)
Non muté	80 (27.7%)	77 (28.8%)	33 (24.4%)	44 (30.1%)	2 (8.3%)	
Inconnu	174 (60.2%)	155 (58.1%)	89 (65.9%)	80 (54.8%)	22 (91.7%)	

Libellé des items	Population totale N = 305	Population Chir. 1 ^{ère} + CTNA (N = 281)	Chirurgies premières (Chir. 1 ^{ères}) (N = 135)	Chimio. néo-adjuvantes (CTNA) (N = 146)	Méta. d'emblée (N = 24)	Proba. associée p
Paramètres de la biopsie						
Type histologique	N = 289	N = 265	N = 122	N = 142	N = 24	0.07
CCI	218 (75.4%)	200 (75.5%)	85 (70.0%)	114 (80.3%)	18 (75.0%)	
CCI + IS	43 (14.9%)	41 (15.5%)	20 (16.4%)	21 (14.8%)	2 (8.3%)	
CLI	4 (1.4%)	3 (1.1%)	2 (1.6%)	1 (0.7%)	1 (4.2%)	
CLI + IS	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	
Autre	22 (7.6%)	19 (7.2%)	14 (11.3%)	5 (3.5%)	3 (12.5%)	
SBR	N = 266	N = 246	N = 106	N = 140	N = 20	0.0024
I	11 (4.1%)	11 (4.5%)	9 (8.5%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	
II	115 (43.2%)	105 (42.7%)	54 (50.9%)	51 (36.4%)	10 (50.0%)	
III	140 (52.6%)	130 (53.8%)	43 (40.6%)	87 (62.1%)	10 (50.0%)	
KI-67	N = 225	N = 206	N = 79	N = 127	N = 19	0.000024
moyenne ± ET	44.3 ± 27.5	44.35 ± 27.74	32.9 ± 23.5	51.5 ± 27.8	44.1 ± 25.0	
[extrêmes]	[0-90]	[0-90]	[2-80]	[0-90]	[5-90]	
Médiane	40	40	30	50	50	
[0-10[	12 (5.3%)	11 (5.3%)	8 (10.1%)	3 (2.4%)	1 (5.3%)	
[10-20[	38 (16.9%)	36 (17.5%)	22 (27.8%)	14 (11.0%)	2 (10.5%)	
[20-100]	175 (77.8%)	159 (77.2%)	49 (62.0%)	110 (86.6%)	16 (84.2%)	
Emboles	N = 235	N = 215	N = 89	N = 126	N = 20	0.37
Oui	17 (7.2%)	14 (6.5%)	6 (6.7%)	8 (6.3%)	3 (15.0%)	
Non	218 (92.8%)	201 (93.5%)	83 (93.3%)	118 (93.7%)	17 (85.0%)	
Paramètres de la pièce opératoire (PO)						
Taille tumorale résiduelle (ypT) (mm)				N = 137	N = 10	0.32
moyenne ± ET				17.5 ± 20.1	31.5 ± 32.4	
[extrêmes]				[0-80]	[0-90]	
médiane				15	14.5	
≤ 1 cm				66 (48.2%)	5 (50.0%)	
]1-2]				29 (21.2%)	1 (10.0%)	
> 2 cm				42 (30.7%)	4 (40.0%)	

Libellé des items	Population totale N = 305	Population Chir. 1 ^{ère} + CTNA (N = 281)	Chirurgies premières (Chir. 1 ^{ères}) (N = 135)	Chimio. néo-adjuvantes (CTNA) (N = 146)	Méta. d'emblée (N = 24)	Proba. associée p
Type histologique	N = 256	N = 246	N = 135	N = 111	N = 10	0.02
CCI	120 (46.9%)	112 (45.5%)	52 (38.5%)	60 (54.1%)	8 (80.0%)	
CCI + IS	115 (44.9%)	114 (46.3%)	72 (53.3%)	42 (37.8%)	1 (10.0%)	
CLI	4 (1.6%)	4 (1.6%)	1 (0.7%)	3 (2.7%)	0 (0.0%)	
CLI + IS	3 (1.1%)	3 (1.6%)	2 (1.5%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	
Autre	14 (5.5%)	13 (5.3%)	8 (6.0%)	5 (4.5%)	1 (10.0%)	
SBR	N = 241	N = 231	N = 99	N = 132	N = 10	0.36
I	7 (2.9%)	7 (3.0%)	1 (1.0%)	5 (3.8%)	0 (0.0%)	
II	89 (36.9%)	87 (37.7%)	39 (39.4%)	48 (36.4%)	2 (20.0%)	
III	145 (60.2%)	137 (59.3%)	59 (59.6%)	78 (59.1%)	8 (80.0%)	
Nb ganglions envahis (pN ou ypN)	N = 274	N = 266	N = 126	N = 140	N = 8	0.0013 (p = 0.17 entre chir1 et néadj)
moyenne ± ET [extrêmes]	1.5 ± 3.5 [0-24]	1.31 ± 3.2 [0-24]	1.1 ± 3.0 [0-19]	1.5 ± 3.4 [0-24]	7.3 ± 5.7 [0-17]	
médiane	0	0	0	0	5.5	
0	185 (67.5%)	184 (69.2%)	94 (75.6%)	89 (63.6%)	1 (12.5%)	
1	32 (11.7%)	32 (12.0%)	12 (9.5%)	21 (15.0%)	0 (0.0%)	
≥ 2	57 (20.8%)	50 (18.8%)	120 (15.9%)	30 (21.4%)	7 (87.5%)	
Recherche de ganglion sentinelle	N = 285	N = 275	133	142	10	< 10 ⁻⁷
Oui	139 (48.8%)	138 (50.2%)	88 (66.2%)	50 (35.2%)	1 (10.0%)	
Curage ganglionnaire	N = 288	N = 278	N = 134	N = 143	N = 10	< 10 ⁻⁷
Oui	170 (59.0%)	162 (58.3%)	46 (34.3%)	115 (80.4%)	8 (80.0%)	
KI-67	N = 240	N = 231	N = 123	N = 108	N = 9	0.53
moyenne ± ET [extrêmes]	44.5 ± 30.0 [0-100]	44.37 ± 30.25 [1-100]	45.4 ± 27.5 [1-100]	43.2 ± 33.0 [0-100]	48.9 ± 23.0 [20-90]	
médiane	40	40	50	40	50	
[0-10[	31 (12.9)	31 (13.4%)	5 (4.1%)	26 (24.1%)	0 (0.0%)	
[10-20[	35 (14.6%)	35 (15.2%)	21 (17.1%)	14 (13.0%)	0 (0.0%)	
[20-100]	174 (72.5%)	165 (71.4%)	97 (78.9%)	68 (63.0%)	9 (100.0%)	
Emboles	N = 247	N = 237	N = 127	N = 110	10	0.0006
Oui	61 (24.7%)	55 (23.3%)	39 (30.7%)	16 (14.5%)	6 (60.0%)	

Libellé des items	Population totale N = 305	Population Chir. 1 ^{ère} + CTNA (N = 281)	Chirurgies premières (Chir. 1 ^{ères}) (N = 135)	Chimio. néo-adjuvantes (CTNA) (N = 146)	Méta. d'emblée (N = 24)	Proba. associée p
Réponse / Chevalier				N = 139	N = 10	
1				30 (21.6%)	0 (0.0%)	
2				2 (1.4%)	0 (0.0%)	0.44
3				98 (70.5)	9 (90.0%)	
4				9 (6.5%)	1 (10.0%)	
Réponse / Sataloff (T)				N = 138	N = 10	
A				52 (37.7%)	3 (30.0%)	
B				52 (37.7%)	3 (30.0%)	0.37
C				26 (18.8%)	2 (20.0%)	
D				8 (5.8%)	2 (20.0%)	
Réponse / Sataloff (N)				N = 137	N = 9	
A				21 (15.3%)	0 (0.0%)	
B				67 (48.9%)	1 (11.1%)	0.016
C				33 (24.1%)	5 (55.6%)	
D				16 (11.7%)	3 (33.3%)	
Divers						
Ménopause	N = 305	N = 281	N = 135	N = 146	N = 24	
Oui	242 (79.3%)	222 (79%)	116 (85.9%)	106 (72.6%)	20 (83.3%)	0.042
Suivi (années) :	N = 305	N = 281	N = 135	N = 146	N = 24	
Moyenne ± ET	5.13 ± 3.0	5.42 ± 2.89	5.81 ± 3.19	5.06 ± 2.54	1.74 ± 1.74	< 10 ⁻⁷
Médiane	4.8	5.1	5.4 ans	4.9 ans	1.3 ans	
Extrêmes	[0-19.3]	[0-19.3]	[0-19.3]	[0.6-11.5]	[0-8.7]	
Rechute	N = 305	N = 281	N = 135	N = 146	N = 24	
oui	108 (35,4%)	89 (31,7%)	32 (23,7%)	57 (39,0%)	19 (79,2%)	
non	185	181	94 (69,6%)	87 (59.6%)	4 (16,7%)	0.0000023
non connue	12	11	9 (6.7%)	3 (2.1%)	1 (4,1%)	

Libellé des items	Population totale N = 305	Population Chir. 1 ^{ère} + CTNA (N = 281)	Chirurgies premières (Chir. 1 ^{ères}) (N = 135)	Chimio. néo-adjuvantes (CTNA) (N = 146)	Méta. d'emblée (N = 24)	Proba. associée p
Types de rechute	N = 108	N = 89	N = 32	N = 57	n = 19	0.000022
Locorégionale	36	39	21	15	0 (0.0%)	
Métastatique	44	44	9	35	0 (0.0%)	
Locorégionales + métastatiques	8	8	1	7	0 (0.0%)	
Progression	19	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	19 (100%)	
Non connu	1	1	1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Survie	N = 305	N = 281	N = 135	N = 146	N = 24	< 10 ⁻⁷
Moyenne ± ET	5 ans	5,3 ans	5,6 ans	5 ans	1,7 ans	
Médiane	NA	NA	NA	7,9 ans	1,4	
Survie sans rechute (SSR)	N = 305	N = 281	N = 135	N = 146	N = 24	< 10 ⁻⁷
Moyenne	4,4 ans	4,7 ans	5,2 ans	4,3 ans	0,9 ans	
Médiane	9,7 ans	NA	NA	9,6 ans	0,9 ans	

Abréviations : Chir. 1^{ères} : chirurgies premières ; CTNA : chimiothérapie néoadjuvante ; ET : écart-type ; Méta. d'emblée : métastatiques d'emblée ; NA : non applicable ; Nb : Nombre ; PO : pièce opératoire

2. Patientes non métastatiques

a. Caractéristiques de la population

Les 281 patientes au stade précoce (I à III) présentent un âge moyen au diagnostic de 58.64 ± 14.33 ans (médiane à 57.1 ans, [27.5-91.8]) avec un suivi moyen de 5.42 ± 2.89 ans (médiane à 5.1 ans, [0-19.3]). Sur les 281 patientes, la majorité présente un carcinome canalaire infiltrant (91.8%). La mutation BRCA a été recherchée chez 122 patientes dont 35 se sont révélées être positives soit 13.1%. En ce qui concerne la taille clinique, 103 (38.7%) patientes présentent une tumeur T1, 113 (42.5%) une tumeur T2, 41 (15.4%) une tumeur T3, 8 (3%) une tumeur T4 et 1 patiente dont la taille tumorale n'a pas été déterminée. La détermination du N clinique, quant à elle, s'est avérée être négative dans 68.9% des cas. Parmi nos 281 patientes, 135 (48%) ont été traitées par chirurgie première et 146 (52%) par chimiothérapie

néoadjuvante. Les caractéristiques de chacune de ces sous-populations sont également présentées dans le **Tableau 9**.

b. Survie

Survie globale

La population non métastatique présente des taux de survie de 84% et 79% à 5 et 10 ans. Par comparaison des sous-groupes chirurgie première et chimiothérapie néoadjuvante, les taux de survie à 5 et 10 ans sont respectivement de 87.8% vs 77.0% (à 5 ans) et 76.7% vs 45.1% (à 10 ans). Il s'avère qu'il existe une différence significative en défaveur du groupe ayant bénéficié de la chimiothérapie néoadjuvante que ça soit à 5 ans ($p = 0.025$) ou à 10 ans ($p = 0.031$) (*Figure 14*).

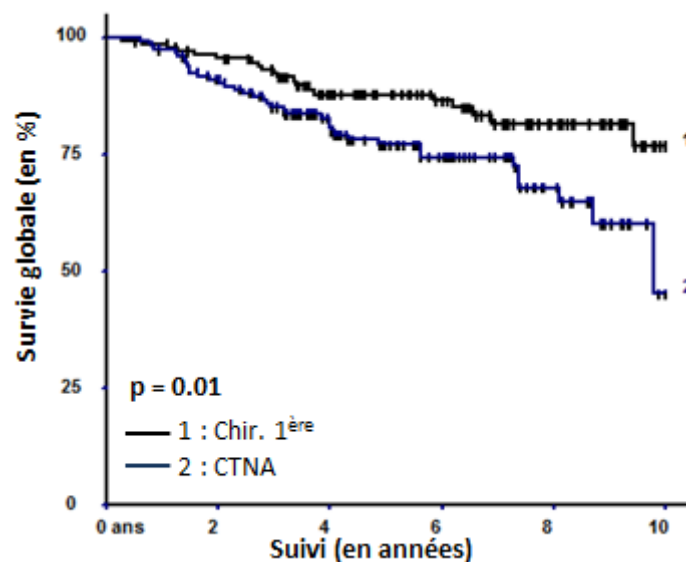


Figure 14 : Survie globale des patientes non métastatiques

SSR

La survie sans rechute à 10 ans est de 52.9% pour l'ensemble des patientes non métastatiques. L'estimation de la survie sans rechute à 5 ans met en évidence des taux de SSR plus élevés pour les patientes traitées par chirurgie première (76%) comparativement aux patientes ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante (62%) avec une différence significative

($p = 0.016$). Cependant, cette différence n'est plus significative pour l'estimation de la survie à 10 ans ($p = 0.15$) (**Figure 15**).

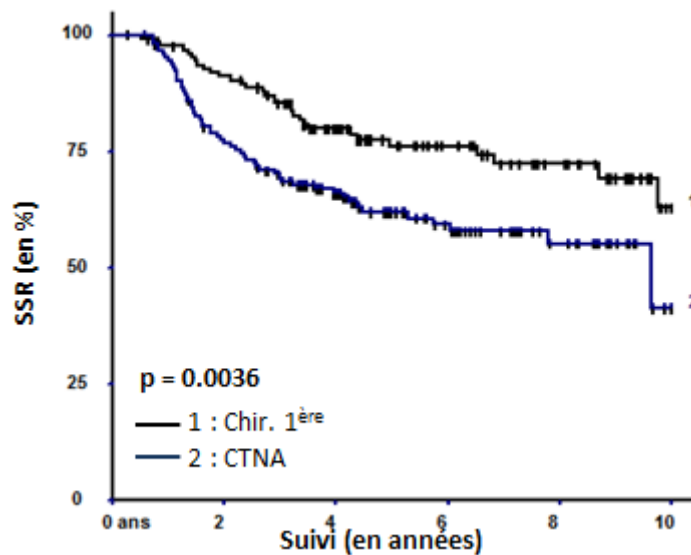


Figure 15 : Survie sans rechute des patientes non métastatiques

En ce qui concerne, les délais d'apparition de la récurrence, le délai moyen est de 2.8 ans. Les taux de récurrence à 3, 5 et 10 ans sont respectivement de 22.8% (60 patientes), 31.5% (78 patientes) et 47.1% (87 patientes). Parmi les récurrences observées, la majorité (69%) survient dans les 3 ans.

Rechutes

Sur l'ensemble des patientes présentant une tumeur de stade I à III, le taux de récurrence est de 31.7% (89/281) dont 43.8% de rechutes locorégionales, 58.4% de récurrences métastatiques (métastatiques + locorégionales compris) et 1% de rechute dont la localisation n'était pas connue. Les métastases sont majoritairement situées au niveau pulmonaire (23.1%), osseux (20.4%), hépatique (17.6%) ; des métastases cérébrales sont également retrouvées dans 10.2% des cas et 21.3% des métastases sont situées au niveau d'autres types d'organes ou de tissus (cutanée, musculaire etc.).

c. Analyses des facteurs pronostiques de la rechute par sous-groupe

Chirurgie première

Analyse univariée

Parmi les différents paramètres clinico-pathologiques étudiés, les facteurs suivants se sont révélés être pronostiques de la rechute : la taille clinique ou T clinique (T1 vs T2+T3+T4 ; $p = 0.096$), le nombre de ganglions à l'examen clinique ou N clinique (N0 vs N+ ; $p = 0.0016$), la présence d'emboles ($p = 0.000016$) ainsi que le nombre de ganglions envahis sur la pièce opératoire ($p_{N0+N1 \text{ vs } p_{N>1}} ; p = 0.00018$). Le taux de rechute augmente donc avec le T clinique, le N clinique, la présence d'emboles et le nombre de ganglions envahis (pN).

Analyse multivariée

Parmi les facteurs pronostiques identifiés en analyse univariée, seuls le nombre de ganglions envahis ($p_{N>1}$) ($p = 0.0031$) et la présence d'emboles sur la pièce opératoire ($p = 0.0047$) se sont révélés avoir un impact pronostique indépendant en analyse multivariée.

Précocité des rechutes

L'analyse des facteurs pronostiques en fonction de la précocité des rechutes (< 1an, 1-3 ans et > 3 ans) permet d'identifier les mêmes facteurs que précédemment c'est-à-dire la présence d'emboles ($p=0.0023$) ainsi que le nombre de ganglions envahis ($p_{N0+N1 \text{ vs } p_{N>1}} ; p=0.029$). La présence d'embolie et un nombre élevé de ganglions envahis sont retrouvés préférentiellement dans les rechutes < 3 ans. Aucun facteur n'a permis de distinguer les rechutes précoces (<1 an) des autres.

L'analyse de la localisation des rechutes a permis de mettre en évidence que les rechutes métastatiques apparaissent deux fois plus précocement (médiane 1.6 ans) que les rechutes locales et controlatérales (médianes respectivement à 3.2 et 3.5 ans), cette différence est d'ailleurs significative ($p=0.017$) (**Figure 16**). En revanche, aucune différence de délai de rechute n'a été observée entre les différentes localisations des rechutes métastatiques ($p = 0.32$).

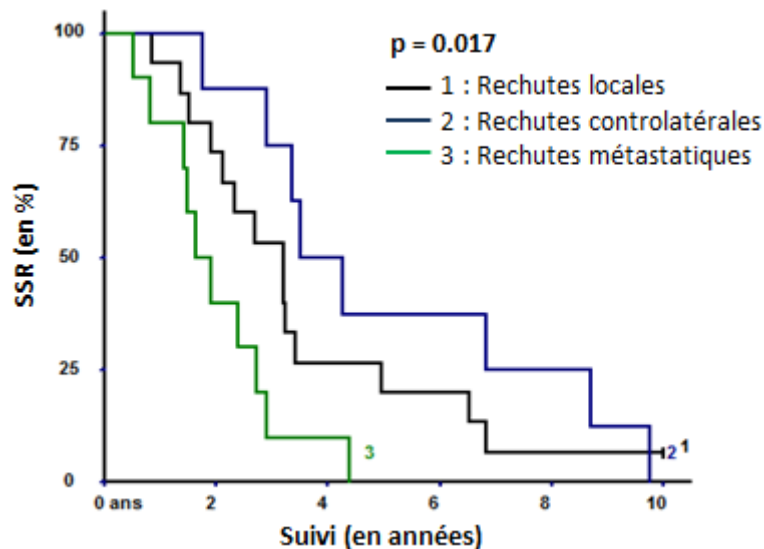


Figure 16 : SSR par localisation des rechutes

Chimiothérapie néoadjuvante

Analyse univariée

En analyse univariée, plusieurs facteurs se sont révélés être pronostiques de la rechute dans le groupe des patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante. On peut citer la taille clinique ou T clinique ($p = 0.000022$) (Figure 17A), le N clinique (N0 vs N+ ; $p = 0.00076$) (Figure 17B), le grade SBR sur la pièce opératoire (1 et 2 vs 3 ; $p = 0.022$) (Figure 17C), la taille tumorale résiduelle (ypT) ($p = 0.00016$) (Figure 17D), le nombre de ganglions envahis (ypN) ($p < 10^{-7}$) (Figure 17E), la présence d'embolies ($p = 0.011$) (Figure 17F), la réponse pathologique complète ($p = 0.018$) (Figure 17G), la classe de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante selon Sataloff pour T ($p = 0.01$) et la classe de la réponse selon Sataloff pour N ($p = 0.000004$). Plus la valeur de ces paramètres est élevée, plus le taux de rechute est important.

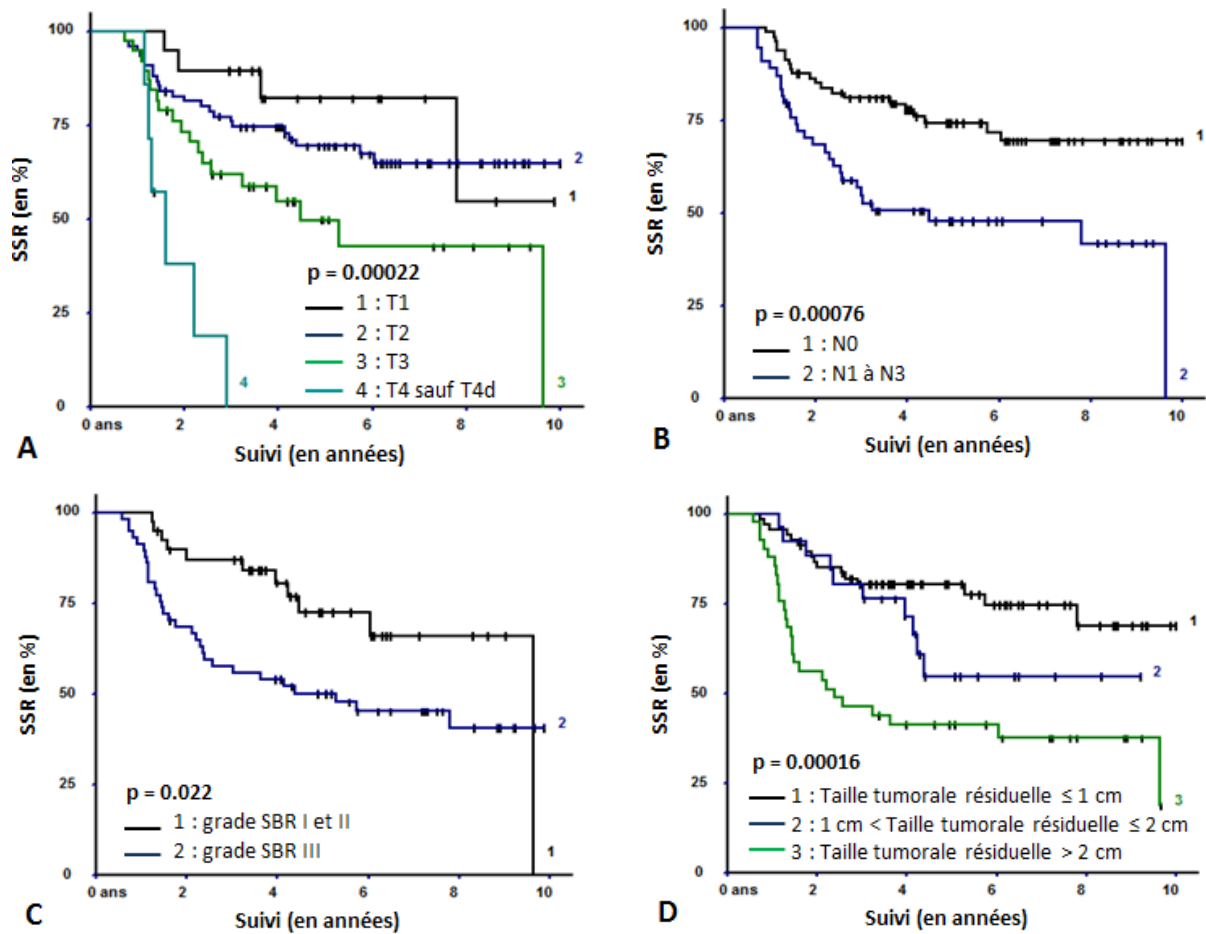


Figure 17 : SSR des patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante en fonction des paramètres clinico-pathologiques (A : SSR en fonction de la taille clinique, B : SSR en fonction du N clinique, C : SSR en fonction du grade SBR, D : SSR en fonction de la taille tumorale résiduelle, E : SSR en fonction du nombre de ganglions envahis, F : SSR en fonction de la présence d'emboles, G : SSR en fonction de la réponse pathologique complète).

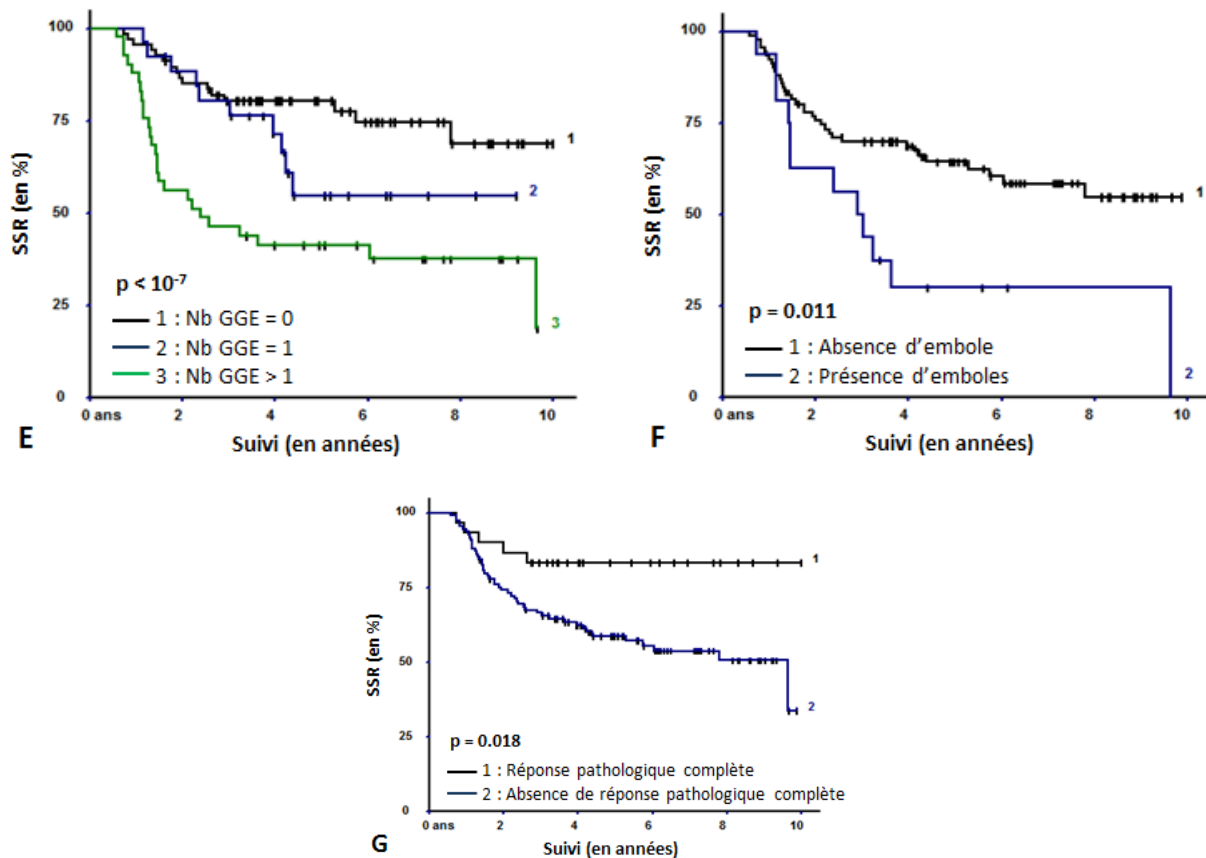


Figure 17 : SSR des patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante en fonction des paramètres clinico-pathologiques (A : SSR en fonction de la taille clinique, B : SSR en fonction du N clinique, C : SSR en fonction du grade SBR, D : SSR en fonction de la taille tumorale résiduelle, E : SSR en fonction du nombre de ganglions envahis, F : SSR en fonction de la présence d'embolies, G : SSR en fonction de la réponse pathologique complète).

Analyse multivariée

Parmi tous ces facteurs, il s'avère que seuls le nombre de ganglions envahis ($p < 10^{-7}$) et la taille tumorale résiduelle ($p = 0.009$) ont une valeur pronostique indépendante. Ainsi, en observant les courbes de survie en fonction de la taille tumorale résiduelle et le nombre de ganglions envahis, il apparaît très clairement que la rechute survient d'autant plus rapidement que l'envahissement ganglionnaire et la taille tumorale résiduelle sont importants. On distingue trois grandes catégories de tumeurs : $ypN = 0$ (courbe 1), $ypN = 0$ ou 1 et $ypT > 1\text{cm}$ (courbes 2 et 3) et $ypN \geq 2$ (**Figure 18**).

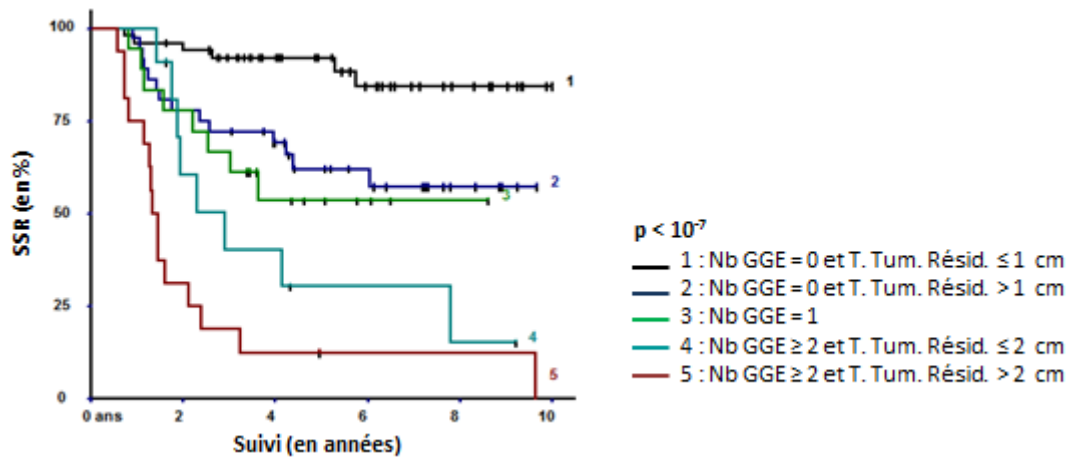


Figure 18 : Courbe de survie en fonction du nombre de ganglions envahis (Nb GGE) et la taille tumorale résiduelle (T. Tum. Résid.)

Précocité des rechutes

Les facteurs qui interviennent sur le délai d'apparition de la rechute sont le N clinique ($p = 0.0061$), la taille tumorale résiduelle ($p = 0.025$) et le nombre de ganglions envahis ($p = 0.00019$). Plus la valeur de ces paramètres est élevée, plus la rechute survient rapidement (dans les 3 ans). En revanche, aucun facteur pronostique des rechutes très précoces (< 1 an) n'a été mis en évidence. Le délai d'apparition des rechutes ne diffère pas selon qu'elle soit locorégionale ou métastatique ($p = 0.16$). De la même manière, la rechute n'apparaît pas de manière plus ou moins tardive en fonction de la localisation des rechutes métastatiques ($p = 0.90$).

3. Patientes métastatiques au diagnostic

a. Caractéristiques de la population métastatiques

L'âge moyen des 24 patientes avec une maladie tumorale métastatique au diagnostic est de 59.3 ± 14.33 ans (médiane à 57.1 ans, [27.5-91.8]) avec un suivi moyen de 1.74 ± 1.74 ans (médiane à 1.3 ans, [0-8.7]). La taille clinique est majoritairement supérieure à 2 cm (94.1%) et seules 4 patientes (17.4%) ne présentent pas d'envahissement ganglionnaire. De manière générale, la localisation des métastases est la suivante : 37.8% de métastases pulmonaires, 22.2% de métastases hépatiques, 22.2% de métastases osseuses, 4.4% de métastases cérébrales et 13.3% des métastases avec des localisations variées (musculaires, cutanées,

ganglionnaires). Parmi ces 24 patientes, 14 présentent des métastases multiples. En ce qui concerne le traitement, toutes les patientes ont bénéficié d'un traitement par chimiothérapie sauf 1 qui a été traitée par radiothérapie encéphalique du fait de la présence de métastases cérébrales. Les caractéristiques de la population métastatique sont également présentées dans le **Tableau 8**.

b. Analyse de la survie

Survie globale

Les patientes métastatiques d'emblée présentent une survie médiane de 1.4 ans à 10 ans avec des taux survie de 8.4% à 5 ans et nulle à partir de 9 ans. Aucune différence de survie n'a été mise en évidence entre les patientes présentant des métastases multiples et celles ne présentant qu'un seul site métastatique ($p = 0.55$, données non présentées). De la même manière, aucune différence de survie n'a été constatée en fonction des sites métastatiques ($p = 0.48$).

SSR

A 5 ans, la survie sans rechute ou sans progression des patientes métastatiques est nulle avec une médiane de survie de 0.9 ans.

c. Analyse des facteurs pronostiques de la progression

Analyses univariée et multivariée

Aucun facteur pronostique de la progression n'a pu être mis en évidence.

C. Discussion

Plusieurs études ont mis en évidence l'agressivité du cancer sein triple négatif par comparaison aux autres sous-types (Lin *et al.*, 2012; Wu *et al.*, 2016) et d'autres se sont également intéressées au profil de rechutes (métastatiques ou locorégionales) de ce sous-type particulier (Dent *et al.*, 2009; Steward *et al.*, 2014). Dans notre étude rétrospective sur le cancer du sein triple négatif, la population étudiée concerne d'une part les patientes non métastatiques et d'autre part les patientes métastatiques au diagnostic. Il s'agit principalement d'une étude descriptive réalisée sur une population française (et de manière monocentrique) dont le but est de décrire le profil de rechutes des patientes dans chacun des sous-groupes (patientes non métastatiques traitées par chirurgie première, patientes non métastatiques traitées par chimiothérapie néoadjuvante et patientes métastatiques au diagnostic), d'évaluer les facteurs pronostiques de la rechute et d'explorer l'existence de facteurs clinico-pathologiques permettant de prédire la précocité des rechutes.

Suite aux analyses, nous avons pu constater que la **rechute et/ou la progression est totalement prédictive de la survie globale** ce qui nous a permis de nous focaliser sur la SSR pour la suite de nos analyses. Bien qu'il s'agisse d'un postulat admis, les données de la littérature mettent surtout en avant le lien entre la progression et la survie dans le cas des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique (Kundu and Acharyya 2017; Li and Pan 2018). Notre étude nous permet donc de constater que cette observation est également valable pour les patientes non métastatiques atteintes d'un cancer du sein triple négatif avec un risque de décès dans les 10 ans, deux fois plus élevé chez les patientes ayant rechuté comparativement aux patientes en rémission ou non en rechute.

En ce qui concerne les patientes non métastatiques (stades I-III), **le taux de rechute de 31.7% avec un suivi médian de 61 mois est comparable aux données de la littérature** qui répertorient des taux de récurrence allant de 10.5% à 39.7% pour des médianes de suivi similaires : Noh *et al.* 10.5% avec un suivi médian de 79 mois ; Steward *et al.* 26.6% avec un suivi médian de 68 mois ; Dawood *et al.*, 29.5% avec un suivi médian de 27 mois ; Gamucci *et al.* 27% avec suivi médian de 67 mois et Wu *et al.* 39.7% avec un suivi médian de 83 mois (Dawood *et al.*, 2009; Noh *et al.*, 2011; Gamucci *et al.*, 2013; Steward *et al.*, 2014; Wu *et al.*, 2016). Nos résultats sont plutôt proches de la borne supérieure ce qui correspond également aux essais les plus récents. A l'inverse, le taux de décès de notre population (21%) se situe plutôt au niveau de la borne inférieure bien qu'il reste comparable aux données précédemment

publiées (compris entre 22.5% et 43%), seuls les résultats publiés par Dent *et al.* présentent des taux de décès deux fois plus élevé. Toutefois, cette différence semble s'expliquer par des taux de récidives métastatiques plus faibles dans notre cohorte par rapport aux autres (18.5% vs 22, 27.4 et 33.9% pour respectivement Steward *et al.*, Wu *et al.*, et Dent *et al.*).

En ce qui concerne **la localisation des métastases**, il s'avère qu'on retrouve généralement **moins de récidives cérébrales** dans notre cohorte française comparativement aux essais précédents (11% vs 6.2% pour Dawood *et al.* 18% pour Luck *et al.* 22% pour Kennecke *et al.* 35.2% pour Steward *et al.* et 36% pour Lin *et al.*). Ainsi, nous avons essayé de comprendre à quoi pouvait être due cette différence et nous avons pu constater que les rechutes présentées dans notre étude concernaient uniquement les récidives initialement répertoriées contrairement aux essais cités ci-dessus. D'ailleurs, l'étude menée par Steward *et al.* précise que le taux de récurrence cérébrale initiale est de 13% ce qui reste concordant avec nos résultats.

Par ailleurs, nous avons pu constater une **différence significative au niveau de la survie entre les patientes non métastatiques en fonction de leur groupe de traitement**. En effet, les patientes traitées par chirurgie première présentent des taux de survie (SSR ou SG) meilleurs comparativement aux patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante ($p=0.01$). Nous avons également observé que la SG à 10 ans des patientes CTNA semble chuter de manière trop importante (45.1%), il est possible que ces décès survenus de manière tardive sont attribuables à la vieillesse plutôt qu'à la maladie elle-même ce qui expliquerait cette baisse importante de la survie à 10 ans comparativement au groupe chirurgie première (76.7%) et à la SG à 5 ans (77%). La différence de survie entre les groupes CTNA et chirurgie première a déjà été constatée par Kennedy *et al.* et Steward *et al.*. Nous attribuons cette baisse de survie non pas à la chimiothérapie néoadjuvante mais plutôt aux caractéristiques initiales de la tumeur (Kennedy *et al.*, 2010; Steward *et al.*, 2014). En effet, les recommandations préconisent un traitement par chimiothérapie néoadjuvante chez les patientes présentant une taille tumorale importante (> 2 cm) ce qui peut expliquer que le pronostic de ces patientes est déjà plus sombre que celles présentant une taille tumorale plus faible (Senkus *et al.*, 2015). Par observation des paramètres clinico-pathologiques initiaux, les patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante sont plus jeunes, présentent une taille tumorale plus élevée, une atteinte ganglionnaire plus importante, un grade SBR plus élevé ainsi qu'un pourcentage élevé de Ki67. Ces données confirment donc les résultats de Kennedy *et al.* qui comparent la chirurgie première à la chimiothérapie néoadjuvante chez des patientes atteintes d'un cancer

du sein triple négatif (Kennedy *et al.*, 2010). Il reste donc évident que la survie des patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante doit être améliorée, c'est pourquoi nous avons étudié en détails cette population.

✍ En résumé, pour les patientes non métastatiques :

- ✓ Les taux de rechute et de décès sont similaires à ceux de la littérature.
- ✓ Le taux de métastases cérébrales est plus faible mais cela semble s'expliquer par la prise en compte uniquement des rechutes initiales dans notre cohorte.
- ✓ Les patientes traitées par chirurgie première présentent une meilleure survie que celles qui ont bénéficié d'une CTNA. Cette différence peut être justifiée par les caractéristiques initiales de la tumeur avec généralement une taille tumorale et une atteinte ganglionnaire plus importantes dans le groupe CTNA.

Chez les patientes de notre cohorte traitées **par chimiothérapie néoadjuvante**, les paramètres qui semblent être pronostiques de la rechute en analyse univariée sont la taille tumorale résiduelle, l'envahissement ganglionnaire, le grade SBR, la présence d'embolie sur la pièce opératoire et la réponse à la chimiothérapie. **En analyse multivariée, les paramètres qui restent des facteurs pronostiques indépendants sont finalement l'atteinte ganglionnaire et la taille tumorale résiduelle** comme cela avait également été démontré sur une analyse menée sur plus de 10 000 patientes de la base de données SEER 18 (Wang *et al.*, 2016). Entre autre, il s'agit donc de la réponse au traitement. En effet, dans notre étude il apparait de manière évidente que le risque de rechute diminue lorsque la réponse au traitement augmente. Plus particulièrement, le fait de présenter **une réponse pathologique complète semble être un facteur de très bon pronostic** autant dans notre étude ($p = 0.018$) que dans des études précédentes telles que celles de Von Minckwitz *et al.* ($p < 0.001$), de Li *et al.* ($p = 0.047$) qui qualifie d'ailleurs la réponse pathologique complète comme un critère d'évaluation substitutif de la survie sans rechute, ou encore celle de Cortazar *et al.* (HR 0.24 ; IC 95% 0.18–0.33). Dans la littérature, le taux de réponse pathologique complète varie entre 22% et 37%, avec un taux de réponse à 21% nos résultats sont donc concordants avec ceux des études précédentes (Liedtke *et al.*, 2008; von Minckwitz *et al.*, 2012; Cortazar *et al.*,

2014; Li *et al.*, 2017a; Chen *et al.*, 2017; Santonja *et al.*, 2018). **La réponse complète pathologique de nos patientes est uniquement corrélée au Ki67** ($p < 0.00001$), ce qui explique bien le rôle prédictif de la réponse à la chimiothérapie de ce dernier ; **plus il est élevé et meilleure est la réponse**. La valeur du Ki67 pourrait donc jouer un rôle dans la prédiction de la chimiosensibilité des patientes. A l'inverse, certaines études telles que celle de Liedtke *et al.* mettent également en avant que la présence de maladie résiduelle dans le cas des cancers triple négatifs est un facteur de mauvais pronostic avec une survie globale nettement diminuée comparativement aux autres sous-types ($p = 0.0001$) (Liedtke *et al.*, 2008).

Si l'on étudie de manière indépendante ces deux facteurs pronostiques, **envahissement ganglionnaire et taille du résidu tumorale**, nos résultats concordent avec ce qui est d'ores et déjà admis dans la littérature. **Un nombre élevé de ganglions envahis** est synonyme de **mauvais pronostic** et notamment à partir de deux ganglions métastasés (Curé *et al.*, 2002; Chollet *et al.*, 2008; Tsai *et al.*, 2016). Par ailleurs, nous avons pu voir que **plus la taille résiduelle est élevée**, plus le **pourcentage de rechute est important** et plus particulièrement pour les résidus tumoraux dont la taille est supérieure à 2 cm (Tsai *et al.*, 2016). Malgré la bonne chimiosensibilité des cancers triple négatifs, il existe donc des tumeurs qui ne semblent pas répondre à la chimiothérapie et ce sont d'ailleurs celles dont le risque de rechute est le plus important. L'étude ancillaire de l'essai de phase III EORTC 10994/BIG 1-00 (Clinicaltrials.gov NCT00017095) a démontré que même chez les patientes présentant une réponse complète seule la taille tumorale était prédictive de la rechute quel que soit le sous-type tumoral (Fei *et al.*, 2015). Dans notre cas, il semble que les tumeurs de tailles importantes (> 2 cm) et notamment **les résidus tumoraux > 2 cm** sont les tumeurs qui présentent une **résistance primaire au traitement** ; on peut donc les qualifier de **chimiorésistantes** (O'Reilly *et al.*, 2015).

L'étude de la SSR en fonction de la taille tumorale résiduelle (ypT) et l'envahissement ganglionnaire (ypN) a permis de mettre évidence **trois grandes catégories de tumeurs** que l'on peut classer de la moins agressive à la plus agressive : **les patientes avec un ypT < 1 cm et un ypN = 0 (1^{ère} catégorie)**, **patientes présentant un ypN=1 ou ypT >1 cm et ypN=0 (2^{ème} catégorie)** et enfin **les patientes avec un ypN ≥ 2 (3^{ème} catégorie)**. La 1^{ère} catégorie semble être la moins agressive et reflète plutôt une éradication de la maladie. La 2^{ème} catégorie, quant à elle, est une catégorie intermédiaire au sein de laquelle il faudrait différencier les tumeurs les plus agressives des moins agressives. On peut supposer que la recherche des TILS pourrait

être efficace cependant plus d'éléments sont nécessaires pour arriver à une conclusion. La 3^{ème} catégorie est clairement la plus agressive et présente une résistance aux traitements voire même une capacité métastatique élevée. Il faudrait préférentiellement proposer à ces patientes présentant un pronostic sombre, des suivis plus rapprochés, la participation à des essais cliniques sur les immunothérapies ou encore sur la recherche de biomarqueurs afin d'améliorer le ciblage thérapeutique et de prédire la capacité métastatique de la tumeur. **Actuellement, à la suite des traitements classiques que sont la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie, la prise en charge des patientes atteintes d'un CSTN non métastatique repose simplement sur une surveillance. Or, au vu des résultats de notre étude, il paraît évident qu'un ypN ≥ 2 est un critère alarmant d'agressivité soulignant la nécessité d'une prise en charge plus adaptée.**

Ainsi, pour les patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante, **notre étude met en évidence deux facteurs péjoratifs importants que sont un nombre de ganglions métastasés supérieur à 1 (ypN > 1) et un résidu tumoral supérieur à 2 cm (ypT > 2 cm).** Il semble donc qu'on se situe devant une impasse thérapeutique pour ces patientes à risque d'où la nécessité d'encourager et de **poursuivre la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques** afin de proposer une prise en charge plus adaptée à ces patientes. On peut notamment citer les essais en cours avec les **immunothérapies** tels que l'étude KEYNOTE-522 (Clinicaltrials.gov NCT03036488), essai de phase III comparant la chimiothérapie seule (+ placebo) à l'association chimiothérapie + pembrolizumab en traitement néoadjuvant. D'autre part, des études plus récentes mettent en avant le rôle des **paramètres biologiques** tels que les lymphocytes et plus particulièrement les TILs ou encore de l'expression génique dans la prédiction de la réponse aux traitements, de la rechute ou encore de la survie (Yu *et al.*, 2013; Dieci *et al.*, 2014; Lefort *et al.*, 2017; Patel *et al.*, 2019; Graziano *et al.*, 2019).

✍ En résumé, pour les patientes non métastatiques et traitées par chimiothérapie néoadjuvante :

- ✓ Les facteurs pronostiques de la rechute sont principalement l'atteinte ganglionnaire et la taille tumorale résiduelle ce qui reflète donc la réponse aux traitements.
- ✓ Trois catégories de tumeurs ont été mises en évidence :
 - Les tumeurs les moins agressives : $ypT < 1\text{cm}$ et un $ypN = 0$
 - Les tumeurs d'agressivité intermédiaire : $ypN=1$ ou $ypT>1\text{cm}$ et $ypN=0$
 - Les tumeurs les plus agressives : $ypN \geq 2$
- ✓ Une population particulièrement à risque a été mise en évidence, il s'agit des patientes ayant un nombre de ganglions envahis > 1 et une taille tumorale résiduelle $> 2\text{ cm}$. Il est donc nécessaire de poursuivre les recherches afin d'améliorer leur prise en charge.

Contrairement à nos résultats, d'autres études ont démontré que la **présence d'emboles** après chimiothérapie néoadjuvante est un facteur indépendant de **mauvais pronostic** que ce soit pour la rechute ou la survie globale (Shao *et al.*, 2016; Ahn *et al.*, 2017). Toutefois, il s'avère que, chez les patientes traitées par chirurgie première, les emboles et l'envahissement ganglionnaire (>1) font partie des paramètres à prendre en compte dans la rechute des patientes. L'équipe de Song *et al.* a démontré que la présence d'emboles en plus de ganglions positifs est un facteur de mauvais pronostic quel que soit le sous-type tumoral (Song *et al.*, 2011). D'ailleurs, plusieurs études récentes mettent en avant le rôle pronostique des emboles sur la SSR dans le cas des tumeurs TN bénéficiant d'une chirurgie première, on peut notamment citer celles de Bae *et al.* ($p = 0.019$) et de Ahn *et al.* ($p = 0.039$) (Bae *et al.*, 2016; Ahn *et al.*, 2017). Bien que Liao *et al.* ont montré que la présence d'emboles était surtout liée à la survie globale ($p=0.033$) et non à la SSR ($p=0.185$), il ne reste pas moins évident que **les emboles sont un signe d'agressivité tumorale que l'on doit prendre en considération dans la prise en charge adjuvante des patientes**. De plus, la comparaison des deux sous-groupes nous permet également de mettre en avant que ce facteur prédictif est plus spécifique des patientes traitées par chirurgie première ce qui pourrait éventuellement

s'expliquer par l'effet de la chimiothérapie qui pourrait réduire le nombre d'embolies.

✍ En résumé, pour les patientes non métastatiques et traitées par chirurgie première :

- ✓ Les facteurs pronostiques de la rechute sont l'atteinte ganglionnaire et la présence d'embolies.
- ✓ La présence d'embolie pourrait être prise en compte dans la prise en charge adjuvante des patientes.

Chez les patientes TN, la rechute survient généralement **dans les 3 ans suivants le diagnostic de la maladie** (Dent *et al.*, 2009; Pogoda *et al.*, 2013; Steward *et al.*, 2014). Nous observons le même phénomène dans notre cohorte de patientes TN non métastatiques avec 69% des rechutes qui sont apparues dans les 3 ans. Parmi ces rechutes, nous avons pu distinguer l'existence de rechutes que nous avons qualifiées de manière arbitraire de « précoces » lorsqu'elles survenaient dans l'année suivant le diagnostic (< 1 an) et représentent environ 13% des rechutes. A l'inverse, nous observons également des rechutes que l'on peut qualifier de « tardives » (> 5ans) au nombre de 9 soit environ 10 % des rechutes. **Ainsi, notre cohorte met en évidence l'existence d'une certaine hétérogénéité au niveau du délai d'apparition de ces rechutes.** Très récemment, Rueda *et al.* ont également défini un sous-groupe de patientes TN rechutant tardivement ; ces données concordent avec nos résultats et semblent confirmer l'hétérogénéité des rechutes chez les TN (Rueda *et al.*, 2019). L'équipe de Saraiva *et al.*, dans sa revue sur l'hétérogénéité des TN, montre également l'existence de rechute tardive (> 5 ans) dont le pronostic semble être plus favorable que les rechutes plus précoces (Saraiva *et al.*, 2017). Par ailleurs, nous avons également pu observer que les rechutes métastatiques apparaissaient deux fois plus précocement que les rechutes locorégionales ce qui confirme encore une fois que la précocité des rechutes est un signe d'agressivité tumorale. **On peut donc supposer que les récurrences qui surviennent dans les 3 ans ont tendance à être plus agressives mais en revanche aucun site métastatique de prédilection n'a été observé.** L'étude plus détaillée des rechutes métastatiques permettrait de voir s'il existe des biomarqueurs de la rechute métastatique afin de les prédire et d'agir en fonction pour les prévenir.

Ainsi, au vu de ces résultats, il semble important de caractériser les facteurs impliqués dans la rapidité d'apparition des rechutes afin d'estimer au mieux les patientes susceptibles de rechuter rapidement (pronostic plus sombre ?) et celles qui à l'inverse vont rechuter de manière tardive. Nous nous sommes donc intéressés aux paramètres qui pouvaient intervenir **sur le délai d'apparition des rechutes** qui est d'ailleurs plus rarement étudié. Il s'avère que **la rechute survient d'autant plus rapidement qu'il y a de ganglions envahis, que la taille tumorale résiduelle est élevée ou encore que la présence d'embolie est décelée** ; il s'agit donc des mêmes facteurs que ceux qui ont été identifiés pour la rechute en elle-même. Parmi les facteurs étudiés, aucun n'a permis de distinguer de manière précise les rechutes très précoces (< 1 an) et les rechutes tardives (> 5 ans). **Comme nous l'avons constaté sur notre cohorte, à ce jour, l'estimation du risque métastatique repose majoritairement sur les paramètres clinico-pathologiques que nous avons précédemment cités.** Toutefois, l'implication d'autres facteurs est de plus en plus étudiée. On peut par exemple citer le rôle des facteurs hématologiques (ratio lymphocytes/neutrophile) ou encore des paramètres géniques (expression ou non de CXCR4) qui semblent intervenir sur le pronostic des patientes TN et donc sur les phénomènes de rechutes (Yu *et al.*, 2013; Shim *et al.*, 2018; Xue *et al.*, 2019; Patel *et al.*, 2019). L'étude des facteurs pronostiques de la rechute ne s'arrête donc pas aux seuls paramètres clinico-pathologiques et nécessite une exploration plus large des biomarqueurs qui fait d'ailleurs partie des perspectives de l'équipe.

✍ En résumé, pour les facteurs influençant le délai de rechute :

- ✓ La majorité des rechutes surviennent dans les 3 ans post-diagnostic comme répertoriée dans la littérature.
- ✓ Nous avons mis en évidence l'existence d'une hétérogénéité dans les rechutes TN avec des rechutes précoces (< 1 an) et des rechutes tardives (> 5 ans).
- ✓ Les rechutes métastatiques apparaissent plus rapidement que les rechutes locorégionales mais aucun site métastatique de prédilection n'a été mis en évidence. Les rechutes les plus précoces semblent être les plus agressives.
- ✓ Les facteurs qui interviennent dans le délai d'apparition des rechutes sont les mêmes que cités précédemment à savoir : l'atteinte ganglionnaire, les embolies et la taille tumorale résiduelle.
- ✓ Nous n'avons pas identifié de nouveaux facteurs permettant de prédire la précocité des rechutes.
- ✓ Il faudrait poursuivre la recherche de nouveaux biomarqueurs au niveau des paramètres hématologiques et génétiques.

En ce qui concerne les patientes métastatiques au diagnostic, il s'avère que notre cohorte est trop faible en effectif (24) pour être représentative de cette population et nos analyses restent purement descriptives. Chez les CSTN métastatiques, la médiane de survie globale est généralement comprise entre 9 et 12 mois, ainsi notre cohorte présente donc une médiane de survie globale plus élevée avec 16.8 mois (den Brok *et al.*, 2017; Khosravi-Shahi *et al.*, 2018). En revanche, la médiane de survie globale de la cohorte ESME reste comparable à nos résultats avec 14.5 mois. On peut supposer que cette similitude peut s'expliquer par le fait qu'il s'agit d'une étude également menée sur une population française (Gobbini *et al.*, 2018). La localisation des métastases reste majoritairement viscérale autant dans notre étude que dans les données précédemment publiées ; néanmoins on répertorie beaucoup plus de métastases osseuses (22%) (Rakha and Chan 2011; Leone *et al.*, 2017). Par ailleurs, aucun facteur pronostique de la progression n'a pu être mis en évidence chez ces patientes métastatiques. Bien que Den Broke *et al.* ont montré que la survie des patientes métastatiques d'emblée était meilleure que celle des patientes avec rechutes métastatiques, aucun facteur de

risque n'a été mis en évidence pour différencier ces deux groupes. Certaines études ont pu montrer que le fait d'avoir des métastases cérébrales semblait réduire la survie globale, mais il reste quand même évident que l'absence de traitement reste tout de même le paramètre à prendre en compte. **Ainsi, on peut supposer que des recherches ultérieures sont nécessaires pour peut-être détecter un facteur de risque particulier chez les patientes métastatiques bien qu'il semble que le seul fait d'être métastatique reste le facteur de risque dominant.**

D. Conclusions

Les résultats présentés dans cette étude rétrospective sont majoritairement concordants avec les données de la littérature et présentent l'avantage de comparer les patientes atteintes de cancer du sein triple négatif en fonction du **stade** de la **maladie** (métastatique ou non) et de la **prise en charge thérapeutique** (CTNA ou chirurgie première). L'analyse des facteurs pronostiques de la rechute chez les patientes non métastatiques a pu mettre en avant le **rôle important de l'atteinte ganglionnaire (pN ou ypN), de la taille tumorale résiduelle (ypT) pour les patientes traitées par CTNA et des emboles chez les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie première**. Nous avons également identifié chez les patientes traitées par CTNA trois catégories de tumeurs en fonction de la taille tumorale et de l'atteinte ganglionnaire. En particulier, un résidu tumoral > 2 cm et une atteinte ganglionnaire importante (>1) sont synonymes de chimiorésistance et sont donc des facteurs de risque, ce qui nécessite la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques. Par ailleurs, l'étude des délais de la rechute, nous a permis de mettre en évidence l'existence d'une certaine hétérogénéité de rechute ces les CSTN avec des rechutes qui surviennent de manière précoce (<1 an), d'autres de manière standard (1 à 5 ans) et d'autres de manière tardive (> 5 ans). Parmi les paramètres étudiés aucun facteur spécifique des rechutes très précoces (< 1 an), qui semblent être les tumeurs les plus agressives, n'a été identifié. L'implication des facteurs biologiques ou encore de l'expression génique des tumeurs doit donc être étudiée. Il serait intéressant de réaliser, dans un premier temps, une étude rétrospective dans laquelle le rôle des marqueurs hématologiques (pourcentages de lymphocytes et de neutrophiles) sur la SSR et la SG sera étudié. Dans un deuxième temps et en fonction des résultats, une étude prospective pourrait être mise en place et permettrait d'étudier les biomarqueurs de la rechute grâce à l'analyse de l'expression génique (CXCR4), de l'expression tumorale et des marqueurs biologiques.

E. Limites

Plusieurs limites peuvent être constatées dans cette étude. Tout d'abord, le fait qu'il s'agisse d'une étude rétrospective ne nous permet pas d'avoir toutes les informations dont on a besoin et le nombre de données manquantes est donc important. Le sous-type triple négatif a été défini dans cette étude grâce aux techniques d'immunohistochimie qui restent celles utilisées en standard. Toutefois, le cut-off de négativité est basé sur les recommandations françaises avec un seuil à 10% pour les récepteurs hormonaux contrairement aux études internationales qui se basent sur les recommandations de l'ASCO 2010 avec un cut-off à 1%. Cette différence induit donc un biais dans la comparaison de nos résultats à celles des données de la littérature. Par ailleurs, l'effectif des patientes métastatiques au diagnostic est trop faible pour être représentatif de la population.

CHAPITRE 3

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

I. Etude MENOCOR

La gonadotoxicité des traitements anti-cancéreux est une problématique fréquente chez les patientes jeunes. L'étude MENOCOR s'intéresse particulièrement à ce sujet avec pour objectifs l'évaluation de l'incidence de la MCI, l'étude de l'impact de la MCI sur la qualité de vie, les variations hormonales et d'autres paramètres tels que le poids, la douleur, la fertilité et l'activité physique. Dans le cadre de ma thèse, l'objectif portait sur **l'analyse intermédiaire de l'étude MENOCOR** afin de répondre aux interrogations suivantes : incidence de la MCI, facteurs prédictifs de la MCI et impact de la MCI sur la qualité de vie.

Définition de la MCI

Généralement, la ménopause est définie à partir d'une aménorrhée d'au moins 12 mois (WHO 1996). Dans le cadre de l'étude MENOCOR, elle a été définie à partir d'une aménorrhée d'au moins 24 mois, justifiée par une étude rétrospective menée au Centre Jean PERRIN sur la MCI et la complexité à définir le statut ménopausique à l'issue de la chimiothérapie (Dohou *et al.*, 2017). Pour l'analyse intermédiaire, n'ayant qu'un recul de 18 mois post-traitement la ménopause a été caractérisée à partir de 12 mois d'aménorrhée. D'ailleurs, nous avons pu constater que cette durée de 12 mois est assez fiable pour définir la MCI puisque les résultats obtenus pour l'index de Kupperman (Annexe 3) sont catégoriques entre les deux groupes avec des signes climatiques importants dans le groupe ménopausé par rapport au groupe non ménopausé ($p=0.01$ à 6 mois post-traitement). Bien que le Menopause Rating Scale (MRS) s'inspire de l'index de Kupperman et évalue en plus les problèmes génito-urinaires ainsi que ceux liés à la sexualité, le choix de l'index de Kupperman au détriment du MRS peut s'expliquer par les résultats d'une étude chinoise mentionnant sa supériorité (Tao *et al.*, 2013). De plus, il s'avère que lors de nos analyses, nous avons tenté d'évaluer la valeur prédictive d'une aménorrhée de 6 mois qui s'est finalement révélée être inadaptée puisque plusieurs patientes ont recouvré leurs règles après ces 6 mois d'aménorrhée tels que l'a également démontré Dezellus *et al.* (Dezellus *et al.*, 2017). **Ainsi, les résultats de l'analyse finale avec une aménorrhée de 24 mois permettront de comparer les données et de définir la durée d'aménorrhée la plus fiable dans le cas des MCI.**

Incidence de la MCI

Nos résultats préliminaires ont montré que l'incidence de la MCI s'est révélée être assez importante avec un taux aux alentours de 70%. Bien que certaines études retrouvent des taux similaires, d'autres à l'inverse reportent des taux plutôt faibles proches de 30%. Il est important de préciser que dans notre cas, il s'agit des résultats **préliminaires** sur 59 patientes avec un recul de 18 mois post-traitement. Il est donc possible qu'avec un recul (36 mois post-traitement) et un effectif (240 patientes) plus importants, l'incidence de la MCI soit modifiée et qu'elle soit également plus représentative. De plus, la durée d'aménorrhée prise en compte peut également jouer sur cette incidence. Néanmoins, cette différence peut être expliquée par l'hétérogénéité des études qui est d'ailleurs mise en avant dans la revue de Torino *et al.* avec une variabilité importante en ce qui concerne la définition de l'aménorrhée, les effectifs, les tranches d'âge, les chimiothérapies administrées mais également la durée du suivi (Torino *et al.*, 2014). **Ainsi, il nous paraît nécessaire d'avoir une définition homogène de la MCI afin de pouvoir comparer les études entre elles et surtout de diagnostiquer au mieux la probable instauration de la MCI chez les patientes jeunes ce qui peut d'ailleurs être un élément non négligeable pour leur prise en charge ultérieure.**

Prédiction de la MCI

Dans notre étude prospective, les facteurs qui semblent prédire la ménopause sont de façon évidente l'âge, mais également le taux d'AMH initial, la rapidité d'apparition de l'aménorrhée ainsi que la durée des cycles (Passildas *et al.*, 2019).

L'**âge** restera de toute évidence un des facteurs à prendre en compte dans la prédiction de la MCI. En effet, il est admis que plus les patientes sont âgées, plus le risque de MCI est élevé (Fornier *et al.*, 2005; Liem *et al.*, 2015).

Par ailleurs, nous avons pu mettre en évidence le **rôle prédictif de l'AMH initial** sur la détermination du statut ménopausique. C'est d'ailleurs ce qu'ont montré d'autres études telles que celle d'Anderson *et al.* cependant nous attendons de confirmer ces résultats sur la cohorte finale de l'étude (Anderson *et al.*, 2017). Dans notre étude comme dans celle de Dezellus *et al.* le taux d'AMH à l'issue de la chimiothérapie demeure indétectable pour la majorité des patientes et ne semble pas être informatif ni pour définir le statut ménopausique ni pour le prédire (Dezellus *et al.*, 2017). Bien que nos résultats sont concordants avec les

données de la littérature, il aurait tout de même été plus intéressant d'explorer les taux d'AMH et leur variation à plus long terme, c'est-à-dire durant le suivi des patientes et peut-être même durant la chimiothérapie afin de comparer les deux groupes MCI et non-MCI. C'est d'ailleurs ce qu'a fait l'équipe de Dezellus *et al.* mais seule l'AMH initiale s'est révélée être intéressante, toutefois la comparaison n'a pas été faite pour la variation d'AMH durant la chimiothérapie et la durée à 24 mois post-traitement. Nous pouvons donc supposer qu'un suivi plus long aurait pu permettre d'avoir un recul plus important sur la variation d'AMH et également d'étudier le lien avec le recouvrement des règles des patientes. **Cette limite de l'étude est en partie attribuable au coût important du dosage de l'AMH qui n'est d'ailleurs pas remboursé, en France, par la sécurité sociale contrairement à l'œstradiol et à la FSH. De plus, l'œstradiol et la FSH sont considérés comme étant des marqueurs de la fertilité et sont parfois utilisés pour définir le statut ménopausique des femmes. Cependant, dans le cas des études évaluant la MCI, il s'avère que l'AMH est un facteur plus fiable que ces deux derniers ; c'est également le cas dans notre étude. Ainsi, des études prospectives sur des cohortes plus importantes sont donc nécessaires afin de confirmer nos résultats et peut-être faire de l'AMH un marqueur prédictif de la MCI dont le dosage pourrait être à terme, remboursé par la sécurité sociale.**

La rapidité de l'aménorrhée et la durée du cycle menstruel sont des paramètres qui ont tendance à prédire la ménopause, ces données restent donc à confirmer dans l'analyse finale de l'essai mais également dans d'autres études. Plus récemment, UNICANCER a développé un nomogramme permettant de prédire la probabilité de recouvrement des règles à 3, 6 et 18 mois après une aménorrhée chimio-induite. Les paramètres pris en compte sont l'âge, l'IMC après chimiothérapie, la présence d'alkylant ou non dans le protocole de chimiothérapie et le fait de recevoir ou non une hormonothérapie. Cet outil sera étudié sur la cohorte CANTO pour validation. En dehors de l'âge, il s'avère qu'aucun autre paramètre identifié dans notre étude ne semble être utilisé (Pistilli *et al.*, 2019). **Néanmoins, l'étude MENOCOR présente l'avantage d'être prospective, multicentrique avec des données sur les variations hormonales qui ne semblent pas avoir été étudiées sur la cohorte précédemment citée.**

Impact de la MCI sur la qualité de vie

Avec les avancées thérapeutiques qui ont permis une amélioration de la survie des patientes, la **qualité de vie** est devenue un élément qui est de plus en plus prise en compte dans la prise en charge thérapeutique. C'est également dans cette optique que s'inscrit l'objectif principal de l'essai MENOCOR évaluant l'impact de la MCI sur la qualité de vie.

Les résultats préliminaires de l'étude au sujet de l'impact que pouvait avoir la MCI sur la qualité de vie des patientes n'ont pas montré de différence flagrante entre les patientes MCI et non MCI. Toutefois, une différence presque significative a été montrée pour le score fonctionnel du QLQ-BR23 à 6 mois-post traitement avec une qualité de vie plutôt en défaveur du groupe MCI (44.43 vs 57.26, $p = 0.17$). Suite à ces résultats, nous avons pu conclure que le QLQ-C30 ne semble pas être l'outil le plus adapté pour évaluer une différence de qualité de vie chez les femmes atteintes d'un cancer du sein. A l'inverse, le QLQ-BR23 qui est d'ailleurs spécifique du cancer du sein paraît être plus précis et adéquat pour évaluer une différence de qualité de vie, en particulier dans notre étude. **Ainsi, à ce stade de l'essai nous pouvons en déduire que le QLQ-C30 seul ne permet pas d'évaluer une différence de qualité de vie entre les femmes ménopausées et non ménopausées mais que le QLQ-BR23 semble plus précis et approprié. Bien qu'il ne s'agisse pas de l'objectif principal de l'essai, nous supposons que les analyses finales avec une puissance plus élevée nous permettront d'avoir une différence significative pour le score du QLQ-BR23.**

Par ailleurs, l'existence d'autres questionnaires de QdV, tels que le SF-36 ou le FACT-B qui restent très utilisés dans les essais cliniques sur le cancer du sein tant au niveau national qu'international, nous amène à se demander si leur utilisation nous aurait permis de montrer une différence de qualité de vie. Sato *et al.* ont d'ailleurs montré que le FACT-G était à privilégier par rapport au QLQ-C30 chez les patients cancéreux (Sato *et al.*, 2014). L'étude d'Anders *et al.* avec un design similaire à notre étude a utilisé le FACT-B pour l'évaluation de la QdV. Aucune différence significative de QdV n'a été mise en évidence tant pour l'âge des patientes (< 35 vs ≥ 35 ans) que pour l'aménorrhée (< 1 an d'aménorrhée vs ≥ 1 an d'aménorrhée). Néanmoins, il semble difficile de comparer des études qui n'utilisent pas les mêmes outils. En effet, comme le montre l'équipe de Kemmler, bien que le QLQ-C30 et le FACT-G sont tous les deux des questionnaires qui évaluent la QdV, ils étudient des aspects différents. Ainsi, la comparaison des études est donc difficile étant donné que les questionnaires utilisés peuvent varier d'une étude à l'autre (Kemmler *et al.*, 1999; Anders *et*

al., 2008; Howard-Anderson *et al.*, 2012; Safarinejad *et al.*, 2013). Vanlemmens *et al.* mentionnent également l'intérêt de prendre en compte la perception du couple et donc également du partenaire dans l'évaluation de la qualité de vie chez les femmes jeunes et a d'ailleurs montré une répercussion importante de la maladie sur les dimensions psychologique, physique, familiale, sociale, couple, sexualité, domestique, professionnelle et économique. **Elle souligne donc la nécessité de développer des questionnaires spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie au sein du couple** (Vanlemmens *et al.*, 2012; Christophe *et al.*, 2016). **En effet, la conception d'un tel questionnaire serait un plus et permettrait une évaluation plus globale pour les futurs essais sur le cancer du sein chez les femmes jeunes.**

En perspectives

L'intérêt d'un tel essai se justifie notamment dans le cadre de la prise en charge future des patientes. En effet, selon le statut ménopausique des femmes, **la prise en en charge ultérieure peut varier et surtout s'il s'agit de patientes avec une tumeur homono-positive qui nécessitent un traitement antihormonal.** Ce traitement diffère selon que la femme soit ménopausée ou non, d'où l'importance de déterminer l'incidence de la MCI. **De plus, la connaissance du statut ménopausique permettrait à la fois de prévenir les risques liés à la ménopause tels que l'ostéoporose, la prise de poids ou encore les problèmes cardiaques mais également de proposer des alternatives pour gérer leurs symptômes tels que la nécessité de prise ou non de THM** (Chene 2019). **Et enfin, si une altération de la qualité de vie est répertoriée chez les femmes jeunes, une prise en charge spécifique pourrait leur être proposée parmi les nombreux soins de support existants** (suivi psychologique, activité physique adaptée, prise en charge de la fertilité, reprise d'une activité professionnelle, etc.) afin de gérer voire d'anticiper l'impact sur la qualité de vie. A titre d'exemple, une large étude nationale a montré la satisfaction des patientes liée aux soins de socio-esthétique (Faubion *et al.*, 2015; Miaja *et al.*, 2017; Saghatchian *et al.*, 2018).

L'évaluation de l'impact de la MCI sur l'activité physique et la prise de poids fait également parties des objectifs secondaires de l'étude mais n'a pas pu être évaluées dans le cadre de cette analyse intermédiaire. D'ailleurs notre équipe a montré dans une étude également menée au Centre Jean PERRIN que les patientes ménopausées, ayant tendance à prendre du poids pendant l'hormonothérapie, sont celles qui en ont perdu pendant la

chimiothérapie (Ginzac *et al.*, 2018 ; travail collaboratif). Ainsi, il se révèle important d'évaluer les variations pondérales tout au long de la prise en charge et pas uniquement durant un traitement particulier (chimiothérapie ou hormonothérapie). Il serait donc intéressant d'étudier ces paramètres dans les analyses finales de l'étude afin de voir si ces variations pondérales constatées chez les femmes ménopausées se retrouvent chez les jeunes patientes présentant une MCI. Nous pourrions également comparer les variations pondérales des patientes recevant une hormonothérapie à celles qui n'en reçoivent pas. De la même manière, l'évaluation de l'activité physique permettrait d'une part de faire le lien avec la prise de poids, mais également avec la qualité de vie des patientes. Bouillet *et al.* dans sa revue sur l'activité physique mettent d'ailleurs en avant l'intérêt de la pratique d'une activité physique sur la qualité de vie des patientes (Bouillet *et al.*, 2015).

Oncofertilité

Bien que l'étude de la fertilité ultérieure ne soit pas le but principal de l'étude, il est évident que la MCI va impacter la fertilité. D'ailleurs l'oncofertilité est une discipline qui se focalise sur la préservation de la fertilité chez les patients atteintes de cancer. Il s'agit d'un sujet d'actualité justifié par la gonadotoxicité des traitements anticancéreux, par une augmentation de la survie grâce à une meilleure prise en charge, mais également par l'augmentation de l'âge à la première grossesse. Dans le cadre du cancer du sein, plusieurs techniques de préservation de la fertilité peuvent être proposées aux patientes. On peut notamment citer la vitrification d'ovocytes qui consiste à congeler des ovocytes matures suite à une stimulation ovarienne, la conservation du tissu ovarien (congélation d'une partie du cortex ovarien) ou encore la conservation embryonnaire après fécondation *in vitro* pour les femmes en couple (Loren *et al.*, 2013). En ce qui concerne notre étude, nous avons pu voir que la cryopréservation devait surtout être conseillée aux personnes susceptibles d'être ménopausées, c'est-à-dire les femmes ≥ 40 ans dont le risque de MCI est plus élevé. En effet, il s'avère que les femmes jeunes ont tendance à recouvrir leurs règles et présentent donc un risque faible de MCI. **Une autre question peut alors se poser, quand est-il des conséquences de la cryopréservation sur la réserve ovarienne et donc sur le taux d'AMH, d'œstradiol et de FSH ?** Il serait peut-être intéressant de prendre en compte cette donnée pour mieux évaluer le risque de MCI chez les patientes qui en ont bénéficié afin d'étudier si la cryopréservation altère le stock folliculaire de manière importante. On peut

donc considérer la cryopréservation comme un biais qui aurait pu modifier le stock folliculaire et donc l'incidence de la ménopause chimio-induite. **Bien que certains auteurs supposent que les conséquences sur la réserve ovarienne sont limitées, on peut essayer d'étudier cette question lors de l'analyse finale** (Dezellus *et al.*, 2017). Dans notre cas, la cryopréservation des patientes avait eu lieu principalement au CECOS (Centre d'Etude et de Conservation des Œufs et du Sperme) de Clermont-Ferrand. D'ailleurs une collaboration avec le CECOS afin d'avoir un meilleur suivi de la réserve ovarienne des patientes pourrait faire l'objet d'une étude ultérieure. D'autres données de la littérature rapportent que l'étude de la réserve ovarienne peut également être réalisée grâce au **dosage de l'inhibine B** qui fait partie des nouveaux marqueurs de la fonction ovarienne ou encore grâce à l'utilisation de **l'échographie transvaginale** qui permettrait d'évaluer à la fois le volume ovarien et le nombre de follicules antraux (Anders *et al.*, 2008). Plus récemment, les travaux présentés à l'ESMO 2015 suggèrent également **d'utiliser des analogues de la LH-RH** afin de limiter les conséquences de la chimiothérapie sur la fertilité future. Leur administration concomitante à la chimiothérapie permettrait d'induire une suppression ovarienne temporaire dans le but de préserver la fertilité (Lambertini *et al.*, 2015). Or, l'utilisation des analogues fait partie des critères de non inclusion de l'essai MENOCOR. On peut donc se demander quelles seront les conséquences de ces recommandations sur le recrutement de l'étude. En pratique, il s'avère que dans notre centre les patientes ne semblent pas, pour l'instant, bénéficier d'un traitement par analogue de la LH-RH.

En conclusion, l'étude MENOCOR présente l'avantage d'être prospective, multicentrique avec un suivi précis des données concernant le statut ménopausique, des dosages hormonaux réalisés avant et après la chimiothérapie et une étude de la qualité de vie qui repose sur une variété de questionnaires afin de balayer divers aspects. A ce stade, l'étude MENOCOR est toujours ouverte aux inclusions. Nous attendons la fin des inclusions et de la période de suivi afin de réaliser l'analyse finale qui nous permettra de comparer les résultats obtenus à ceux de l'analyse intermédiaire mais aussi d'avoir une puissance plus importante et d'analyser l'impact de la MCI sur d'autres aspects de la QdV, tels que le poids, l'activité physique, l'anxiété, la dépression, le sommeil, la douleur ou encore l'image corporelle. A plus long terme, nous espérons que les résultats finaux de l'étude permettront de conclure sur l'incidence de la MCI, sur la prédiction grâce à l'AMH initial et sur l'impact de la MCI sur la QdV. Eventuellement, il serait envisageable de réaliser une étude prospective sur une prise en

charge adaptée des patientes présentant ou susceptibles de présenter une MCI. Le but étant d'améliorer la prise en charge tant au niveau thérapeutique (hormonothérapie) que psychologique (en fonction de l'impact sur la qualité de vie).

II. Etude rétrospective sur le cancer du sein triple négatif

Le cancer du sein triple négatif reste le sous-type le plus agressif (Hwang *et al.*, 2018) qui, malgré une bonne chimiosensibilité, présente les taux de survie sans rechute et survie globale les plus faibles. **La recherche de nouvelles cibles thérapeutiques et une meilleure compréhension du profil de rechute restent donc une nécessité.** C'est dans ce cadre qu'a été menée l'étude rétrospective sur le cancer du triple négatif qui fait partie d'un des axes de ma thèse. Le but étant d'étudier la dynamique et le profil de rechute des patientes en fonction du stade de la maladie mais également en fonction de leur prise en charge. Nous avons également étudié les rechutes en fonction de leur délai d'apparition afin de chercher l'existence de facteurs prédictifs.

Cette étude rétrospective sur le CSTN est l'une des rares études menées sur une population française (n=305) et comparant les patientes en fonction de leur prise en charge, chirurgie première ou CTNA. A l'échelle du Centre Jean PERRIN, il s'agit d'une base de données présentant un effectif intéressant.

L'étude des facteurs pronostiques de la rechute a mis en évidence les trois paramètres suivants : **l'atteinte ganglionnaire (ypN ou pN), la présence d'emboles et la taille tumorale (ypT ou pT).** Nos résultats confirment donc l'importance de l'atteinte ganglionnaire chez les patientes non métastatique (quel que soit leur prise en charge), le rôle péjoratif des emboles mais également l'agressivité des tumeurs de taille importante (Wang *et al.*, 2016; Ahn *et al.*, 2017).

L'un des points forts de notre étude est l'analyse détaillée par sous-groupe permettant d'avoir les données concernant les patientes traitées par CTNA. En effet, nos résultats ont permis de différencier, parmi ces patientes, trois catégories d'agressivité tumorale en prenant en compte l'atteinte ganglionnaire (ypN) et la taille tumorale résiduelle (ypT) : les patientes avec un ypT < 1cm et un ypN = 0 (1^{ère} catégorie), patientes présentant un ypN=1 ou ypT>1cm et ypN=0 (2^{ème} catégorie) et enfin les patientes avec un ypN ≥ 2 (3^{ème} catégorie). Le risque de rechute, et donc l'agressivité de la maladie, augmente avec la taille tumorale résiduelle et le nombre de ganglions envahis. Une population particulièrement à risque a été mise en évidence, il s'agit des patientes traitées par CTNA et

présentant un résidu tumoral > 2 cm et une atteinte ganglionnaire importante (nombre de ganglions envahis > 1). Le mauvais pronostic de ces patientes peut particulièrement s'expliquer par une chimiosensibilité diminuée voire absente. Malgré une évaluation de la réponse à la chimiothérapie à mi-traitement (souvent au bout de 3 cures de chimiothérapie) et avant la chirurgie, les pratiques actuelles ne proposent pas de prise en charge adaptée à ces patientes. Ainsi, on pourrait se demander s'il ne serait pas judicieux d'évaluer la réponse au traitement dès les premières cures de chimiothérapie afin de détecter plus précocement les échecs thérapeutiques et leur proposer une prise en charge alternative. **Des études prospectives ayant pour but de détecter les patientes chimiorésistantes dès le début de la chimiothérapie mais également de prédire la réponse au traitement grâce aux caractéristiques tumorales (Ki67) sont donc à privilégier chez les CSTN.** Au vu de ces éléments, il semble donc primordial d'adapter la prise en charge adjuvante des patientes avec un risque élevé de rechute.

L'originalité de cette étude rétrospective reste l'analyse des rechutes en fonction de leur délai d'apparition. En effet, les résultats obtenus dans le cadre de cette thèse ont permis de mettre en évidence une certaine hétérogénéité des rechutes chez les TN avec l'existence de rechutes précoces (< 1an) et tardives (> 5 ans). Bien qu'assez rare, de récentes études mettent également en avant l'existence de rechute précoces ou tardives concordant avec notre observation de l'hétérogénéité des délais de rechute (Saraiva *et al.*, 2017). A titre d'exemple, l'équipe de Rueda *et al.* a également observé un sous-groupe TN particulier présentant des rechutes tardives (Rueda *et al.*, 2019). Les éléments qui semblent impacter le délai de rechute sont majoritairement les paramètres clinico-pathologiques pronostiques de la rechute, à savoir l'atteinte ganglionnaire, la taille du résidu tumoral ou encore la présence d'emboles. Néanmoins, la recherche de facteur prédictif de la rechute précoce ou tardive n'a pas pu mettre en évidence de facteurs précis. On peut donc se demander quelles sont ces patientes « atypiques » qui rechutent soit de manière précoce (> 1 an), soit de manière tardive (> 5 ans) et quels sont les facteurs qui permettraient de les différencier ? Il semble donc nécessaire de poursuivre la recherche de biomarqueurs pronostiques de la rechute afin d'évaluer la prédiction possible de ces rechutes précoces et tardives et proposer une prise en charge adaptée. Pour cela, l'équipe du Centre Jean PERRIN prévoit de réaliser dans un premier temps une étude rétrospective analysant les marqueurs hématologiques sur une cohorte plus large (ajout des patientes traitées dans le centre de 2016 à 2018).

Par ailleurs, nos résultats ont également montré que les rechutes métastatiques survenaient plus précocement que les rechutes locorégionales d'où la nécessité de prédire ces rechutes précoces que l'on peut considérer comme les plus agressives vu qu'elles impactent directement la survie globale. On peut notamment s'interroger sur la dissémination métastatique des tumeurs qui peut emprunter soit la voie lymphatique, soit la voie sanguine. D'ailleurs, des études récentes ont évalué le rôle que pouvait avoir les marqueurs biologiques (lymphocytes, neutrophiles, plaquettes) en particulier le ratio lymphocytes/neutrophiles. D'après ces études, plus ce ratio est faible, meilleur est le pronostic des patientes (Xue *et al.*, 2019; Patel *et al.*, 2019). Quant au profil d'expression génique de la tumeur et du microenvironnement tumoral, il démontre l'existence de facteurs intervenant dans le pronostic des patientes, c'est notamment le cas des TILs qui semblent être corrélés à la chimiosensibilité tumorale mais également à la SSR (Shim *et al.*, 2018). Plus il y aurait de TILS et meilleure serait la réponse au traitement et moins il y aurait de rechute (Dieci *et al.*, 2018). L'infiltrat tumoral semble donc posséder une valeur prédictive et pronostique. **Ainsi, en dehors des paramètres clinico-pathologiques de la tumeur, les paramètres hématologiques, l'expression génique mais également la composition du microenvironnement tumoral sont des paramètres intéressants à prendre en compte dans la prise en charge des patientes atteintes d'un CSTN.**

Au vu de ces éléments, la chimiorésistance et la rechute des CSTN restent un réel défi à surmonter pour les cliniciens et les chercheurs. Les résultats présentés dans le cadre cette thèse confirment l'hétérogénéité des CSTN avec une disparité des réponses au traitement (allant de la réponse complète à la résistance) et une variabilité des rechutes (allant de la rechute précoce à la rechute tardive voire une absence de rechute). Nous prévoyons notamment de préparer un abstract pour présenter ces résultats au SABCS 2019 (San Antonio Breast Cancer Symposium). Cependant, l'étude détaillée des différents paramètres clinico-pathologiques soulignent la nécessité de poursuivre la recherche des biomarqueurs dans des compartiments tels que le microenvironnement tumoral ou encore le compartiment sanguin.

Ainsi, une des perspectives de cette étude rétrospective est d'analyser dans un premier temps de manière rétrospective les marqueurs hématologiques avant et après chimiothérapie, ainsi que le taux de TILS afin de comparer nos données avec ceux de la littérature. En fonction de ces résultats, il est également prévu de conduire une étude prospective dont le but sera d'analyser les biomarqueurs de la rechute métastatique.

Plusieurs paramètres seront alors analysés tels que l’expression génique, les marqueurs biologiques mais également les caractéristiques tumorales évaluées en routine.

A ce jour, plusieurs études prometteuses sur les thérapies ciblées sont en cours ce qui permettra peut-être d’envisager une meilleure prise en charge des patientes avec un CSTN. Mais certaines cibles thérapeutiques restent encore à explorer et des essais prospectifs sont nécessaires pour consolider les hypothèses soulevées par les études rétrospectives. L’expression génique, la présence de mutation BRCA ou encore l’hétérogénéité histologique des CSTN sont tous des éléments à l’étude qui pourraient devenir de futures cibles thérapeutiques (Mills *et al.*, 2018). En effet, nombreux sont les essais thérapeutiques sur le CSTN mais de la même manière la recherche de nouveaux marqueurs reste une priorité dans ce sous-type.

III. Conclusion

En conclusion des travaux réalisés au cours de cette thèse, nous avons pu constater que l'AMH initiale (pré-chimiothérapie) semble être un bon facteur prédictif de la MCI chez les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein. Si ces résultats sont confirmés lors de l'analyse finale et par d'autres essais, l'AMH pourrait nous être utile pour évaluer le statut ménopausique des patientes et leur proposer une prise en charge plus adéquate, notamment pour celles susceptibles de bénéficier d'une hormonothérapie. L'impact de la MCI sur la QdV des patientes restent à explorer lors des analyses finales de l'étude afin de confirmer les tendances observées pour le QLQ-BR23. En ce qui concerne les patientes TN, l'hétérogénéité de ce sous-groupe a été confirmée avec l'existence d'une disparité des réponses à la CTNA (allant de la réponse complète à la chimiorésistance) et d'une diversité des rechutes (précoces (< 1 an) à tardives (> 5 ans)). Ces résultats soulignent la nécessité d'une exploration plus détaillée des biomarqueurs pouvant prédire ces rechutes afin de proposer un suivi et une prise en charge plus adaptée à chaque situation.

De ce fait, plusieurs perspectives ont pu être soulevées. D'une part, la comparaison des résultats finaux de l'étude MENOCOR à ceux de l'analyse intermédiaire. Sur le long terme, une étude proposant une prise en charge adaptée aux patientes présentant une MCI, avec un suivi psychologique et des soins de supports adaptés aux besoins de chaque patiente pourrait être envisageable. Nous prévoyons également de conduire un essai rétrospectif sur le CSTN s'intéressent aux paramètres hématologiques. A plus long terme, nous prévoyons de réaliser un essai prospectif analysant les biomarqueurs de la rechute métastatique et plus précisément l'expression génique et les paramètres biologiques.

ANNEXES



EORTC QLQ-C30 (version 3)

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de « bonne » ou de « mauvaise » réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Merci de préciser :

Vos initiales :

Date de naissance (jour/mois/année) :

La date d'aujourd'hui (jour/mois/année) :

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provisions chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une <u>longue</u> promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un <u>petit</u> tour dehors ?	1	2	3	4
4. Êtes-vous obligé(e) de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée ?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux toilettes ?	1	2	3	4
Au cours de la semaine passée :				
6. Avez-vous été gêné(e) pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours ?	1	2	3	4
7. Avez-vous été gêné(e) dans vos activités de loisirs ?	1	2	3	4
8. Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9. Avez-vous ressenti de la douleur ?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés à dormir ?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous senti(e) faible ?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4
14. Avez-vous eu des nausées (mal au cœur) ?	1	2	3	4
15. Avez-vous vomi ?	1	2	3	4
16. Avez-vous été constipé(e) ?	1	2	3	4

Passez à la page suivante S.V.P.

Au cours de la semaine passée :

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
17. Avez-vous eu de la diarrhée ?	1	2	3	4
18. Avez-vous été fatigué(e) ?	1	2	3	4
19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?	1	2	3	4
20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses, par exemple, pour lire le journal ou regarder la télévision ?	1	2	3	4
21. Vous êtes-vous senti(e) tendu(e) ?	1	2	3	4
22. Vous êtes-vous fait du souci ?	1	2	3	4
23. Vous êtes-vous senti(e) irritable ?	1	2	3	4
24. Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e) ?	1	2	3	4
25. Avez-vous eu des difficultés à vous souvenir de certaines choses ?	1	2	3	4
26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans votre vie <u>familiale</u> ?	1	2	3	4
27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans vos activités <u>sociales</u> (par exemple, sortir avec des amis, aller au cinéma...) ?	1	2	3	4
28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ?	1	2	3	4

Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation :

29. Comment évalueriez-vous votre état de santé au cours de la semaine passée ?

1 2 3 4 5 6 7

Très mauvais

Excellent

30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée ?

1 2 3 4 5 6 7

Très mauvais

Excellent



EORTC QLQ - BR23

Les patientes rapportent parfois les symptômes ou problèmes suivants. Pourriez-vous indiquer, s'il vous plaît, si, durant la semaine passée, vous avez été affectée par l'un de ces symptômes ou problèmes.

Au cours de la semaine passée :	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
31. Avez-vous eu la bouche sèche ?	1	2	3	4
32. La nourriture et la boisson avaient-elles un goût inhabituel ?	1	2	3	4
33. Est-ce que vos yeux étaient irrités, larmoyants ou douloureux ?	1	2	3	4
34. Avez-vous perdu des cheveux ?	1	2	3	4
35. Répondez à cette question uniquement si vous avez perdu des cheveux : la perte de vos cheveux vous a-t-elle contrariée ?	1	2	3	4
36. Vous êtes-vous sentie malade ou souffrante ?	1	2	3	4
37. Avez-vous eu des bouffées de chaleur ?	1	2	3	4
38. Avez-vous eu mal à la tête ?	1	2	3	4
39. Vous êtes-vous sentie moins attirante du fait de votre maladie ou de votre traitement ?	1	2	3	4
40. Vous êtes-vous sentie moins féminine du fait de votre maladie ou de votre traitement ?	1	2	3	4
41. Avez-vous trouvé difficile de vous regarder nue ?	1	2	3	4
42. Votre corps vous a-t-il déplu ?	1	2	3	4
43. Vous êtes-vous inquiétée de votre santé pour l'avenir ?	1	2	3	4
Au cours des <u>quatre</u> dernières semaines :	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
44. Dans quelle mesure vous êtes-vous intéressée à la sexualité ?	1	2	3	4
45. Avez-vous eu une activité sexuelle quelconque (avec ou sans rapport) ?	1	2	3	4
46. Répondez à cette question uniquement si vous avez eu une activité sexuelle : dans quelle mesure l'activité sexuelle vous a-t-elle procuré du plaisir ?	1	2	3	4

Passez à la page suivante S.V.P.

Au cours de la semaine passée :

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
47. Avez-vous eu mal au bras ou à l'épaule ?	1	2	3	4
48. Avez-vous eu la main ou le bras enflé ?	1	2	3	4
49. Avez-vous eu du mal à lever le bras ou à le déplacer latéralement ?	1	2	3	4
50. Avez-vous ressenti des douleurs dans la région du sein traité ?	1	2	3	4
51. La région de votre sein traité était-elle enflée ?	1	2	3	4
52. La région de votre sein traité était-elle particulièrement sensible ?	1	2	3	4
53. Avez-vous eu des problèmes de peau dans la région de votre sein traité (démangeaisons, peau qui pèle, peau sèche) ?	1	2	3	4

Index de KUPPERMAN – Signes climatiques			
Protocole :		Initiales :	N° inclusion :
Date :	DDN :	Visite :	Site :

Entourez la réponse qui correspond le mieux avec les symptômes que vous avez en ce moment. Merci de donner une réponse à chaque question.

		0	1	2	3	Facteur
1	Bouffées de chaleur	Absentes	Rares	Fréquentes	Très fréquentes	*4
2	Sueurs	Absentes	Rares	Fréquentes	Très fréquentes	*2
3	Sommeil	Bon	Moyen	Mauvais	Très mauvais	*2
4	Nervosité	Absentes	Légères	Modérées	Sévères	*2
5	Humeur dépressive	Absente	Légères	Fréquente	Sévères	*1
6	Vertiges	Absents	Rares	Fréquents	Très fréquents	*1
7	Asthénies (fatigues)	Absentes	Légères	Modérées	Sévères	*1
8	Arthralgies (douleurs articulaires et/ou musculaires)	Absentes	Légères	Modérées	Sévères	*1
9	Céphalées (maux de tête)	Absentes	Rares	Fréquentes	Très fréquentes	*1
10	Palpitations	Absentes	Rares	Fréquentes	Très fréquentes	*1
11	Sensation de sécheresse vaginale	Absentes	Peu gênantes	Gênantes	Très gênantes	*1

Score/question = Points/question * Facteur

Score total = somme des scores/question

Classification : « Aucune plainte » (score total entre 0 et 6), « moyen » (score total entre 7 et 15), « modéré » (score total entre 16 et 30), « sévère » (score total >30).

⁽¹⁾ Rares (1/j), Fréquentes (2 à 5/j) et Très fréquentes (>5/jour)

⁽²⁾ Fréquentes (1 à 4 /semaine) et Très fréquentes (>5/jour)

⁽³⁾ Rares (<1/semaine), Fréquentes (2 à 5 semaines/semaine) et Très fréquentes (>5/semaine)

Référence : H PG Schneider, L AJ Heinemann, HP Rosemeier The Menopause Rating Scale (MRS): comparison with Kupperman index and quality-of-life scale SF-36 Climacteric, 3 (2000), pp. 50–58

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Aaronson, N., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S.B., and de Haes, J.C. 1993. The European-Organization-For-Research-And-Treatment-Of-Cancer QLQ-C30 - A Quality-Of-Life Instrument for Use in International Clinical-Trials in Oncology. *J. Natl. Cancer Inst.* **85**: 365–76. doi:10.1093/jnci/85.5.365.
- Abrial, C., Bouchet-Mishellany, F., Raoelfils, I., Cayre, A., Curé, H., Chollet, P., and Penault-Llorca, F. 2006. Place de l'anatomopathologie dans l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante : marqueurs pronostiques et prédictifs. L'exemple du cancer du sein. *Bull. Cancer (Paris)* **93**(7): 663–668.
- Ades, F., Zardavas, D., Pinto, A.C., Criscitiello, C., Aftimos, P., and de Azambuja, E. 2014. Cardiotoxicity of systemic agents used in breast cancer. *Breast Edinb. Scotl.* **23**(4): 317–328. doi:10.1016/j.breast.2014.04.002.
- Ahn, K.J., Park, J., and Choi, Y. 2017. Lymphovascular invasion as a negative prognostic factor for triple-negative breast cancer after surgery. *Radiat. Oncol. J.* **35**(4): 332–339. doi:10.3857/roj.2017.00416.
- ANAES. 1998. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). *Acta Endosc.* **28**(2): 151–155. doi:10.1007/BF03019434.
- ANAES. 2002. ANAES, 2002. Available from <https://www.arcades-depistages.com/Files/Other/ACR-fevrier2002.pdf> [accessed 8 January 2019].
- Anders, C., Marcom, P.K., Peterson, B., Gu, L., Unruhe, S., Welch, R., Lyons, P., Kimmick, G., Shaw, H., Snyder, S., Antenos, M., Woodruff, T., and Blackwell, K. 2008. A Pilot Study of Predictive Markers of Chemotherapy-Related Amenorrhea Among Premenopausal Women with Early Stage Breast Cancer. *Cancer Invest.* **26**(3): 286–295. doi:10.1080/07357900701829777.
- Anders, and Carey, L.A. 2008. Understanding and Treating Triple-Negative Breast Cancer. *Oncol. Williston Park N* **22**(11): 1233–1243.
- Anders, C.K., Johnson, R., Litton, J., Phillips, M., and Bleyer, A. 2009. Breast Cancer Before Age 40 Years. *Semin. Oncol.* **36**(3): 237–249. doi:10.1053/j.seminoncol.2009.03.001.
- Anderson, G.L., Limacher, M., Assaf, A.R., Bassford, T., Beresford, S.A.A., Black, H., Bonds, D., Brunner, R., Brzyski, R., Caan, B., Chlebowski, R., Curb, D., Gass, M., Hays, J., Heiss, G., Hendrix, S., Howard, B.V., Hsia, J., Hubbell, A., Jackson, R., Johnson, K.C., Judd, H., Kotchen, J.M., Kuller, L., LaCroix, A.Z., Lane, D., Langer, R.D., Lasser, N., Lewis, C.E., Manson, J., Margolis, K., Ockene, J., O'Sullivan, M.J., Phillips, L., Prentice, R.L., Ritenbaugh, C., Robbins, J., Rossouw, J.E., Sarto, G., Stefanick, M.L., Van Horn, L., Wactawski-Wende, J., Wallace, R., Wassertheil-Smoller, S., and Women's Health Initiative Steering Committee. 2004. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* **291**(14): 1701–1712. doi:10.1001/jama.291.14.1701.
- Anderson, R.A., Mansi, J., Coleman, R.E., Adamson, D.J.A., and Leonard, R.C.F. 2017. The utility of anti-Müllerian hormone in the diagnosis and prediction of loss of ovarian

- function following chemotherapy for early breast cancer. *Eur. J. Cancer* **87**(Supplement C): 58–64. doi:10.1016/j.ejca.2017.10.001.
- Antoniou, A., Pharoah, P.D.P., Narod, S., Risch, H.A., Eyfjord, J.E., Hopper, J.L., Loman, N., Olsson, H., Johannsson, O., Borg, Å., Pasini, B., Radice, P., Manoukian, S., Eccles, D.M., Tang, N., Olah, E., Anton-Culver, H., Warner, E., Lubinski, J., Gronwald, J., Gorski, B., Tulinius, H., Thorlacius, S., Eerola, H., Nevanlinna, H., Syrjäkoski, K., Kallioniemi, O.-P., Thompson, D., Evans, C., Peto, J., Lalloo, F., Evans, D.G., and Easton, D.F. 2003. Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies. *Am. J. Hum. Genet.* **72**(5): 1117–1130.
- ASCO. 2014. ASCO Guideline Update Recommends Tamoxifen for Up to 10 Years for Women With Non-Metastatic Hormone Receptor Positive Breast Cancer. Available from <https://www.asco.org/about-asco/press-center/news-releases/asco-guideline-update-recommends-tamoxifen-10-years-women-non> [accessed 19 December 2018].
- Association of Breast Surgery at Baso. 2009. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* **35 Suppl 1**: 1–22. doi:10.1016/j.ejso.2009.01.008.
- Avis, N.E., Assmann, S.F., Kravitz, H.M., Ganz, P.A., and Ory, M. 2004. Quality of Life in Diverse Groups of Midlife Women: Assessing the Influence of Menopause, Health Status and Psychosocial and Demographic Factors. *Qual. Life Res.* **13**(5): 933–946. doi:10.1023/B:QURE.0000025582.91310.9f.
- Azam, S., Lange, T., Huynh, S., Aro, A.R., von Euler-Chelpin, M., Vejborg, I., Tjønneland, A., Lynge, E., and Andersen, Z.J. 2018. Hormone replacement therapy, mammographic density, and breast cancer risk: a cohort study. *Cancer Causes Control* **29**(6): 495–505. doi:10.1007/s10552-018-1033-0.
- Bae, M.S., Moon, H.-G., Han, W., Noh, D.-Y., Ryu, H.S., Park, I.-A., Chang, J.M., Cho, N., and Moon, W.K. 2016. Early Stage Triple-Negative Breast Cancer: Imaging and Clinical-Pathologic Factors Associated with Recurrence. *Radiology* **278**(2): 356–364. doi:10.1148/radiol.2015150089.
- Baker T. G., and Zuckerman Solly. 1963. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* **158**(972): 417–433. doi:10.1098/rspb.1963.0055.
- Balaton, A.J., Doussal, V.L., Arnould, L., Barlier, C., Bellocq, J.P., Ettore, F., Fiche, M., Jacquemier, J., Grogan, G.M., Mathieu, M.C., Migeon, C., Penault-Llorca, F., Pignodel, C., Roger, P., Simony-Lafontaine, J., Treilleux, I., Verrielle, V., Vilain, M.O., Voigt, J.J., and Zafrani, B. 1999. Recommandations pour l'évaluation immunohistochimique des récepteurs hormonaux sur coupes en paraffine dans les carcinomes mammaires Mise à jour 1999. /data/revues/02426498/00190004/336/. Available from <http://www.em-consulte.com/en/article/88258> [accessed 6 December 2018].
- Balleyguier, C., and Thomassin-Naggara, I. 2015. BI-RADS 2013 en mammographie : petit guide des nouveautés. *Imag. Femme* **25**(1): 1–7. doi:10.1016/j.femme.2015.01.001.

- Barbieri, R.L. 2014. The Endocrinology of the Menstrual Cycle. *In* Human Fertility: Methods and Protocols. *Edited by* Z. Rosenwaks and P.M. Wassarman. Springer New York, New York, NY. pp. 145–169. doi:10.1007/978-1-4939-0659-8_7.
- Bauer, K.R., Brown, M., Cress, R.D., Parise, C.A., and Caggiano, V. 2007. 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* **109**(9): 1721–1728. doi:10.1002/cncr.22618.
- Beral, V., and Million Women Study Collaborators. 2003. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet Lond. Engl.* **362**(9382): 419–427. doi:10.1016/s0140-6736(03)14065-2.
- Bernstein, L. 2002. Epidemiology of Endocrine-Related Risk Factors for Breast Cancer. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia* **7**(1): 3–15. doi:10.1023/A:1015714305420.
- Bertaut, A., Mounier, M., Desmoulins, I., Beltjens, F., Arnould, L., and Arveux, P. 2014. Impact pronostique du statut des récepteurs hormonaux et HER2 sur la survie des femmes atteintes d'un cancer du sein de stade IV : étude à partir du registre spécialisé de Côte-d'Or. *Rev. DÉpidémiologie Santé Publique* **62**: S213–S214. doi:10.1016/j.respe.2014.06.136.
- Binder-Foucard, F., Belot, A., Delafosse, P., Remontet, L., Woronoff, A.-S., and Bossard, N. 2013, July. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 - Partie 1 - Tumeurs solides - Ref: RAPTUMSOL13 | Institut National Du Cancer. Available from <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012-Partie-1-Tumeurs-solides> [accessed 9 June 2018].
- Bines, J., Oleske, D.M., and Cobleigh, M.A. 1996. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J. Clin. Oncol.* **14**(5): 1718–1729. doi:10.1200/JCO.1996.14.5.1718.
- Bleyer, A., O'Leary, M., Barr, R., and Ries, L. 2006. Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975-2000. *Natl. Cancer Inst.* (06–5767).
- Bliss, J.M., Kilburn, L.S., Coleman, R.E., Forbes, J.F., Coates, A.S., Jones, S.E., Jassem, J., Delozier, T., Andersen, J., Paridaens, R., van de Velde, C.J.H., Lønning, P.E., Morden, J., Reise, J., Cisar, L., Menschik, T., and Coombes, R.C. 2012. Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the intergroup exemestane study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **30**(7): 709–717. doi:10.1200/JCO.2010.33.7899.
- Block, E. 1952. Quantitative morphological investigations of the follicular system in women; variations at different ages. *Acta Anat. (Basel)* **14**(1–2): 108–123.
- Bloom, J.R., Stewart, S.L., Johnston, M., and Banks, P. 1998. Intrusiveness of illness and quality of life in young women with breast cancer. *Psychooncology.* **7**(2): 89–100. doi:10.1002/(SICI)1099-1611(199803/04)7:2<89::AID-PON293>3.0.CO;2-E.

- Bouillet, T., Bigard, X., Bami, C., Chouahnia, K., Copel, L., Dauchy, S., Delcambre, C., Descotes, J.M., Joly, F., Lepeu, G., Marre, A., Scotte, F., Spano, J.P., Vanlemmens, L., and Zelek, L. 2015. Role of physical activity and sport in oncology: scientific commission of the National Federation Sport and Cancer CAMI. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **94**(1): 74–86. doi:10.1016/j.critrevonc.2014.12.012.
- Brady, M.J., Cella, D.F., Mo, F., Bonomi, A.E., Tulskey, D.S., Lloyd, S.R., Deasy, S., Cobleigh, M., and Shiimoto, G. 1997. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast quality-of-life instrument. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **15**(3): 974–986. doi:10.1200/JCO.1997.15.3.974.
- Braga, C., Negri, E., La Vecchia, C., Filiberti, R., and Franceschi, S. 1996. Cigarette smoking and the risk of breast cancer. *Eur. J. Cancer Prev. Off. J. Eur. Cancer Prev. Organ. ECP* **5**(3): 159–164.
- Brewer, H.R., Jones, M.E., Schoemaker, M.J., Ashworth, A., and Swerdlow, A.J. 2017. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Res. Treat.* **165**(1): 193–200. doi:10.1007/s10549-017-4325-2.
- Brinton, L.A., Schairer, C., Hoover, R.N., and Fraumeni, J.F. 1988. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest.* **6**(3): 245–254.
- Broeders, M., Moss, S., Nyström, L., Njor, S., Jonsson, H., Paap, E., Massat, N., Duffy, S., Lynge, E., and Paci, E. 2012. The Impact of Mammographic Screening on Breast Cancer Mortality in Europe: A Review of Observational Studies. *J. Med. Screen.* **19**(1_suppl): 14–25. doi:10.1258/jms.2012.012078.
- Broekmans, F.J., Soules, M.R., and Fauser, B.C. 2009. Ovarian Aging: Mechanisms and Clinical Consequences. *Endocr. Rev.* **30**(5): 465–493. doi:10.1210/er.2009-0006.
- den Brok, W.D., Speers, C.H., Gondara, L., Baxter, E., Tyldesley, S.K., and Lohrisch, C.A. 2017. Survival with metastatic breast cancer based on initial presentation, de novo versus relapsed. *Breast Cancer Res. Treat.* **161**(3): 549–556. doi:10.1007/s10549-016-4080-9.
- Burger, H.G. 2011. Unpredictable endocrinology of the menopause transition: clinical, diagnostic and management implications. *Menopause Int.* **17**(4): 153–154. doi:10.1258/mi.2011.011026.
- Burstein, H.J., Temin, S., Anderson, H., Buchholz, T.A., Davidson, N.E., Gelmon, K.E., Giordano, S.H., Hudis, C.A., Rowden, D., Solky, A.J., Stearns, V., Winer, E.P., and Griggs, J.J. 2014. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **32**(21): 2255–2269. doi:10.1200/JCO.2013.54.2258.
- Burstein, M.D., Tsimelzon, A., Poage, G.M., Covington, K.R., Contreras, A., Fuqua, S.A.W., Savage, M.I., Osborne, C.K., Hilsenbeck, S.G., Chang, J.C., Mills, G.B., Lau, C.C., and Brown, P.H. 2015. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* **21**(7): 1688–1698. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-0432.

- Cancer du sein chez l'homme - Cancer du sein | Institut National Du Cancer. (n.d.). Available from <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Cancer-du-sein-chez-l-homme> [accessed 10 June 2018].
- Cancer Genome Atlas Network. 2012. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* **490**(7418): 61–70. doi:10.1038/nature11412.
- Carey, L.A., Dees, E.C., Sawyer, L., Gatti, L., Moore, D.T., Collichio, F., Ollila, D.W., Sartor, C.I., Graham, M.L., and Perou, C.M. 2007. The Triple Negative Paradox: Primary Tumor Chemosensitivity of Breast Cancer Subtypes. *Clin. Cancer Res.* **13**(8): 2329–2334. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-1109.
- Catsburg, C., Kim, R.S., Kirsh, V.A., Soskolne, C.L., Kreiger, N., and Rohan, T.E. 2015. Dietary patterns and breast cancer risk: a study in 2 cohorts. *Am. J. Clin. Nutr.* **101**(4): 817–823. doi:10.3945/ajcn.114.097659.
- Cedolini, C., Bertozzi, S., Londero, A.P., Bernardi, S., Seriau, L., Concina, S., Cattin, F., and Risaliti, A. 2014. Type of breast cancer diagnosis, screening, and survival. *Clin. Breast Cancer* **14**(4): 235–240. doi:10.1016/j.clbc.2014.02.004.
- Cella, D.F., Tulsky, D.S., Gray, G., Sarafian, B., Linn, E., Bonomi, A., Silberman, M., Yellen, S.B., Winicour, P., and Brannon, J. 1993. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **11**(3): 570–579. doi:10.1200/JCO.1993.11.3.570.
- Centers for Disease Control and Prevention (US), National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US), and Office on Smoking and Health (US). 2010. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Centers for Disease Control and Prevention (US), Atlanta (GA). Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53017/> [accessed 7 August 2018].
- CGHFBC. 1996. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *The Lancet* **347**(9017): 1713–1727. doi:10.5555/uri:pii:S0140673696908065.
- Chen, V.E., Gillespie, E.F., Zakeri, K., Murphy, J.D., Yashar, C.M., Lu, S., and Einck, J.P. 2017. Pathologic response after neoadjuvant chemotherapy predicts locoregional control in patients with triple negative breast cancer. *Adv. Radiat. Oncol.* **2**(2): 105–109. doi:10.1016/j.adro.2017.01.012.
- Chen, W., Hoffmann, A.D., Liu, H., and Liu, X. 2018. Organotropism: new insights into molecular mechanisms of breast cancer metastasis. *NPJ Precis. Oncol.* **2**(1). doi:10.1038/s41698-018-0047-0.
- Chene, G. 2019. [Menopausal hormone therapy: I am back!]. *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.* **47**(2): 91–92. doi:10.1016/j.gofs.2018.08.004.
- Chene, G., de Rochambeau, B., Le Bail-Carval, K., Beaufile, E., Chabert, P., Mellier, G., and Lamblin, G. 2016. État des lieux de la salpingectomie prophylatique en France. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* **44**(7): 377–384. doi:10.1016/j.gyobfe.2016.05.003.

- Chevallier, B., Roche, H., Olivier, J.P., Chollet, P., and Hurteloup, P. 1993. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am. J. Clin. Oncol.* **16**(3): 223–228.
- Chlebowski, R.T., Hendrix, S.L., Langer, R.D., Stefanick, M.L., Gass, M., Lane, D., Rodabough, R.J., Gilligan, M.A., Cyr, M.G., Thomson, C.A., Khandekar, J., Petrovitch, H., McTiernan, A., and WHI Investigators. 2003. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women’s Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* **289**(24): 3243–3253. doi:10.1001/jama.289.24.3243.
- Chollet, P., Abrial, C., Durando, X., Thivat, E., Tacca, O., Mouret-Reynier, M.-A., Leheurteur, M., Kwiatkowski, F., Dauplat, J., Penault-Llorca, F., and Penault-Llorc, F. 2008. A new prognostic classification after primary chemotherapy for breast cancer: residual disease in breast and nodes (RDBN). *Cancer J. Sudbury Mass* **14**(2): 128–132. doi:10.1097/PPO.0b013e31816bdea2.
- Chollet, P., Curé, H., Amat, S., A. Mouret-Reynier, M., Penault-Llorca, F., Namer, M., Héry, M., Serin, D., and Spielmann, M. 2006. Chimiothérapie néo-adjuvante. Expérience du centre Jean-Perrin. Importance de la tumeur résiduelle et de la rémission histologique complète. pp. 293–306. doi:10.1007/2-287-31109-2_16.
- Christophe, V., Duprez, C., Congard, A., Fournier, E., Lesur, A., Antoine, P., and Vanlemmens, L. 2016. Evaluate the subjective experience of the disease and its treatment in the partners of young women with non-metastatic breast cancer. *Eur. J. Cancer Care (Engl.)* **25**(5): 734–743. doi:10.1111/ecc.12327.
- Cibula, D., Gompel, A., Mueck, A.O., La Vecchia, C., Hannaford, P.C., Skouby, S.O., Zikan, M., and Dusek, L. 2010. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum. Reprod. Update* **16**(6): 631–650. doi:10.1093/humupd/dmq022.
- Clark, G.M., and McGuire, W.L. 1988. Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. *Semin. Oncol.* **15**(2 Suppl 1): 20–25.
- Clarke, R.B. 2003. Steroid receptors and proliferation in the human breast. *Steroids* **68**(10–13): 789–794.
- Clemons, M., and Goss, P. 2001. Estrogen and the risk of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* **344**(4): 276–285. doi:10.1056/NEJM200101253440407.
- Coates, A.S., Winer, E.P., Goldhirsch, A., Gelber, R.D., Gnant, M., Piccart-Gebhart, M., Thürlimann, B., and Senn, H.-J. 2015. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann. Oncol.* **26**(8): 1533–1546. doi:10.1093/annonc/mdv221.
- Colditz, G.A., Willett, W.C., Hunter, D.J., Stampfer, M.J., Manson, J.E., Hennekens, C.H., Rosner, B.A., and Speizer, F.E. 1993. Family History, Age, and Risk of Breast Cancer: Prospective Data From the Nurses’ Health Study. *JAMA* **270**(3): 338–343. doi:10.1001/jama.1993.03510030062035.

- Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. 2005. J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod. **34**(5): 513. doi:10.1016/S0368-2315(05)82867-4.
- Cooper, S.A. 1840. On the anatomy of the breast - Of the internal parts of the breast, or mammary gland. Anat. Breast Sir Astley Paston Cooper 1840. Available from <http://jdc.jefferson.edu/cooper/9>.
- Cortazar, P., Zhang, L., Untch, M., Mehta, K., Costantino, J.P., Wolmark, N., Bonnefoi, H., Cameron, D., Gianni, L., Valagussa, P., Swain, S.M., Prowell, T., Loibl, S., Wickerham, D.L., Bogaerts, J., Baselga, J., Perou, C., Blumenthal, G., Blohmer, J., Mamounas, E.P., Bergh, J., Semiglazov, V., Justice, R., Eidtmann, H., Paik, S., Piccart, M., Sridhara, R., Fasching, P.A., Slaets, L., Tang, S., Gerber, B., Geyer, C.E., Pazdur, R., Ditsch, N., Rastogi, P., Eiermann, W., and von Minckwitz, G. 2014. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet Lond. Engl. **384**(9938): 164–172. doi:10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
- Cortés, J., André, F., Gonçalves, A., Kümmel, S., Martín, M., Schmid, P., Schuetz, F., Swain, S.M., Easton, V., Pollex, E., Deurloo, R., and Dent, R. 2019. IMpassion132 Phase III trial: atezolizumab and chemotherapy in early relapsing metastatic triple-negative breast cancer. Future Oncol. Lond. Engl. doi:10.2217/fon-2019-0059.
- Couch, F.J., Shimelis, H., Hu, C., Hart, S.N., Polley, E.C., Na, J., Hallberg, E., Moore, R., Thomas, A., Lilyquist, J., Feng, B., McFarland, R., Pesaran, T., Huether, R., LaDuca, H., Chao, E.C., Goldgar, D.E., and Dolinsky, J.S. 2017. Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. JAMA Oncol. **3**(9): 1190–1196. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0424.
- Curé, H., Amat, S., Penault-Llorca, F., le Bouëdec, G., Ferrière, J.-P., Mouret-Reynier, M.-A., Kwiatkowski, F., Feillel, V., Dauplat, J., and Chollet, P. 2002. Prognostic value of residual node involvement in operable breast cancer after induction chemotherapy. Breast Cancer Res. Treat. **76**(1): 37–45.
- Cuzick, J., Sestak, I., Baum, M., Buzdar, A., Howell, A., Dowsett, M., Forbes, J.F., and ATAC/LATTE investigators. 2010. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol. **11**(12): 1135–1141. doi:10.1016/S1470-2045(10)70257-6.
- Dandamudi, A., Tommie, J., Nommsen-Rivers, L., and Couch, S. 2018. Dietary Patterns and Breast Cancer Risk: A Systematic Review. Anticancer Res. **38**(6): 3209–3222. doi:10.21873/anticancer.12586.
- Davies, C., Pan, H., Godwin, J., Gray, R., Arriagada, R., Raina, V., Abraham, M., Medeiros Alencar, V.H., Badran, A., Bonfill, X., Bradbury, J., Clarke, M., Collins, R., Davis, S.R., Delmestri, A., Forbes, J.F., Haddad, P., Hou, M.-F., Inbar, M., Khaled, H., Kielanowska, J., Kwan, W.-H., Mathew, B.S., Mittra, I., Müller, B., Nicolucci, A., Peralta, O., Pernas, F., Petruzelka, L., Pienkowski, T., Radhika, R., Rajan, B., Rubach, M.T., Tort, S., Urrútia, G., Valentini, M., Wang, Y., Peto, R., and Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. 2013. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after

- diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet Lond. Engl.* **381**(9869): 805–816. doi:10.1016/S0140-6736(12)61963-1.
- Davis, S.R., Lambrinoudaki, I., Lumsden, M., Mishra, G.D., Pal, L., Rees, M., Santoro, N., and Simoncini, T. 2015. Menopause. *Nat. Rev. Dis. Primer* **1**: 15004. doi:10.1038/nrdp.2015.4.
- Dawood, S., Broglio, K., Esteva, F.J., Yang, W., Kau, S.-W., Islam, R., Albarracin, C., Yu, T.K., Green, M., Hortobagyi, G.N., and Gonzalez-Angulo, A.M. 2009. Survival among women with triple receptor-negative breast cancer and brain metastases. *Ann. Oncol.* **20**(4): 621–627. doi:10.1093/annonc/mdn682.
- Delozier, T., Julien, J.P., Juret, P., Veyret, C., Couët, J.E., Graic, Y., Ollivier, J.M., and de Ranieri, E. 1986. Adjuvant tamoxifen in postmenopausal breast cancer: preliminary results of a randomized trial. *Breast Cancer Res. Treat.* **7**(2): 105–109.
- Dennerstein, L., Dudley, E.C., Hopper, J.L., Guthrie, J.R., and Burger, H.G. 2000. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet. Gynecol.* **96**(3): 351–358.
- Dent, R., Hanna, W.M., Trudeau, M., Rawlinson, E., Sun, P., and Narod, S.A. 2009. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* **115**(2): 423–428. doi:10.1007/s10549-008-0086-2.
- Dezellus, A., Barriere, P., Campone, M., Lemanski, C., Vanlemmens, L., Mignot, L., Delozier, T., Levy, C., Bendavid, C., Debled, M., Bachelot, T., Jouannaud, C., Loustalot, C., Mouret-Reynier, M.A., Gallais-Umbert, A., Masson, D., and Freour, T. 2017. Prospective evaluation of serum anti-Müllerian hormone dynamics in 250 women of reproductive age treated with chemotherapy for breast cancer. *Eur. J. Cancer* **79**(Supplement C): 72–80. doi:10.1016/j.ejca.2017.03.035.
- Dieci, M.V., Criscitiello, C., Goubar, A., Viale, G., Conte, P., Guarneri, V., Ficarra, G., Mathieu, M.C., Delaloge, S., Curigliano, G., and Andre, F. 2014. 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.* **25**(3): 611–618. doi:10.1093/annonc/mdt556.
- Dieci, M.V., Radošević-Robin, N., Fineberg, S., van den Eynden, G., Ternes, N., Penault-Llorca, F., Pruneri, G., D’Alfonso, T.M., Demaria, S., Castaneda, C., Sanchez, J., Badve, S., Michiels, S., Bossuyt, V., Rojo, F., Singh, B., Nielsen, T., Viale, G., Kim, S.-R., Hewitt, S., Wienert, S., Loibl, S., Rimm, D., Symmans, F., Denkert, C., Adams, S., Loi, S., Salgado, R., and International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. 2018. 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.* **52**(Pt 2): 16–25. doi:10.1016/j.semcancer.2017.10.003.
- Dohou, J., Mouret-Reynier, M.-A., Kwiatkowski, F., Arbre, M., Herviou, P., Pouget, M., Abrial, C., and Penault-Llorca, F. 2017. A Retrospective Study on the Onset of Menopause after Chemotherapy: Analysis of Data Extracted from the Jean Perrin

- Comprehensive Cancer Center Database Concerning 345 Young Breast Cancer Patients Diagnosed between 1994 and 2012. *Oncology* **92**(5): 255–263. doi:10.1159/000455049.
- D’Orsi, C., Mendelson, E., Morris, and *et al.*, 2013. ACR BI-RADS® Atlas 5th Edition e-book. Available from <https://shop.acr.org/Default.aspx?TabID=55&ProductId=294775801> [accessed 16 November 2018].
- Dossus, L., Boutron-Ruault, M.-C., Kaaks, R., Gram, I.T., Vilier, A., Fervers, B., Manjer, J., Tjonneland, A., Olsen, A., Overvad, K., Chang-Claude, J., Boeing, H., Steffen, A., Trichopoulou, A., Lagiou, P., Sarantopoulou, M., Palli, D., Berrino, F., Tumino, R., Vineis, P., Mattiello, A., Bueno-de-Mesquita, H.B., Duijnhoven, F.J.B. van, Bakker, M.F., Peeters, P.H., Weiderpass, E., Bjerkaas, E., Braaten, T., Menéndez, V., Agudo, A., Sanchez, M.-J., Amiano, P., Tormo, M.-J., Barricarte, A., Butt, S., Khaw, K.-T., Wareham, N., Key, T.J., Travis, R.C., Rinaldi, S., McCormack, V., Romieu, I., Cox, D.G., Norat, T., Riboli, E., and Clavel-Chapelon, F. 2014. Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: Results from the EPIC cohort. *Int. J. Cancer* **134**(8): 1871–1888. doi:10.1002/ijc.28508.
- Dowsett, M., Cuzick, J., Ingle, J., Coates, A., Forbes, J., Bliss, J., Buyse, M., Baum, M., Buzdar, A., Colleoni, M., Coombes, C., Snowdon, C., Gnant, M., Jakesz, R., Kaufmann, M., Boccardo, F., Godwin, J., Davies, C., and Peto, R. 2010. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **28**(3): 509–518. doi:10.1200/JCO.2009.23.1274.
- Dowsett, M., Nielsen, T.O., A’Hern, R., Bartlett, J., Coombes, R.C., Cuzick, J., Ellis, M., Henry, N.L., Hugh, J.C., Lively, T., McShane, L., Paik, S., Penault-Llorca, F., Prudkin, L., Regan, M., Salter, J., Sotiriou, C., Smith, I.E., Viale, G., Zujewski, J.A., and Hayes, D.F. 2011. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **103**(22): 1656–1664. doi:10.1093/jnci/djr393.
- Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group. 1988. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *N. Engl. J. Med.* **319**(26): 1681–1692. doi:10.1056/NEJM198812293192601.
- Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG). 2005. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet Lond. Engl.* **365**(9472): 1687–1717. doi:10.1016/S0140-6736(05)66544-0.
- Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG). 2011. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* **378**(9793): 771–784. doi:10.1016/S0140-6736(11)60993-8.
- Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG), Darby, S., McGale, P., Correa, C., Taylor, C., Arriagada, R., Clarke, M., Cutter, D., Davies, C., Ewertz, M.,

- Godwin, J., Gray, R., Pierce, L., Whelan, T., Wang, Y., and Peto, R. 2011. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet Lond. Engl.* **378**(9804): 1707–1716. doi:10.1016/S0140-6736(11)61629-2.
- EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale, P., Taylor, C., Correa, C., Cutter, D., Duane, F., Ewertz, M., Gray, R., Mannu, G., Peto, R., Whelan, T., Wang, Y., Wang, Z., and Darby, S. 2014. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet Lond. Engl.* **383**(9935): 2127–2135. doi:10.1016/S0140-6736(14)60488-8.
- Eisinger* (coord.), F., Bressac, B., Castaigne, D., Cottu, P.-H., Lansac, J., Lefranc, J.-P., Lesur, A., Noguès, C., Pierret, J., Puy-Pernias, S., Sobol, H., Tardivon, A., Tristant, H., and Villet, R. 2004. Réponse du Groupe technique national sur le dépistage du cancer du sein. *Bull. Cancer (Paris)* **91**(7): 656–656.
- Ellis, I.O., Galea, M., Broughton, N., Locker, A., Blamey, R.W., and Elston, C.W. 1992. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* **20**(6): 479–489. doi:10.1111/j.1365-2559.1992.tb01032.x.
- Elston, C.W., and Ellis, I.O. 1991. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* **19**(5): 403–410.
- European Cancer Information System. (n.d.). Available from [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?\\$1-IT\\$2-127\\$4-2\\$3-29\\$6-0,85\\$5-2004,2012\\$7-2\\$0-1\\$CAgeSpecificRates\\$X0_13-Y\\$X0_16-N\\$CTrendsByAge\\$X1_18-6\\$X1_16-N\\$CTrendsByPeriod\\$X2_10-ASR_EU_NEW\\$X2_16-N\\$CTrendsByCohort\\$X3_17-ByPeriod\\$X3_16-N](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?$1-IT$2-127$4-2$3-29$6-0,85$5-2004,2012$7-2$0-1$CAgeSpecificRates$X0_13-Y$X0_16-N$CTrendsByAge$X1_18-6$X1_16-N$CTrendsByPeriod$X2_10-ASR_EU_NEW$X2_16-N$CTrendsByCohort$X3_17-ByPeriod$X3_16-N) [accessed 10 June 2018].
- Fact Sheets by Cancer. (n.d.). Available from http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx [accessed 10 June 2018].
- Faddy, M.J., Gosden, R.G., Gougeon, A., Richardson, S.J., and Nelson, J.F. 1992. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **7**(10): 1342–1346.
- Faubion, S.S., Kuhle, C.L., Shuster, L.T., and Rocca, W.A. 2015. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric J. Int. Menopause Soc.* **18**(4): 483–491. doi:10.3109/13697137.2015.1020484.
- Fauci, A., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D., Jameson, J.L., and Loscalzo, J. 2008. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. In 17th edition. McGraw-Hill Medical, New York.

- FDA. 2006. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health Qual. Life Outcomes* **4**: 79. doi:10.1186/1477-7525-4-79.
- Fei, F., Messina, C., Slaets, L., Chakiba, C., Cameron, D., Bogaerts, J., and Bonnefoi, H. 2015. Tumour size is the only predictive factor of distant recurrence after pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with large operable or locally advanced breast cancers: A sub-study of EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Eur. J. Cancer* **51**(3): 301–309. doi:10.1016/j.ejca.2014.11.023.
- Felce, D., and Perry, J. 1995. Quality of life: its definition and measurement. *Res. Dev. Disabil.* **16**(1): 51–74.
- Feng, Spezia, Huang, Yuan, Zeng, Zhang, Ji, Liu, and Huang. 2018. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis - ScienceDirect. Available from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352304218300680#bib74> [accessed 29 October 2018].
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D.M., Forman, D., and Bray, F. 2014. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* **136**(5): E359–E386. doi:10.1002/ijc.29210.
- Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J.W.W., Comber, H., Forman, D., and Bray, F. 2013. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer* **49**(6): 1374–1403. doi:10.1016/j.ejca.2012.12.027.
- Finck, W., Passildas, J., Poirier, C., Kwiatkowski, F., Abrial, C., Durando, X., Penault-Llorca, F., and Radosevic-Robin, N. 2019. Abstract P5-12-09: The $\geq 5\%$ cut-off reveals tumor PD-L1 positivity as potential selection biomarker for patient enrollment into the trials evaluating anti-PD-1 or anti-PD-L1 agents in neoadjuvant treatment of triple negative breast cancer. *Cancer Res.* **79**(4 Supplement): P5-12-09-P5-12-09. doi:10.1158/1538-7445.SABCS18-P5-12-09.
- Fletcher, S.W., Black, W., Harris, R., Rimer, B.K., and Shapiro, S. 1993. Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **85**(20): 1644–1656.
- Fondation ARC. 2018. Cancers du sein : le diagnostic | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Available from </cancer/cancer-sein/diagnostic-cancer> [accessed 22 November 2018].
- Fornier, M.N., Modi, S., Panageas, K.S., Norton, L., and Hudis, C. 2005. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. *Cancer* **104**(8): 1575–1579. doi:10.1002/cncr.21385.
- Fournier, A., Berrino, F., Riboli, E., Avenel, V., and Clavel-Chapelon, F. 2005. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int. J. Cancer* **114**(3): 448–454. doi:10.1002/ijc.20710.

- Fournier, A., Berrino, F., Riboli, E., Avenel, V., and Clavel-Chapelon, F. (n.d.). Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int. J. Cancer* **114**(3): 448–454. doi:10.1002/ijc.20710.
- Freeman, E.W., Sammel, M.D., Gracia, C.R., Kapoor, S., Lin, H., Liu, L., and Nelson, D.B. 2005. Follicular phase hormone levels and menstrual bleeding status in the approach to menopause. *Fertil. Steril.* **83**(2): 383–392. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.06.066.
- Friedenreich, C.M., and Cust, A.E. 2008. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *Br. J. Sports Med.* **42**(8): 636–647. doi:10.1136/bjsm.2006.029132.
- Gajdos, C., Tartter, P.I., Bleiweiss, I.J., Bodian, C., and Brower, S.T. 2000. Stage 0 to stage III breast cancer in young women11No competing interests declared. *J. Am. Coll. Surg.* **190**(5): 523–529. doi:10.1016/S1072-7515(00)00257-X.
- Gamucci, T., Vaccaro, A., Ciancola, F., Pizzuti, L., Sperduti, I., Moscetti, L., Longo, F., Fabbri, M.A., Giampaolo, M.A., Mentuccia, L., Di Lauro, L., and Vici, P. 2013. Recurrence risk in small, node-negative, early breast cancer: a multicenter retrospective analysis. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **139**(5): 853–860. doi:10.1007/s00432-013-1388-2.
- Ganz, P.A., Greendale, G.A., Petersen, L., Kahn, B., and Bower, J.E. 2003. Breast Cancer in Younger Women: Reproductive and Late Health Effects of Treatment. *J. Clin. Oncol.* **21**(22): 4184–4193. doi:10.1200/JCO.2003.04.196.
- Gerdes, J., Lemke, H., Baisch, H., Wacker, H.H., Schwab, U., and Stein, H. 1984. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* **133**(4): 1710–1715.
- Geyer, F.C., Pareja, F., Weigelt, B., Rakha, E., Ellis, I.O., Schnitt, S.J., and Reis-Filho, J.S. 2017. The Spectrum of Triple-Negative Breast Disease: High- and Low-Grade Lesions. *Am. J. Pathol.* **187**(10): 2139–2151. doi:10.1016/j.ajpath.2017.03.016.
- Ginzac, A., Thivat, É., Mouret-Reynier, M.-A., Dubray-Longeras, P., Van Praagh, I., Passildas, J., Abrial, C., Kwiatkowski, F., Boirie, Y., Duclos, M., Morio, B., Gadea, É., and Durando, X. 2018. Weight Evolution During Endocrine Therapy for Breast Cancer in Postmenopausal Patients: Effect of Initial Fat Mass Percentage and Previous Adjuvant Treatments. *Clin. Breast Cancer* **18**(5): e1093–e1102. doi:10.1016/j.clbc.2018.06.010.
- Giuliano, A.E., Connolly, J.L., Edge, S.B., Mittendorf, E.A., Rugo, H.S., Solin, L.J., Weaver, D.L., Winchester, D.J., and Hortobagyi, G.N. 2017. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA. Cancer J. Clin.* **67**(4): 290–303. doi:10.3322/caac.21393.
- Giuliano, A.E., Hunt, K.K., Ballman, K.V., Beitsch, P.D., Whitworth, P.W., Blumencranz, P.W., Leitch, A.M., Saha, S., McCall, L.M., and Morrow, M. 2011. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* **305**(6): 569–575. doi:10.1001/jama.2011.90.

- GLOBOCAN. 2012. GLOBOCAN 2012 age-specific table. Available from http://globocan.iarc.fr/old/age-specific_table_r.asp?selection=66250&title=France+%28metropolitan%29&sex=2&type=0&stat=0&window=1&sort=0&submit=%C2%A0Execute%C2%A0 [accessed 10 June 2018].
- GLOBOCAN 2012 age-specific table. (n.d.). Available from http://globocan.iarc.fr/old/age-specific_table_r.asp?selection=224900&title=World&sex=2&type=0&stat=0&window=1&sort=0&submit=%C2%A0Execute%C2%A0 [accessed 17 October 2017].
- Gnant, M., Harbeck, N., and Thomssen, C. 2011. St. Gallen 2011: Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care* **6**(2): 136–141. doi:10.1159/000328054.
- Gobbini, E., Ezzalfani, M., Dieras, V., Bachelot, T., Brain, E., Debled, M., Jacot, W., Mouret-Reynier, M.A., Goncalves, A., Dalenc, F., Patsouris, A., Ferrero, J.M., Levy, C., Lorgis, V., Vanlemmens, L., Lefeuvre-Plesse, C., Mathoulin-Pelissier, S., Petit, T., Uwer, L., Jouannaud, C., Leheurteur, M., Lacroix-Triki, M., Cleaud, A.L., Robain, M., Courtinard, C., Cailliot, C., Perol, D., and Delalogue, S. 2018. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *Eur. J. Cancer* **96**: 17–24. doi:10.1016/j.ejca.2018.03.015.
- Gold, E.B., Crawford, S.L., Avis, N.E., Crandall, C.J., Matthews, K.A., Waetjen, L.E., Lee, J.S., Thurston, R., Vuga, M., and Harlow, S.D. 2013. Factors Related to Age at Natural Menopause: Longitudinal Analyses From SWAN. *Am. J. Epidemiol.* **178**(1): 70–83. doi:10.1093/aje/kws421.
- Goldhirsch, A., Gelber, R.D., Piccart-Gebhart, M.J., de Azambuja, E., Procter, M., Suter, T.M., Jackisch, C., Cameron, D., Weber, H.A., Heinzmann, D., Dal Lago, L., McFadden, E., Dowsett, M., Untch, M., Gianni, L., Bell, R., Köhne, C.-H., Vindevoghel, A., Andersson, M., Brunt, A.M., Otero-Reyes, D., Song, S., Smith, I., Leyland-Jones, B., Baselga, J., and Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 2013a. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* **382**(9897): 1021–1028. doi:10.1016/S0140-6736(13)61094-6.
- Goldhirsch, A., Glick, J.H., Gelber, R.D., Coates, A.S., Thürlimann, B., Senn, H.-J., and Panel members. 2005. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **16**(10): 1569–1583. doi:10.1093/annonc/mdi326.
- Goldhirsch, A., Winer, E.P., Coates, A.S., Gelber, R.D., Piccart-Gebhart, M., Thürlimann, B., Senn, H.-J., Albain, K.S., André, F., Bergh, J., Bonnefoi, H., Bretel-Morales, D., Burstein, H., Cardoso, F., Castiglione-Gertsch, M., Coates, A.S., Colleoni, M., Costa, A., Curigliano, G., Davidson, N.E., Di Leo, A., Ejlertsen, B., Forbes, J.F., Gelber, R.D., Gnant, M., Goldhirsch, A., Goodwin, P., Goss, P.E., Harris, J.R., Hayes, D.F., Hudis, C.A., Ingle, J.N., Jassem, J., Jiang, Z., Karlsson, P., Loibl, S., Morrow, M., Namer, M., Kent Osborne, C., Partridge, A.H., Penault-Llorca, F., Perou, C.M., Piccart-Gebhart, M.J., Pritchard, K.I., Rutgers, E.J.T., Sedlmayer, F., Semiglazov, V., Shao, Z.-M., Smith, I., Thürlimann, B., Toi, M., Tutt, A., Untch, M., Viale, G., Watanabe, T., Wilcken, N., Winer, E.P., and Wood, W.C. 2013b. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International

- Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann. Oncol.* **24**(9): 2206–2223. doi:10.1093/annonc/mdt303.
- Goldvaser, H., Barnes, T.A., Šeruga, B., Cescon, D.W., Ocaña, A., Ribnikar, D., and Amir, E. 2018. Toxicity of Extended Adjuvant Therapy With Aromatase Inhibitors in Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* **110**(1). doi:10.1093/jnci/djx141.
- Goodman, A. 2004. Premature Menopause in Young Breast Cancer Survivors: Effects on Quality of Life Not Well Studied. *Oncol. Times* **26**(14): 35. doi:10.1097/01.COT.0000292166.23645.ec.
- Goodwin, P.J., Ennis, M., Pritchard, K.I., Trudeau, M., and Hood, N. 1999. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **17**(8): 2365–2370. doi:10.1200/JCO.1999.17.8.2365.
- Goss, P.E., Ingle, J.N., Pater, J.L., Martino, S., Robert, N.J., Muss, H.B., Piccart, M.J., Castiglione, M., Shepherd, L.E., Pritchard, K.I., Livingston, R.B., Davidson, N.E., Norton, L., Perez, E.A., Abrams, J.S., Cameron, D.A., Palmer, M.J., and Tu, D. 2008. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **26**(12): 1948–1955. doi:10.1200/JCO.2007.11.6798.
- Gracia, C.R., Sammel, M.D., Freeman, E., Prewitt, M., Carlson, C., Ray, A., Vance, A., and Ginsberg, J.P. 2012. Impact of cancer therapies on ovarian reserve. *Fertil. Steril.* **97**(1): 134–140.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.10.040.
- Graziano, V., Grassadonia, A., Iezzi, L., Vici, P., Pizzuti, L., Barba, M., Quinzii, A., Camplese, A., Di Marino, P., Peri, M., Veschi, S., Alberti, S., Gamucci, T., Di Gioacchino, M., De Tursi, M., Natoli, C., and Tinari, N. 2019. Combination of peripheral neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio is predictive of pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast Edinb. Scotl.* **44**: 33–38. doi:10.1016/j.breast.2018.12.014.
- Guiu, S., Mouret Reynier, M.A., Toure, M., and Coudert, B. 2013. Predictive Factors of Response in HER2-Positive Breast Cancer Treated by Neoadjuvant Therapy. *J. Oncol.* **2013**. doi:10.1155/2013/854121.
- Gujam, F.J.A., Going, J.J., Edwards, J., Mohammed, Z.M.A., and McMillan, D.C. 2014. The role of lymphatic and blood vessel invasion in predicting survival and methods of detection in patients with primary operable breast cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **89**(2): 231–241. doi:10.1016/j.critrevonc.2013.08.014.
- Hall, E., Frey, B.N., and Soares, C.N. 2011. Non-hormonal treatment strategies for vasomotor symptoms: a critical review. *Drugs* **71**(3): 287–304. doi:10.2165/11585360-000000000-00000.
- Hamajima, N., Hirose, K., Tajima, K., Rohan, T., Calle, E.E., Heath, C.W., Coates, R.J., Liff, J.M., Talamini, R., Chantarakul, N., Koetsawang, S., Rachawat, D., Morabia, A., Schuman, L., Stewart, W., Szklo, M., Bain, C., Schofield, F., Siskind, V., Band, P., Coldman, A.J., Gallagher, R.P., Hislop, T.G., Yang, P., Kolonel, L.M., Nomura, A.M.Y., Hu, J., Johnson, K.C., Mao, Y., De Sanjosé, S., Lee, N., Marchbanks, P., Ory,

- H.W., Peterson, H.B., Wilson, H.G., Wingo, P.A., Ebeling, K., Kunde, D., Nishan, P., Hopper, J.L., Colditz, G., Gajalanski, V., Martin, N., Pardthaisong, T., Silpisornkosol, S., Theetranont, C., Boosiri, B., Chutivongse, S., Jimakorn, P., Virutamasen, P., Wongsrichanalai, C., Ewertz, M., Adami, H.O., Bergkvist, L., Magnusson, C., Persson, I., Chang-Claude, J., Paul, C., Skegg, D.C.G., Spears, G.F.S., Boyle, P., Evstifeeva, T., Daling, J.R., Hutchinson, W.B., Malone, K., Noonan, E.A., Stanford, J.L., Thomas, D.B., Weiss, N.S., White, E., Andrieu, N., Brêmond, A., Clavel, F., Gairard, B., Lansac, J., Piana, L., Renaud, R., Izquierdo, A., Viladiu, P., Cuevas, H.R., Ontiveros, P., Palet, A., Salazar, S.B., Aristizabel, N., Cuadros, A., Tryggvadottir, L., Tulinius, H., Bachelot, A., Lê, M.G., Peto, J., Franceschi, S., Lubin, F., Modan, B., Ron, E., Wax, Y., Friedman, G.D., Hiatt, R.A., Levi, F., Bishop, T., Kosmelj, K., Primic-Zakelj, M., Ravnihar, B., Stare, J., Beeson, W.L., Fraser, G., Bullbrook, R.D., Cuzick, J., Duffy, S.W., Fentiman, I.S., Hayward, J.L., Wang, D.Y., McMichael, A.J., McPherson, K., Hanson, R.L., Leske, M.C., Mahoney, M.C., Nasca, P.C., Varma, A.O., Weinstein, A.L., Moller, T.R., Olsson, H., Ranstam, J., Goldbohm, R.A., van den Brandt, P.A., Apelo, R.A., Baens, J., de la Cruz, J.R., Javier, B., Lacaya, L.B., Ngelangel, C.A., La Vecchia, C., Negri, E., Marubini, E., Ferraroni, M., Gerber, M., Richardson, S., Segala, C., Gatei, D., Kenya, P., Kungu, A., Mati, J.G., Brinton, L.A., Hoover, R., Schairer, C., Spirtas, R., Lee, H.P., Rookus, M.A., van Leeuwen, F.E., Schoenberg, J.A., McCredie, M., Gammon, M.D., Clarke, E.A., Jones, L., Neil, A., Vessey, M., Yeates, D., Appleby, P., Banks, E., Beral, V., Bull, D., Crossley, B., Goodill, A., Green, J., Hermon, C., Key, T., Langston, N., Lewis, C., Reeves, G., Collins, R., Doll, R., Peto, R., Mabuchi, K., Preston, D., Hannaford, P., Kay, C., Rosero-Bixby, L., Gao, Y.T., Jin, F., Yuan, J.-M., Wei, H.Y., Yun, T., Zhiheng, C., Berry, G., Cooper Booth, J., Jelihovsky, T., MacLennan, R., Shearman, R., Wang, Q.-S., Baines, C.-J., Miller, A.B., Wall, C., Lund, E., Stalsberg, H., Shu, X.O., Zheng, W., Katsouyanni, K., Trichopoulou, A., Trichopoulos, D., Dabancens, A., Martinez, L., Molina, R., Salas, O., Alexander, F.E., Anderson, K., Folsom, A.R., Hulka, B.S., Bernstein, L., Enger, S., Haile, R.W., Paganini-Hill, A., Pike, M.C., Ross, R.K., Ursin, G., Yu, M.C., Longnecker, M.P., Newcomb, P., Bergkvist, L., Kalache, A., Farley, T.M.M., Holck, S., Meirik, O., and Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 2002. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br. J. Cancer* **87**(11): 1234–1245. doi:10.1038/sj.bjc.6600596.
- Hamaoka, T., Madewell, J.E., Podoloff, D.A., Hortobagyi, G.N., and Ueno, N.T. 2004. Bone Imaging in Metastatic Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* **22**(14): 2942–2953. doi:10.1200/JCO.2004.08.181.
- Hammond, M.E.H., Hayes, D.F., Dowsett, M., Allred, D.C., Hagerty, K.L., Badve, S., Fitzgibbons, P.L., Francis, G., Goldstein, N.S., Hayes, M., Hicks, D.G., Lester, S., Love, R., Mangu, P.B., McShane, L., Miller, K., Osborne, C.K., Paik, S., Perlmutter, J., Rhodes, A., Sasano, H., Schwartz, J.N., Sweep, F.C.G., Taube, S., Torlakovic, E.E., Valenstein, P., Viale, G., Visscher, D., Wheeler, T., Williams, R.B., Wittliff, J.L., and Wolff, A.C. 2010. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* **28**(16): 2784–2795. doi:10.1200/JCO.2009.25.6529.
- Hanahan, D., and Weinberg, R.A. 2000. The hallmarks of cancer. *Cell* **100**(1): 57–70.

- Hanahan, D., and Weinberg, R.A. 2011. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* **144**(5): 646–674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013.
- Hankinson, S.E., Colditz, G.A., Manson, J.E., Willett, W.C., Hunter, D.J., Stampfer, M.J., and Speizer, F.E. 1997. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study, United States). *Cancer Causes Control* **8**(1): 65–72. doi:10.1023/A:1018435205695.
- Harari, D., and Yarden, Y. 2000. Molecular mechanisms underlying ErbB2/HER2 action in breast cancer. *Oncogene* **19**(53): 6102–6114. doi:10.1038/sj.onc.1203973.
- Harlow, S.D., Gass, M., Hall, J.E., Lobo, R., Maki, P., Rebar, R.W., Sherman, S., Sluss, P.M., and de Villiers, T.J. 2012. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Fertil. Steril.* **97**(4): 843–851. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.01.128.
- HAS. 2016. Haute Autorité de Santé - Cancer du sein : modalités spécifiques de dépistage pour les femmes à haut risque. Available from https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1740821/en/cancer-du-sein-modalites-specifiques-de-depistage-pour-les-femmes-a-haut-risque [accessed 25 October 2018].
- Healey, M.A., Hirko, K.A., Beck, A.H., Collins, L.C., Schnitt, S.J., Eliassen, A.H., Holmes, M.D., Tamimi, R.M., and Hazra, A. 2017. Assessment of Ki67 expression for breast cancer subtype classification and prognosis in the Nurses' Health Study. *Breast Cancer Res. Treat.* **166**(2): 613–622. doi:10.1007/s10549-017-4421-3.
- Heinig, J., Witteler, R., Schmitz, R., Kiesel, L., and Steinhard, J. 2008. Accuracy of classification of breast ultrasound findings based on criteria used for BI-RADS. *Ultrasound Obstet. Gynecol. Off. J. Int. Soc. Ultrasound Obstet. Gynecol.* **32**(4): 573–578. doi:10.1002/uog.5191.
- Henderson, J.A., and Ferguson, T. 2018. Breast, Examination. In *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459179/> [accessed 2 November 2018].
- Hennequin, C., Barillot, I., Azria, D., Belkacémi, Y., Bollet, M., Chauvet, B., Cowen, D., Cutuli, B., Fourquet, A., Hannoun-Lévi, J.M., Leblanc, M., and Mahé, M.A. 2016. [Radiotherapy of breast cancer]. *Cancer Radiother. J. Soc. Francaise Radiother. Oncol.* **20 Suppl**: S139-146. doi:10.1016/j.canrad.2016.07.025.
- Hickey, M., Szabo, R.A., and Hunter, M.S. 2017. Non-hormonal treatments for menopausal symptoms. *BMJ* **359**: j5101. doi:10.1136/bmj.j5101.
- Hopwood, P., Fletcher, I., Lee, A., and Al Ghazal, S. 2001. A body image scale for use with cancer patients. *Eur. J. Cancer* **37**(2): 189–197. doi:10.1016/S0959-8049(00)00353-1.
- Howard-Anderson, J., Ganz, P.A., Bower, J.E., and Stanton, A.L. 2012. Quality of Life, Fertility Concerns, and Behavioral Health Outcomes in Younger Breast Cancer Survivors: A Systematic Review. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **104**(5): 386–405. doi:10.1093/jnci/djr541.

- Howe, G.R., Hirohata, T., Hislop, T.G., Iscovich, J.M., Yuan, J.M., Katsouyanni, K., Lubin, F., Marubini, E., Modan, B., and Rohan, T. 1990. Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. *J. Natl. Cancer Inst.* **82**(7): 561–569.
- Hsieh, C.C., Trichopoulos, D., Katsouyanni, K., and Yuasa, S. 1990. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int. J. Cancer* **46**(5): 796–800.
- Hwang, K.-T., Kim, J., Jung, J., Chang, J.H., Chai, Y.J., Oh, S.W., Oh, S., Kim, Y.A., Park, S.B., and Hwang, K.R. 2018. Impact of Breast Cancer Subtypes on Prognosis of Women with Operable Invasive Breast Cancer: A Population-based Study Using SEER Database. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-2782.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. 2010. Alcohol Consumption and Ethyl Carbamate. International Agency for Research on Cancer.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2007. Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* **91**: 1–528.
- INCa. 2016. Antécédents familiaux - Facteurs de risque | Institut National Du Cancer. Available from <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Antecedents-familiaux> [accessed 10 June 2018].
- INCa. 2018. INCA - Les cancers en France. Available from https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/ [accessed 7 January 2019].
- Institut National Du Cancer. (n.d.). Anatomie du sein - Cancer du sein. Available from <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein> [accessed 7 January 2019].
- International Breast Cancer Study Group (IBCSG), Castiglione-Gertsch, M., O'Neill, A., Price, K.N., Goldhirsch, A., Coates, A.S., Colleoni, M., Nasi, M.L., Bonetti, M., and Gelber, R.D. 2003. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.* **95**(24): 1833–1846.
- InVS. 2011. Evaluation du programme de dépistage du cancer du sein / Evaluation des programmes de dépistage des cancers / Cancers / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil. Available from <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Evaluation-des-programmes-de-depistage-des-cancers/Evaluation-du-programme-de-depistage-du-cancer-du-sein> [accessed 25 October 2018].
- Jéhannin-Ligier, K., Dantony, E., Bossard, N., Molinié, F., Defossez, G., Daubisse-Marliac, L., Delafosse, P., Remo, and Uhry, Z. 2018, January. Projection de l'incidence et de la mortalité en France métropolitaine en 2017 - Rapport technique - Ref: RAINCMETRO17. Available from <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et>

- publications/Catalogue-des-publications/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-en-France-metropolitaine-en-2017-Rapport-technique [accessed 7 January 2019].
- Jones, M.E., Schoemaker, M.J., Wright, L.B., Ashworth, A., and Swerdlow, A.J. 2017. Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Res. BCR* **19**. doi:10.1186/s13058-017-0908-4.
- Kahlenborn, C., Modugno, F., Potter, D.M., and Severs, W.B. 2006. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin. Proc.* **81**(10): 1290–1302. doi:10.4065/81.10.1290.
- Kallioniemi, O.P., Holli, K., Visakorpi, T., Koivula, T., Helin, H.H., and Isola, J.J. 1991. Association of c-erbB-2 protein over-expression with high rate of cell proliferation, increased risk of visceral metastasis and poor long-term survival in breast cancer. *Int. J. Cancer* **49**(5): 650–655.
- Karnofsky, D., and Burchenal, J. 1949. Clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. *In* Columbia Univ press. Page 196. MacLeod CM. Available from <https://www.birmingham.ac.uk/Documents/college-mds/trials/bctu/crest/KarnofskyPerformanceScale.pdf> [accessed 14 March 2019].
- Kelly, K.M., Dean, J., Comulada, W.S., and Lee, S.-J. 2010. Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts. *Eur. Radiol.* **20**(3): 734–742. doi:10.1007/s00330-009-1588-y.
- Kemmler, G., Holzner, B., Kopp, M., Dünser, M., Margreiter, R., Greil, R., and Sperner-Unterweger, B. 1999. Comparison of two quality-of-life instruments for cancer patients: the functional assessment of cancer therapy-general and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **17**(9): 2932–2940. doi:10.1200/JCO.1999.17.9.2932.
- Kennecke, H., Yerushalmi, R., Woods, R., Cheang, M.C.U., Voduc, D., Speers, C.H., Nielsen, T.O., and Gelmon, K. 2010. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **28**(20): 3271–3277. doi:10.1200/JCO.2009.25.9820.
- Kennedy, C.R., Gao, F., and Margenthaler, J.A. 2010. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy for triple negative breast cancer. *J. Surg. Res.* **163**(1): 52–57. doi:10.1016/j.jss.2010.04.015.
- Key, T., Appleby, P., Barnes, I., Reeves, G., and Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. 2002. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J. Natl. Cancer Inst.* **94**(8): 606–616.
- Key, T.J., Appleby, P.N., Reeves, G.K., Roddam, A., Dorgan, J.F., Longcope, C., Stanczyk, F.Z., Stephenson, H.E., Falk, R.T., Miller, R., Schatzkin, A., Allen, D.S., Fentiman, I.S., Key, T.J., Wang, D.Y., Dowsett, M., Thomas, H.V., Hankinson, S.E., Toniolo, P., Akhmedkhanov, A., Koenig, K., Shore, R.E., Zeleniuch-Jacquotte, A., Berrino, F., Muti, P., Micheli, A., Krogh, V., Sieri, S., Pala, V., Venturelli, E., Secreto, G., Barrett-Connor, E., Laughlin, G.A., Kabuto, M., Akiba, S., Stevens, R.G., Neriishi, K., Land,

- C.E., Cauley, J.A., Kuller, L.H., Cummings, S.R., Helzlsouer, K.J., Alberg, A.J., Bush, T.L., Comstock, G.W., Gordon, G.B., Miller, S.R., Longcope, C., and Endogenous Hormones Breast Cancer Collaborative Group. 2003. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J. Natl. Cancer Inst.* **95**(16): 1218–1226.
- Khosravi-Shahi, P., Cabezon-Gutiérrez, L., and Custodio-Cabello, S. 2018. Metastatic triple negative breast cancer: Optimizing treatment options, new and emerging targeted therapies. *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* **14**(1): 32–39. doi:10.1111/ajco.12748.
- Khosrow-Khavar, F., Fillion, K.B., Al-Qurashi, S., Torabi, N., Bouganim, N., Suissa, S., and Azoulay, L. 2017. Cardiotoxicity of aromatase inhibitors and tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **28**(3): 487–496. doi:10.1093/annonc/mdw673.
- Knowlton, N.S., Craig, L.B., Zavy, M.T., and Hansen, K.R. 2014. Validation of the power model of ovarian nongrowing follicle depletion associated with aging in women. *Fertil. Steril.* **101**(3): 851–856. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.12.008.
- Koolen, B.B., Vrancken Peeters, M.-J.T.F.D., Aukema, T.S., Vogel, W.V., Oldenburg, H.S.A., van der Hage, J.A., Hoefnagel, C.A., Stokkel, M.P.M., Loo, C.E., Rodenhuis, S., Rutgers, E.J.T., and Valdés Olmos, R.A. 2012. 18F-FDG PET/CT as a staging procedure in primary stage II and III breast cancer: comparison with conventional imaging techniques. *Breast Cancer Res. Treat.* **131**(1): 117–126. doi:10.1007/s10549-011-1767-9.
- Krag, D.N., Anderson, S.J., Julian, T.B., Brown, A.M., Harlow, S.P., Costantino, J.P., Ashikaga, T., Weaver, D.L., Mamounas, E.P., Jalovec, L.M., Frazier, T.G., Noyes, R.D., Robidoux, A., Scarth, H.M., and Wolmark, N. 2010. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **11**(10): 927–933. doi:10.1016/S1470-2045(10)70207-2.
- Kreike, B., van Kouwenhove, M., Horlings, H., Weigelt, B., Peterse, H., Bartelink, H., and van de Vijver, M.J. 2007. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res. BCR* **9**(5): R65. doi:10.1186/bcr1771.
- Kroman, N., Tutt, A., Jensen, M.-B., Wohlfahrt, J., Mouridsen, H.T., Andersen, P.K., Melbye, M., and Ross, G. 2000. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based studyCommentary: much still to learn about relations between tumour biology, prognosis, and treatment outcome in early breast cancer. *BMJ* **320**(7233): 474–479. doi:10.1136/bmj.320.7233.474.
- Kumar, N.B., Lyman, G.H., Allen, K., Cox, C.E., and Schapira, D.V. 1995. Timing of weight gain and breast cancer risk. *Cancer* **76**(2): 243–249. doi:10.1002/1097-0142(19950715)76:2<243::AID-CNCR2820760214>3.0.CO;2-R.

- Kumle, M., Weiderpass, E., Braaten, T., Persson, I., Adami, H.-O., and Lund, E. 2002. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* **11**(11): 1375–1381.
- Kundu, M.G., and Acharyya, S. 2017. Surrogacy of progression free survival for overall survival in metastatic breast cancer studies: Meta-analyses of published studies. *Contemp. Clin. Trials* **53**: 20–28. doi:10.1016/j.cct.2016.12.004.
- Kvåle, G., and Heuch, I. 1988. Menstrual factors and breast cancer risk. *Cancer* **62**(8): 1625–1631.
- Kwiatkowski, F., Girard, M., Hacene, K., and Berlie, J. 2000. Sem : un outil de gestion informatique et statistique adapté à la recherche en cancérologie. *Bull. Cancer (Paris)* **87**(10): 715–21.
- La ligue contre le cancer. 2018. Prévention et dépistage du cancer du sein. Available from <https://www.liguecancer.ch/prevenir-le-cancer/depistage-et-prevention-du-cancer/cancer-du-sein/prevention-et-depistage-du-cancer-du-sein/> [accessed 25 October 2018].
- Lahmann, P.H., Hoffmann, K., Allen, N., Gils, C.H. van, Khaw, K.-T., Tehard, B., Berrino, F., Tjønneland, A., Bigaard, J., Olsen, A., Overvad, K., Clavel-Chapelon, F., Nagel, G., Boeing, H., Trichopoulos, D., Economou, G., Bellos, G., Palli, D., Tumino, R., Panico, S., Sacerdote, C., Krogh, V., Peeters, P.H.M., Bueno-de-Mesquita, H.B., Lund, E., Ardanaz, E., Amiano, P., Pera, G., Quirós, J.R., Martínez, C., Tormo, M.J., Wirfält, E., Berglund, G., Hallmans, G., Key, T.J., Reeves, G., Bingham, S., Norat, T., Biessy, C., Kaaks, R., and Riboli, E. 2004. Body size and breast cancer risk: Findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int. J. Cancer* **111**(5): 762–771. doi:10.1002/ijc.20315.
- Lal, S., McCart Reed, A.E., de Luca, X.M., and Simpson, P.T. 2017. Molecular signatures in breast cancer. *Methods San Diego Calif* **131**: 135–146. doi:10.1016/j.ymeth.2017.06.032.
- Lambertini, M., Ceppi, M., Poggio, F., Peccatori, F.A., Azim, H.A., Ugolini, D., Pronzato, P., Loibl, S., Moore, H.C.F., Partridge, A.H., Bruzzi, P., and Del Mastro, L. 2015. Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **26**(12): 2408–2419. doi:10.1093/annonc/mdv374.
- Lasserre, A., and Fournier, A. 2016. [Menopausal hormonal therapy and cancer risks]. *Gynecol. Obstet. Fertil.* **44**(7–8): 424–427. doi:10.1016/j.gyobfe.2016.05.012.
- Lauby-Secretan, B., Scoccianti, C., Loomis, D., Benbrahim-Tallaa, L., Bouvard, V., Bianchini, F., Straif, K., and International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. 2015. Breast-cancer screening--viewpoint of the IARC Working Group. *N. Engl. J. Med.* **372**(24): 2353–2358. doi:10.1056/NEJMSr1504363.

- Laudisio, D., Muscogiuri, G., Barrea, L., Savastano, S., and Colao, A. 2018. Obesity and breast cancer in premenopausal women: Current evidence and future perspectives. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* doi:10.1016/j.ejogrb.2018.03.050.
- Le Doussal, V., Tubiana-Hulin, M., Friedman, S., Hacene, K., Spyrtos, F., and Brunet, M. 1989. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer* **64**(9): 1914–1921.
- Lee, S.J., Schover, L.R., Partridge, A.H., Patrizio, P., Wallace, W.H., Hagerty, K., Beck, L.N., Brennan, L.V., Oktay, K., and American Society of Clinical Oncology. 2006. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **24**(18): 2917–2931. doi:10.1200/JCO.2006.06.5888.
- Lefort, S., Thuleau, A., Kieffer, Y., Sirven, P., Bieche, I., Marangoni, E., Vincent-Salomon, A., and Mechta-Grigoriou, F. 2017. CXCR4 inhibitors could benefit to HER2 but not to triple-negative breast cancer patients. *Oncogene* **36**(9): 1211–1222. doi:10.1038/onc.2016.284.
- Lehmann, B.D., Bauer, J.A., Chen, X., Sanders, M.E., Chakravarthy, A.B., Shyr, Y., and Pietenpol, J.A. 2011. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J. Clin. Invest.* **121**(7): 2750–2767. doi:10.1172/JCI45014.
- Leidy, N.K., Revicki, D.A., and Genesté, B. 1999. Recommendations for evaluating the validity of quality of life claims for labeling and promotion. *Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* **2**(2): 113–127. doi:10.1046/j.1524-4733.1999.02210.x.
- Leithner, D., Wengert, G., Helbich, T., Morris, E., and Pinker, K. 2017. MRI in the Assessment of BI-RADS® 4 lesions. *Top. Magn. Reson. Imaging TMRI* **26**(5): 191–199. doi:10.1097/RMR.0000000000000138.
- Leone, B.A., Vallejo, C.T., Romero, A.O., Machiavelli, M.R., Pérez, J.E., Leone, J., and Leone, J.P. 2017. Prognostic impact of metastatic pattern in stage IV breast cancer at initial diagnosis. *Breast Cancer Res. Treat.* **161**(3): 537–548. doi:10.1007/s10549-016-4066-7.
- Leplège, A. 2001. Le questionnaire MOS SF-36: manuel de l'utilisateur et guide d'interprétation des scores. Editions ESTEM, Paris.
- Leplège, A., and Coste, J. 2002. Mesure de la santé perceptuelle et de la qualité de vie: méthodes et applications. Editions Estem, Paris, France.
- Leplège, A., Ecosse, E., Verdier, A., and Perneger, T.V. 1998. The French SF-36 Health Survey: Translation, Cultural Adaptation and Preliminary Psychometric Evaluation. *J. Clin. Epidemiol.* **51**(11): 1013–1023. doi:10.1016/S0895-4356(98)00093-6.
- Li, C.I., Malone, K.E., Porter, P.L., Weiss, N.S., Tang, M.-T.C., Cushing-Haugen, K.L., and Daling, J.R. 2003. Relationship between long durations and different regimens of

- hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* **289**(24): 3254–3263. doi:10.1001/jama.289.24.3254.
- Li, J., Chen, S., Chen, C., Di, G., Liu, G., Wu, J., and Shao, Z. 2017a. Pathological complete response as a surrogate for relapse-free survival in patients with triple negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Oncotarget* **8**(11): 18399–18408. doi:10.18632/oncotarget.9369.
- Li, L., and Pan, Z. 2018. Progression-Free Survival and Time to Progression as Real Surrogate End Points for Overall Survival in Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis of 37 Trials. *Clin. Breast Cancer* **18**(1): 63–70. doi:10.1016/j.clbc.2017.07.015.
- Li, X., Yang, J., Peng, L., Sahin, A.A., Huo, L., Ward, K.C., O'Regan, R., Torres, M.A., and Meisel, J.L. 2017b. Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* **161**(2): 279–287. doi:10.1007/s10549-016-4059-6.
- Liebens, F., Carly, B., Pastijn, A., Fastrez, M., and Vandromme, J. 2008. Desire for a Child and Breast Cancer. *Acta Chir. Belg.* **108**(1): 83–87. doi:10.1080/00015458.2008.11680181.
- Liedtke, C., Mazouni, C., Hess, K.R., André, F., Tordai, A., Mejia, J.A., Symmans, W.F., Gonzalez-Angulo, A.M., Hennessy, B., Green, M., Cristofanilli, M., Hortobagyi, G.N., and Pusztai, L. 2008. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **26**(8): 1275–1281. doi:10.1200/JCO.2007.14.4147.
- Liem, G.S., Mo, F.K.F., Pang, E., Suen, J.J.S., Tang, N.L.S., Lee, K.M., Yip, C.H.W., Tam, W.H., Ng, R., Koh, J., Yip, C.C.H., Kong, G.W.S., and Yeo, W. 2015. Chemotherapy-Related Amenorrhea and Menopause in Young Chinese Breast Cancer Patients: Analysis on Incidence, Risk Factors and Serum Hormone Profiles. *PloS One* **10**(10): e0140842. doi:10.1371/journal.pone.0140842.
- Lin, N.U., Vanderplas, A., Hughes, M.E., Theriault, R.L., Edge, S.B., Wong, Y.-N., Blayney, D.W., Niland, J.C., Winer, E.P., and Weeks, J.C. 2012. Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network. *Cancer* **118**(22): 5463–5472. doi:10.1002/cncr.27581.
- Livasy, C.A., Karaca, G., Nanda, R., Tretiakova, M.S., Olopade, O.I., Moore, D.T., and Perou, C.M. 2006. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc* **19**(2): 264–271. doi:10.1038/modpathol.3800528.
- London, S.J., Colditz, G.A., Stampfer, M.J., Willett, W.C., Rosner, B.A., and Speizer, F.E. 1989. Prospective Study of Smoking and the Risk of Breast Cancer. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **81**(21): 1625–1631. doi:10.1093/jnci/81.21.1625.
- Loren, A.W., Mangu, P.B., Beck, L.N., Brennan, L., Magdalinski, A.J., Partridge, A.H., Quinn, G., Wallace, W.H., Oktay, K., and American Society of Clinical Oncology. 2013. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical

- Oncology clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **31**(19): 2500–2510. doi:10.1200/JCO.2013.49.2678.
- Luo, J., Margolis, K.L., Wactawski-Wende, J., Horn, K., Messina, C., Stefanick, M.L., Tindle, H.A., Tong, E., and Rohan, T.E. 2011. Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. *The BMJ* **342**. doi:10.1136/bmj.d1016.
- Luporsi, E., André, F., Spyrtos, F., Martin, P.-M., Jacquemier, J., Penault-Llorca, F., Tubiana-Mathieu, N., Sigal-Zafrani, B., Arnould, L., Gompel, A., Egele, C., Poulet, B., Clough, K.B., Crouet, H., Fourquet, A., Lefranc, J.-P., Mathelin, C., Rouyer, N., Serin, D., Spielmann, M., Haugh, M., Chenard, M.-P., Brain, E., de Cremoux, P., and Bellocq, J.-P. 2012. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res. Treat.* **132**(3): 895–915. doi:10.1007/s10549-011-1837-z.
- MacMahon, B., Cole, P., Lin, T.M., Lowe, C.R., Mirra, A.P., Ravnihar, B., Salber, E.J., Valaoras, V.G., and Yuasa, S. 1970. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull. World Health Organ.* **43**(2): 209–221.
- Magnusson, C., Baron, J., Persson, I., Wolk, A., Bergström, R., Trichopoulos, D., and Adami, H.-O. 1998. Body size in different periods of life and breast cancer risk in postmenopausal women. *Int. J. Cancer* **76**(1): 29–34. doi:10.1002/(SICI)1097-0215(19980330)76:1<29::AID-IJC6>3.0.CO;2-#.
- Manson, J.E., Aragaki, A.K., Rossouw, J.E., Anderson, G.L., Prentice, R.L., LaCroix, A.Z., Chlebowski, R.T., Howard, B.V., Thomson, C.A., Margolis, K.L., Lewis, C.E., Stefanick, M.L., Jackson, R.D., Johnson, K.C., Martin, L.W., Shumaker, S.A., Espeland, M.A., and Wactawski-Wende, J. 2017. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women’s Health Initiative Randomized Trials. *JAMA* **318**(10): 927–938. doi:10.1001/jama.2017.11217.
- Marchbanks, P.A., McDonald, J.A., Wilson, H.G., Folger, S.G., Mandel, M.G., Daling, J.R., Bernstein, L., Malone, K.E., Ursin, G., Strom, B.L., Norman, S.A., Wingo, P.A., Burkman, R.T., Berlin, J.A., Simon, M.S., Spirtas, R., and Weiss, L.K. 2002. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* **346**(26): 2025–2032. doi:10.1056/NEJMoa013202.
- McAndrew, N., and DeMichele, A. 2018. Neoadjuvant Chemotherapy Considerations in Triple-Negative Breast Cancer. *J. Target. Ther. Cancer* **7**(1): 52–69.
- McKinlay, S.M., Brambilla, D.J., and Posner, J.G. 1992. The normal menopause transition. *Am. J. Hum. Biol.* **4**(1): 37–46. doi:10.1002/ajhb.1310040107.
- Meirow, D. 2000. Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Mol. Cell. Endocrinol.* **169**(1–2): 123–131.
- Mercier, M., and Schraub, S. 2005. Quality of life : what are the assessment instruments? Available from <http://hdl.handle.net/2042/9760>.

- Miaja, M., Platas, A., and Martinez-Cannon, B.A. 2017. Psychological Impact of Alterations in Sexuality, Fertility, and Body Image in Young Breast Cancer Patients and Their Partners. *Rev. Investig. Clin. Organo Hosp. Enfermedades Nutr.* **69**(4): 204–209.
- Miki, Y., Swensen, J., Shattuck-Eidens, D., Futreal, P.A., Harshman, K., Tavtigian, S., Liu, Q., Cochran, C., Bennett, L.M., and Ding, W. 1994. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* **266**(5182): 66–71.
- Million Women Study. 2003. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet* **362**(9382): 419–427. doi:10.1016/S0140-6736(03)14065-2.
- Mills. 2013. Performing a clinical breast exam: Nursing2013. Available from https://journals.lww.com/nursing/Citation/2013/09000/Performing_a_clinical_breast_exam.21.aspx [accessed 5 November 2018].
- Mills, M.N., Yang, G.Q., Oliver, D.E., Liveringhouse, C.L., Ahmed, K.A., Orman, A.G., Laronga, C., Hoover, S.J., Khakpour, N., Costa, R.L.B., and Diaz, R. 2018. Histologic heterogeneity of triple negative breast cancer: A National Cancer Centre Database analysis. *Eur. J. Cancer* **98**: 48–58. doi:10.1016/j.ejca.2018.04.011.
- von Minckwitz, G., Untch, M., Blohmer, J.-U., Costa, S.D., Eidtmann, H., Fasching, P.A., Gerber, B., Eiermann, W., Hilfrich, J., Huober, J., Jackisch, C., Kaufmann, M., Konecny, G.E., Denkert, C., Nekljudova, V., Mehta, K., and Loibl, S. 2012. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **30**(15): 1796–1804. doi:10.1200/JCO.2011.38.8595.
- Mørch, L.S., Skovlund, C.W., Hannaford, P.C., Iversen, L., Fielding, S., and Lidegaard, Ø. 2017. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **377**(23): 2228–2239. doi:10.1056/NEJMoa1700732.
- Morimoto, L.M., White, E., Chen, Z., Chlebowski, R.T., Hays, J., Kuller, L., Lopez, A.M., Manson, J., Margolis, K.L., Muti, P.C., Stefanick, M.L., and McTiernan, A. 2002. Obesity, Body Size, and Risk of Postmenopausal Breast Cancer: The Women’s Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control* **13**(8): 741–751.
- Morris, G.J., Naidu, S., Topham, A.K., Guiles, F., Xu, Y., McCue, P., Schwartz, G.F., Park, P.K., Rosenberg, A.L., Brill, K., and Mitchell, E.P. 2007. 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* **110**(4): 876–884. doi:10.1002/cncr.22836.
- Nabholtz, J.M., Abrial, C., Mouret-Reynier, M.A., Dauplat, M.M., Weber, B., Gligorov, J., Forest, A.M., Tredan, O., Vanlemmens, L., Petit, T., Guiu, S., Van Praagh, I., Jouannaud, C., Dubray-Longeras, P., Toubiana-Mathieu, N., Benmammar, K.E., Kullab, S., Bahadoor, M.R.K., Radosevic-Robin, N., Kwiatkowski, F., Desrichard, A., Cayre, A., Uhrhammer, N., Chalabi, N., Chollet, P., and Penault-Llorca, F. 2014. Multicentric neoadjuvant phase II study of panitumumab combined with an anthracycline/taxane-based chemotherapy in operable triple-negative breast cancer:

- identification of biologically defined signatures predicting treatment impact. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **25**(8): 1570–1577. doi:10.1093/annonc/mdu183.
- Nabholtz, J.M., Chalabi, N., Radosevic-Robin, N., Dauplat, M.M., Mouret-Reynier, M.A., Van Praagh, I., Servent, V., Jacquin, J.P., Benmammar, K.E., Kullab, S., Bahadoor, M.R.K., Kwiatkowski, F., Cayre, A., Abrial, C., Durando, X., Bignon, Y.J., Chollet, P., and Penault-Llorca, F. 2016. Multicentric neoadjuvant pilot Phase II study of cetuximab combined with docetaxel in operable triple negative breast cancer. *Int. J. Cancer* **138**(9): 2274–2280. doi:10.1002/ijc.29952.
- Nielsen, T.O., Hsu, F.D., Jensen, K., Cheang, M., Karaca, G., Hu, Z., Hernandez-Boussard, T., Livasy, C., Cowan, D., Dressler, L., Akslen, L.A., Ragaz, J., Gown, A.M., Gilks, C.B., Rijn, M. van de, and Perou, C.M. 2004. Immunohistochemical and Clinical Characterization of the Basal-Like Subtype of Invasive Breast Carcinoma. *Clin. Cancer Res.* **10**(16): 5367–5374. doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-0220.
- Nkondjock, A., and Ghadirian, P. 2005. Facteurs de risque du cancer du sein. *médecine/sciences* **21**(2): 175–180. doi:10.1051/medsci/2005212175.
- Nöbauer-Huhmann, I.-M., Ba-Ssalamah, A., Mlynarik, V., Barth, M., Schöggel, A., Heimberger, K., Matula, C., Fog, A., Kaider, A., and Trattinig, S. 2002. Magnetic resonance imaging contrast enhancement of brain tumors at 3 tesla versus 1.5 tesla. *Invest. Radiol.* **37**(3): 114–119.
- Noh, J.M., Choi, D.H., Huh, S.J., Park, W., Yang, J.H., Nam, S.J., Im, Y.H., and Ahn, J.S. 2011. Patterns of recurrence after breast-conserving treatment for early stage breast cancer by molecular subtype. *J. Breast Cancer* **14**(1): 46–51. doi:10.4048/jbc.2011.14.1.46.
- Odermatt, R., Wolfer, A., and Zaman, K. 2013. [Endocrine therapy in breast cancer: efficacy and adverse events]. *Rev. Med. Suisse* **9**(387): 1090–1094.
- OMS. 1948. OMS | Constitution de l'OMS: ses principes. Available from <https://www.who.int/about/mission/fr/> [accessed 5 February 2019].
- O'Reilly, E.A., Gubbins, L., Sharma, S., Tully, R., Guang, M.H.Z., Weiner-Gorzel, K., McCaffrey, J., Harrison, M., Furlong, F., Kell, M., and McCann, A. 2015. The fate of chemoresistance in triple negative breast cancer (TNBC). *BBA Clin.* **3**: 257–275. doi:10.1016/j.bbacli.2015.03.003.
- Ossewaarde, M.E., Bots, M.L., Verbeek, A.L.M., Peeters, P.H.M., van der Graaf, Y., Grobbee, D.E., and van der Schouw, Y.T. 2005. Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. *Epidemiol. Camb. Mass* **16**(4): 556–562.
- Pala, V., Krogh, V., Berrino, F., Sieri, S., Grioni, S., Tjønneland, A., Olsen, A., Jakobsen, M.U., Overvad, K., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M.-C., Romieu, I., Linseisen, J., Rohrmann, S., Boeing, H., Steffen, A., Trichopoulou, A., Benetou, V., Naska, A., Vineis, P., Tumino, R., Panico, S., Masala, G., Agnoli, C., Engeset, D., Skeie, G., Lund, E., Ardanaz, E., Navarro, C., Sánchez, M.-J., Amiano, P., Svatez, C.A.G., Rodriguez, L., Wirfält, E., Manjer, J., Lenner, P., Hallmans, G., Peeters, P.H.M., van Gils, C.H., Bueno-de-Mesquita, H.B., van Duijnhoven, F.J.B., Key, T.J., Spencer, E., Bingham, S., Khaw, K.-T., Ferrari, P., Byrnes, G., Rinaldi, S., Norat, T.,

- Michaud, D.S., and Riboli, E. 2009. Meat, eggs, dairy products, and risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Am. J. Clin. Nutr.* **90**(3): 602–612. doi:10.3945/ajcn.2008.27173.
- Parkin, D.M. 2004. International variation. *Oncogene* **23**(38): 6329–6340. doi:10.1038/sj.onc.1207726.
- Passildas, J., Collard, O., Savoye, A.-M., Dohou, J., Ginzac, A., Thivat, E., Durando, X., Kwiatkowski, F., Penault-Llorca, F., Abrial, C., and Mouret-Reynier, M.-A. 2019. Impact of Chemotherapy-induced Menopause in Women of Childbearing Age With Non-metastatic Breast Cancer - Preliminary Results From the MENOCOR Study. *Clin. Breast Cancer* **19**(1): e74–e84. doi:10.1016/j.clbc.2018.10.003.
- Patel, D.A., Xi, J., Luo, J., Hassan, B., Thomas, S., Ma, C.X., and Campian, J.L. 2019. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of survival in patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* doi:10.1007/s10549-018-05106-7.
- Patel, T., and Rajiah, P. 2018. Lung Metastases Imaging: Practice Essentials, Radiography, Computed Tomography. Available from <https://emedicine.medscape.com/article/358090-overview> [accessed 12 December 2018].
- Penault-Llorca, F., André, F., Sagan, C., Lacroix-Triki, M., Denoux, Y., Verrielle, V., Jacquemier, J., Baranzelli, M.C., Bibeau, F., Antoine, M., Lagarde, N., Martin, A.-L., Asselain, B., and Roché, H. 2009. Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **27**(17): 2809–2815. doi:10.1200/JCO.2008.18.2808.
- Penault-Llorca, F., Cayre, A., Bouchet Mishellany, F., Amat, S., Feillel, V., Le Bouedec, G., Ferrière, J.-P., De Latour, M., and Chollet, P. 2003. Induction chemotherapy for breast carcinoma: predictive markers and relation with outcome. *Int. J. Oncol.* **22**(6): 1319–1325.
- Perou, C.M., Sørli, T., Eisen, M.B., van de Rijn, M., Jeffrey, S.S., Rees, C.A., Pollack, J.R., Ross, D.T., Johnsen, H., Akslen, L.A., Fluge, O., Pergamenschikov, A., Williams, C., Zhu, S.X., Lønning, P.E., Børresen-Dale, A.L., Brown, P.O., and Botstein, D. 2000. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* **406**(6797): 747–752. doi:10.1038/35021093.
- Piccart-Gebhart, M.J., Procter, M., Leyland-Jones, B., Goldhirsch, A., Untch, M., Smith, I., Gianni, L., Baselga, J., Bell, R., Jackisch, C., Cameron, D., Dowsett, M., Barrios, C.H., Steger, G., Huang, C.-S., Andersson, M., Inbar, M., Lichinitser, M., Láng, I., Nitz, U., Iwata, H., Thomssen, C., Lohrisch, C., Suter, T.M., Rüschoff, J., Suto, T., Greaorex, V., Ward, C., Straehle, C., McFadden, E., Dolci, M.S., Gelber, R.D., and Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 2005. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* **353**(16): 1659–1672. doi:10.1056/NEJMoa052306.
- Pinder, S.E., Ellis, I.O., Galea, M., O'Rourke, S., Blamey, R.W., and Elston, C.W. 1994. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship

- with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* **24**(1): 41–47.
- Pistilli, B., Mazouni, C., Zingarello, A., Faron, M., Saghatchian, M., Grynberg, M., Spielmann, M., Kerbrat, P., Roché, H., Lorgis, V., Bachelot, T., Campone, M., Levy, C., Gonçalves, A., Lesur, A., Veyret, C., Vanlemmens, L., Lemonnier, J., and Delaloue, S. 2019. Individualized Prediction of Menses Recovery After Chemotherapy for Early-stage Breast Cancer: A Nomogram Developed From UNICANCER PACS04 and PACS05 Trials. *Clin. Breast Cancer* **19**(1): 63–70. doi:10.1016/j.clbc.2018.08.005.
- Pivot, X., Romieu, G., Debled, M., Pierga, J.-Y., Kerbrat, P., Bachelot, T., Lortholary, A., Espié, M., Fumoleau, P., Serin, D., Jacquín, J.-P., Jouannaud, C., Rios, M., Abadie-Lacourtoisie, S., Tubiana-Mathieu, N., Cany, L., Catala, S., Khayat, D., Pauporté, I., Kramar, A., and PHARE trial investigators. 2013. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **14**(8): 741–748. doi:10.1016/S1470-2045(13)70225-0.
- Plan Cancer 2014-2019. 2018, February. Plan Cancer 2014-2019 - Ref: PLANKPNRT14. Available from <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019> [accessed 17 October 2018].
- Plasilova, M.L., Hayse, B., Killelea, B.K., Horowitz, N.R., Chagpar, A.B., and Lannin, D.R. 2016. Features of triple-negative breast cancer. *Medicine (Baltimore)* **95**(35). doi:10.1097/MD.0000000000004614.
- Pogoda, K., Niwińska, A., Murawska, M., and Pieńkowski, T. 2013. Analysis of pattern, time and risk factors influencing recurrence in triple-negative breast cancer patients. *Med. Oncol. Northwood Lond. Engl.* **30**(1): 388. doi:10.1007/s12032-012-0388-4.
- Prat, A., Adamo, B., Cheang, M.C.U., Anders, C.K., Carey, L.A., and Perou, C.M. 2013. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer. *The Oncologist* **18**(2): 123–133. doi:10.1634/theoncologist.2012-0397.
- Press, M.F., Bernstein, L., Thomas, P.A., Meisner, L.F., Zhou, J.Y., Ma, Y., Hung, G., Robinson, R.A., Harris, C., El-Naggar, A., Slamon, D.J., Phillips, R.N., Ross, J.S., Wolman, S.R., and Flom, K.J. 1997. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **15**(8): 2894–2904. doi:10.1200/JCO.1997.15.8.2894.
- Quelques chiffres - Cancer du sein | Institut National Du Cancer. (n.d.). Available from <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Quelques-chiffres> [accessed 9 June 2018].
- Radosevic-Robin, N., Abrial, C., Dauplat, M.-M., Roche, M., Cayre, A., Privat, M., Kwiatkowski, F., Chalabi, N., Mouret-Reynier, M.-A., Bignon, Y.-J., Chollet, P., Nabholz, J.-M., and Penault-Llorca, F. 2014. Abstract 1819: Heterogeneity of triple-negative breast cancer response to neoadjuvant treatment: tumor EGFR, HER3 and

- MET expressions can provide clues for therapy tailoring. *Cancer Res.* **74**(19 Supplement): 1819–1819. doi:10.1158/1538-7445.AM2014-1819.
- Radosevic-Robin, N., Cocco, E., Privat, M., Abrial, C., Penault-Llorca, F., and Scaltriti, M. 2018. Abstract P2-09-29: Potential recurrence markers of locally advanced triple negative breast cancer treated by combined neoadjuvant EGFR targeting and chemotherapy, revealed by genomic analyses and assessment of tumor-infiltrating lymphocytes. *Cancer Res.* **78**: P2-09. doi:10.1158/1538-7445.SABCS17-P2-09-29.
- Rakha, E.A., and Chan, S. 2011. Metastatic triple-negative breast cancer. *Clin. Oncol. R. Coll. Radiol. G. B.* **23**(9): 587–600. doi:10.1016/j.clon.2011.03.013.
- Regan, M.M., Neven, P., Giobbie-Hurder, A., Goldhirsch, A., Ejlertsen, B., Mauriac, L., Forbes, J.F., Smith, I., Láng, I., Wardley, A., Rabaglio, M., Price, K.N., Gelber, R.D., Coates, A.S., Thürlimann, B., BIG 1-98 Collaborative Group, and International Breast Cancer Study Group (IBCSG). 2011. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol.* **12**(12): 1101–1108. doi:10.1016/S1470-2045(11)70270-4.
- Reh, A., Oktem, O., and Oktay, K. 2008. Impact of breast cancer chemotherapy on ovarian reserve: a prospective observational analysis by menstrual history and ovarian reserve markers. *Fertil. Steril.* **90**(5): 1635–1639. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.09.048.
- Rejeski, W.J., and Mihalko, S.L. 2001. Physical Activity and Quality of Life in Older Adults. *J. Gerontol. Ser. A* **56**(suppl_2): 23–35. doi:10.1093/gerona/56.suppl_2.23.
- Robert, S.A., Strombom, I., Trentham-Dietz, A., Hampton, J.M., McElroy, J.A., Newcomb, P.A., and Remington, P.L. 2004. Socioeconomic risk factors for breast cancer: distinguishing individual- and community-level effects. *Epidemiol. Camb. Mass* **15**(4): 442–450.
- Romero, Q., Bendahl, P.-O., Fernö, M., Grabau, D., and Borgquist, S. 2014. A novel model for Ki67 assessment in breast cancer. *Diagn. Pathol.* **9**: 118. doi:10.1186/1746-1596-9-118.
- Rosenberg, L., Zhang, Y., Coogan, P.F., Strom, B.L., and Palmer, J.R. 2009. A Case-Control Study of Oral Contraceptive Use and Incident Breast Cancer. *Am. J. Epidemiol.* **169**(4): 473–479. doi:10.1093/aje/kwn360.
- Rosero-Bixby, L., Oberle, M.W., and Lee, N.C. 1987. Reproductive history and breast cancer in a population of high fertility, Costa Rica, 1984-85. *Int. J. Cancer* **40**(6): 747–754.
- Ross, J.S., and Fletcher, J.A. 1998. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. *Stem Cells Dayt. Ohio* **16**(6): 413–428. doi:10.1002/stem.160413.
- Rossouw, J.E., Anderson, G.L., Prentice, R.L., LaCroix, A.Z., Kooperberg, C., Stefanick, M.L., Jackson, R.D., Beresford, S.A.A., Howard, B.V., Johnson, K.C., Kotchen, J.M., Ockene, J., and Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. 2002. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women:

- principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* **288**(3): 321–333.
- Rueda, O.M., Sammut, S.-J., Seoane, J.A., Chin, S.-F., Caswell-Jin, J.L., Callari, M., Batra, R., Pereira, B., Bruna, A., Ali, H.R., Provenzano, E., Liu, B., Parisien, M., Gillett, C., McKinney, S., Green, A.R., Murphy, L., Purushotham, A., Ellis, I.O., Pharoah, P.D., Rueda, C., Aparicio, S., Caldas, C., and Curtis, C. 2019. Dynamics of breast-cancer relapse reveal late-recurring ER-positive genomic subgroups. *Nature* **567**(7748): 399. doi:10.1038/s41586-019-1007-8.
- Safarinejad, M.R., Shafiei, N., and Safarinejad, S. 2013. Quality of life and sexual functioning in young women with early-stage breast cancer 1 year after lumpectomy. *Psychooncology*. **22**(6): 1242–1248. doi:10.1002/pon.3130.
- Saghatchian, M., Bouleuc, C., Naudet, C., Arnaud, S., Papazian, P., Scotté, F., and Krakowski, I. 2018. [Impact of beauty and well-being care assessed in a national survey including 1166 individuals]. *Bull. Cancer (Paris)* **105**(7–8): 671–678. doi:10.1016/j.bulcan.2018.05.012.
- Santonja, A., Sánchez-Muñoz, A., Lluch, A., Chica-Parrado, M.R., Albanell, J., Chacón, J.I., Antolín, S., Jerez, J.M., de la Haba, J., de Luque, V., Fernández-De Sousa, C.E., Vicioso, L., Plata, Y., Ramírez-Tortosa, C.L., Álvarez, M., Llácer, C., Zarcos-Pedrinaci, I., Carrasco, E., Caballero, R., Martín, M., and Alba, E. 2018. Triple negative breast cancer subtypes and pathologic complete response rate to neoadjuvant chemotherapy. *Oncotarget* **9**(41): 26406–26416. doi:10.18632/oncotarget.25413.
- Santoro, N., Crawford, S.L., El Khoudary, S.R., Allshouse, A.A., Burnett-Bowie, S.-A., Finkelstein, J., Derby, C., Matthews, K., Kravitz, H.M., Harlow, S.D., Greendale, G.A., Gold, E.B., Kazlauskaitė, R., McConnell, D., Neal-Perry, G., Pavlovic, J., Randolph, J., Weiss, G., Chen, H.-Y., and Lasley, B. 2017. Menstrual Cycle Hormone Changes in Women Traversing Menopause: Study of Women's Health Across the Nation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **102**(7): 2218–2229. doi:10.1210/jc.2016-4017.
- Santoro, N., Epperson, C.N., and Mathews, S.B. 2015. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* **44**(3): 497–515. doi:10.1016/j.ecl.2015.05.001.
- Saraiva, D.P., Guadalupe Cabral, M., Jacinto, A., and Braga, S. 2017. How many diseases is triple negative breast cancer: the protagonism of the immune microenvironment. *ESMO Open* **2**(4): e000208. doi:10.1136/esmoopen-2017-000208.
- Sardanelli, F., Boetes, C., Borisch, B., Decker, T., Federico, M., Gilbert, F.J., Helbich, T., Heywang-Köbrunner, S.H., Kaiser, W.A., Kerin, M.J., Mansel, R.E., Marotti, L., Martincich, L., Mauriac, L., Meijers-Heijboer, H., Orecchia, R., Panizza, P., Ponti, A., Purushotham, A.D., Regitnig, P., Del Turco, M.R., Thibault, F., and Wilson, R. 2010. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* **46**(8): 1296–1316. doi:10.1016/j.ejca.2010.02.015.

- Sataloff, D.M., Mason, B.A., Prestipino, A.J., Seinige, U.L., Lieber, C.P., and Baloch, Z. 1995. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J. Am. Coll. Surg.* **180**(3): 297–306.
- Sato, K., Shimizu, M., and Miyashita, M. 2014. Which quality of life instruments are preferred by cancer patients in Japan? Comparison of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30 and the Functional Assessment of Cancer Therapy-General. *Support. Care Cancer Off. J. Multinat. Assoc. Support. Care Cancer* **22**(12): 3135–3141. doi:10.1007/s00520-014-2287-z.
- Schneider, K., Zelle, K., Nichols, K.E., and Garber, J. 1993. Li-Fraumeni Syndrome. In *GeneReviews®*. Edited by M.P. Adam, H.H. Ardinger, R.A. Pagon, S.E. Wallace, L.J. Bean, K. Stephens, and A. Amemiya. University of Washington, Seattle, Seattle (WA). Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1311/> [accessed 12 June 2018].
- Schoppmann, S.F., Bayer, G., Aumayr, K., Taucher, S., Geleff, S., Rudas, M., Kubista, E., Hausmaninger, H., Samonigg, H., Gnant, M., Jakesz, R., and Horvat, R. 2004. Prognostic Value of Lymphangiogenesis and Lymphovascular Invasion in Invasive Breast Cancer. *Ann. Surg.* **240**(2): 306–312. doi:10.1097/01.sla.0000133355.48672.22.
- van der Schouw, Y.T., van der Graaf, Y., Steyerberg, E.W., Eijkemans, M.J.C., and Banga, J.D. 1996. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *The Lancet* **347**(9003): 714–718. doi:10.1016/S0140-6736(96)90075-6.
- Senkus, E., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rutgers, E., Zackrisson, S., and Cardoso, F. 2015. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **26**(suppl 5): v8–v30. doi:10.1093/annonc/mdv298.
- Sever, R., and Brugge. 2015. Signal Transduction in Cancer. Available from <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/5/4/a006098.short> [accessed 29 October 2018].
- Sezik, M., Ozkaya, O., Demir, F., Sezik, H.T., and Kaya, H. 2007. Total salpingectomy during abdominal hysterectomy: Effects on ovarian reserve and ovarian stromal blood flow. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **33**(6): 863–869. doi:10.1111/j.1447-0756.2007.00669.x.
- Shao, Z., Chaudhri, S., Guo, M., Zhang, L., and Rea, D. 2016. Neoadjuvant Chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer: An Observational Study. *Oncol. Res.* **23**(6): 291–302.
- Shapiro, S. 1977. Evidence on screening for breast cancer from a randomized trial. *Cancer* **39**(6): 2772–2782. doi:10.1002/1097-0142(197706)39:6<2772::AID-CNCR2820390665>3.0.CO;2-K.
- Shapiro, S., Venet, W., Strax, P., Venet, L., and Roeser, R. 1985. Selection, follow-up, and analysis in the Health Insurance Plan Study: a randomized trial with breast cancer screening. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* **67**: 65–74.

- Shim, B., Jin, M., Hye Moon, J., Park, I.A., and Suk Ryu, H. 2018. High Cytoplasmic CXCR4 Expression Predicts Prolonged Survival in Triple-Negative Breast Cancer Patients. *J. Pathol. Transl. Med.* **52**. doi:10.4132/jptm.2018.09.19.
- Slamon, D.J., Clark, G.M., Wong, S.G., Levin, W.J., Ullrich, A., and McGuire, W.L. 1987. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* **235**(4785): 177–182.
- Slamon, D.J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A., Fleming, T., Eiermann, W., Wolter, J., Pegram, M., Baselga, J., and Norton, L. 2001. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N. Engl. J. Med.* **344**(11): 783–792. doi:10.1056/NEJM200103153441101.
- Smith, T.J., Temin, S., Alesi, E.R., Abernethy, A.P., Balboni, T.A., Basch, E.M., Ferrell, B.R., Loscalzo, M., Meier, D.E., Paice, J.A., Peppercorn, J.M., Somerfield, M., Stovall, E., and Von Roenn, J.H. 2012. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **30**(8): 880–887. doi:10.1200/JCO.2011.38.5161.
- Song, Y.J., Shin, S.H., Cho, J.S., Park, M.H., Yoon, J.H., and Jegal, Y.J. 2011. The Role of Lymphovascular Invasion as a Prognostic Factor in Patients with Lymph Node-Positive Operable Invasive Breast Cancer. *J. Breast Cancer* **14**(3): 198–203. doi:10.4048/jbc.2011.14.3.198.
- Sørli, T., Perou, C.M., Tibshirani, R., Aas, T., Geisler, S., Johnsen, H., Hastie, T., Eisen, M.B., van de Rijn, M., Jeffrey, S.S., Thorsen, T., Quist, H., Matese, J.C., Brown, P.O., Botstein, D., Lønning, P.E., and Børresen-Dale, A.L. 2001. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **98**(19): 10869–10874. doi:10.1073/pnas.191367098.
- Sotiriou, C., Neo, S.-Y., McShane, L.M., Korn, E.L., Long, P.M., Jazaeri, A., Martiat, P., Fox, S.B., Harris, A.L., and Liu, E.T. 2003. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **100**(18): 10393–10398. doi:10.1073/pnas.1732912100.
- Soules, M.R., Sherman, S., Parrott, E., Rebar, R., Santoro, N., Utian, W., and Woods, N. 2001. Executive summary: stages of reproductive aging workshop (STRAW). *Fertil. Steril.* **76**(5): 874–878. doi:10.1016/S0015-0282(01)02909-0.
- Sprangers, M.A., Groenvold, M., Arraras, J.I., Franklin, J., te Velde, A., Muller, M., Franzini, L., Williams, A., de Haes, H.C., Hopwood, P., Cull, A., and Aaronson, N.K. 1996. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J. Clin. Oncol.* **14**(10): 2756–2768. doi:10.1200/JCO.1996.14.10.2756.
- Steward, L., Conant, L., Gao, F., and Margenthaler, J.A. 2014. Predictive factors and patterns of recurrence in patients with triple negative breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* **21**(7): 2165–2171. doi:10.1245/s10434-014-3546-4.

- Stoll, B. 1998. Teenage obesity in relation to breast cancer risk. *Int. J. Obes.* **22**(11): 1035–1040. doi:10.1038/sj.ijo.0800769.
- Stover, D.G., Bell, C.F., and Tolaney, S.M. 2016. Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy Considerations for Triple-Negative Breast Cancer. *Am. J. Hematol. Oncol.* **12**(3). Available from <https://www.gotoper.com/publications/ajho/2016/2016mar/neoadjuvant-and-adjuvant-chemotherapy-considerations-for-triple-negative-breast-cancer> [accessed 30 December 2018].
- Su, H.I., and Freeman, E.W. 2009. Hormone changes associated with the menopausal transition. *Minerva Ginecol.* **61**(6): 483–489.
- Sun, Y.-S., Zhao, Z., Yang, Z.-N., Xu, F., Lu, H.-J., Zhu, Z.-Y., Shi, W., Jiang, J., Yao, P.-P., and Zhu, H.-P. 2017. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int. J. Biol. Sci.* **13**: 1387–1397. doi:10.7150/ijbs.21635.
- Swerdlow, A.J., and Jones, M.E. 2005. Tamoxifen Treatment for Breast Cancer and Risk of Endometrial Cancer: A Case–Control Study. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **97**(5): 375–384. doi:10.1093/jnci/dji057.
- Symmans, W.F., Peintinger, F., Hatzis, C., Rajan, R., Kuerer, H., Valero, V., Assad, L., Poniecka, A., Hennessy, B., Green, M., Buzdar, A.U., Singletary, S.E., Hortobagyi, G.N., and Puzsai, L. 2007. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **25**(28): 4414–4422. doi:10.1200/JCO.2007.10.6823.
- Tan, M.-H., Mester, J.L., Ngeow, J., Rybicki, L.A., Orloff, M.S., and Eng, C. 2012. Lifetime Cancer Risks in Individuals with Germline PTEN Mutations. *Clin. Cancer Res.* **18**(2): 400–407. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-2283.
- Tao, M., Shao, H., Li, C., and Teng, Y. 2013. Correlation between the modified Kupperman Index and the Menopause Rating Scale in Chinese women. *Patient Prefer. Adherence* **7**: 223–229. doi:10.2147/PPA.S42852.
- Taux de participation au programme de dépistage organisé du cancer du sein 2015-2016 / Indicateurs d'évaluation / Evaluation du programme de dépistage du cancer du sein / Evaluation des programmes de dépistage des cancers / Cancers / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil. Available from <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Evaluation-des-programmes-de-depistage-des-cancers/Evaluation-du-programme-de-depistage-du-cancer-du-sein/Indicateurs-d-evaluation/Taux-de-participation-au-programme-de-depistage-organise-du-cancer-du-sein-2015-2016> [accessed 10 June 2018].
- Tehard, B., Kaaks, R., and Clavel-Chapelon, F. 2005. Body silhouette, menstrual function at adolescence and breast cancer risk in the E3N cohort study. *Br. J. Cancer* **92**(11): 2042–2048. doi:10.1038/sj.bjc.6602620.
- Terry, P., Jain, M., Miller, A.B., Howe, G.R., and Rohan, T.E. 2002. Dietary carotenoids and risk of breast cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* **76**(4): 883–888. doi:10.1093/ajcn/76.4.883.

- Thakur, K.K., Bordoloi, D., and Kunnumakkara, A.B. 2018. Alarming Burden of Triple-Negative Breast Cancer in India. *Clin. Breast Cancer* **18**(3): e393–e399. doi:10.1016/j.clbc.2017.07.013.
- The collaborative group on hormonal factors in breastcancer. 2002. (17) Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. Available from https://www.researchgate.net/publication/43443095_Breast_cancer_and_breastfeeding_collaborative_reanalysis_of_individual_data_from_47_epidemiological_studies_in_30_countries_including_50_302_women_with_breast_cancer_and_96_973_women_without_the_disease [accessed 19 June 2018].
- Thike, A.A., Iqbal, J., Cheok, P.Y., Chong, A.P.Y., Tse, G.M., Tan, B., Tan, P., Wong, N.S., and Tan, P.H. 2010. Triple Negative Breast Cancer: Outcome Correlation With Immunohistochemical Detection of Basal Markers. *Am. J. Surg. Pathol.* **34**(7): 956–964. doi:10.1097/PAS.0b013e3181e02f45.
- Torino, F., Barnabei, A., De Vecchis, L., Sini, V., Schittulli, F., Marchetti, P., and Corsello, S.M. 2014. Chemotherapy-induced ovarian toxicity in patients affected by endocrine-responsive early breast cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **89**(1): 27–42. doi:10.1016/j.critrevonc.2013.07.007.
- Treloar, A.E. 1981. Menstrual cyclicity and the pre-menopause. *Maturitas* **3**(3): 249–264. doi:10.1016/0378-5122(81)90032-3.
- Tsai, J., Bertoni, D., Hernandez-Boussard, T., Telli, M.L., and Wapnir, I.L. 2016. Lymph Node Ratio Analysis After Neoadjuvant Chemotherapy is Prognostic in Hormone Receptor-Positive and Triple-Negative Breast Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* **23**(10): 3310–3316. doi:10.1245/s10434-016-5319-8.
- UICC. 2016. TNM Classification of Malignant Tumours - Google Livres. Available from [https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=pnKRDQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT7&dq=uicc+tnm+classification+\(8th+ed.\).+2016&ots=cONo3VopLj&sig=X_lIPBcNPsh41_VvmsnplP25WME#v=onepage&q=uicc%20tnm%20classification%20\(8th%20ed.\).%202016&f=false](https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=pnKRDQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT7&dq=uicc+tnm+classification+(8th+ed.).+2016&ots=cONo3VopLj&sig=X_lIPBcNPsh41_VvmsnplP25WME#v=onepage&q=uicc%20tnm%20classification%20(8th%20ed.).%202016&f=false) [accessed 5 November 2018].
- Valagussa, P., De Candis, D., Antonelli, G., and Bonadonna, G. 1996. VIII. Women's health perception and breast cancer: issues of fertility, hormone substitution, and cancer prevention. *Recent Results Cancer Res. Fortschritte Krebsforsch. Progres Dans Rech. Sur Cancer* **140**: 277–283.
- Vanlemmens, L., Fournier, E., Boinon, D., Machavoine, J.-L., and Christophe, V. 2012. Qualité de vie des femmes jeunes ayant un cancer du sein localisé et de leur partenaire : nécessité de développement de questionnaires spécifiques pour la patiente et le partenaire. *Bull. Cancer (Paris)* **99**(6): 685–691. doi:10.1684/bdc.2012.1598.
- te Velde, E.R., and Pearson, P.L. 2002. The variability of female reproductive ageing. *Hum. Reprod. Update* **8**(2): 141–154.
- Vessey, M., and Painter, R. 2006. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *Br. J. Cancer* **95**(3): 385–389. doi:10.1038/sj.bjc.6603260.

- Vieira, R., Tobar, J.S.S., Dardes, R., and Thuler, L.C.S. 2018. Alcohol Consumption as a Risk Factor for Breast Cancer Development: A Case-Control Study in Brazil. *Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP* **19**(3): 703–707. doi:10.22034/APJCP.2018.19.3.703.
- Villiers, T.J. de, Gass, M.L.S., Haines, C.J., Hall, J.E., Lobo, R.A., Pierroz, D.D., and Rees, M. 2013. Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas* **74**(4): 391–392. doi:10.1016/j.maturitas.2013.02.001.
- van der Voort, D.J.M., van der Weijer, P.H.M., and Barentsen, R. 2003. Early menopause: increased fracture risk at older age. *Osteoporos. Int.* **14**(6): 525–530. doi:10.1007/s00198-003-1408-1.
- Vorherr, H. 2012. *The Breast: Morphology, Physiology, and Lactation*. Elsevier.
- Wallace, W.H.B., and Kelsey, T.W. 2010. Human Ovarian Reserve from Conception to the Menopause. *PLOS ONE* **5**(1): e8772. doi:10.1371/journal.pone.0008772.
- Wan, J., Gai, Y., Li, G., Tao, Z., and Zhang, Z. 2015. Incidence of chemotherapy- and chemoradiotherapy-induced amenorrhea in premenopausal women with stage II/III colorectal cancer. *Clin. Colorectal Cancer* **14**(1): 31–34. doi:10.1016/j.clcc.2014.09.012.
- Wang, X.-X., Jiang, Y.-Z., Li, J.-J., Song, C.-G., and Shao, Z.-M. 2016. Effect of nodal status on clinical outcomes of triple-negative breast cancer: a population-based study using the SEER 18 database. *Oncotarget* **7**(29): 46636–46645. doi:10.18632/oncotarget.9432.
- van Wayenburg, C.A., van der Schouw, Y.T., van Noord, P.A., and Peeters, P.H. 2000. Age at menopause, body mass index, and the risk of colorectal cancer mortality in the Dutch Diagnostisch Onderzoek Mammacarcinoom (DOM) cohort. *Epidemiol. Camb. Mass* **11**(3): 304–308.
- WHO. 1993. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Qual. Life Res. Int. J. Qual. Life Asp. Treat. Care Rehabil.* **2**(2): 153–159.
- WHO. 1996. Research on the menopause in the 1990's.
- Wiklund, I. 1998. Methods of assessing the impact of climacteric complaints on quality of life. *Maturitas* **29**(1): 41–50. doi:10.1016/S0378-5122(98)00027-9.
- Wiseman, M. 2008. The Second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Expert Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. *Proc. Nutr. Soc.* **67**(03): 253–256. doi:10.1017/S002966510800712X.
- Wolff, A.C., Hammond, M.E.H., Allison, K.H., Harvey, B.E., Mangu, P.B., Bartlett, J.M.S., Bilous, M., Ellis, I.O., Fitzgibbons, P., Hanna, W., Jenkins, R.B., Press, M.F., Spears, P.A., Vance, G.H., Viale, G., McShane, L.M., and Dowsett, M. 2018. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline

- Focused Update. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **36**(20): 2105–2122. doi:10.1200/JCO.2018.77.8738.
- Wolff, A.C., Hammond, M.E.H., Hicks, D.G., Dowsett, M., McShane, L.M., Allison, K.H., Allred, D.C., Bartlett, J.M.S., Bilous, M., Fitzgibbons, P., Hanna, W., Jenkins, R.B., Mangu, P.B., Paik, S., Perez, E.A., Press, M.F., Spears, P.A., Vance, G.H., Viale, G., Hayes, D.F., American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. 2013. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **31**(31): 3997–4013. doi:10.1200/JCO.2013.50.9984.
- Wooster, R., Bignell, G., Lancaster, J., Swift, S., Seal, S., Mangion, J., Collins, N., Gregory, S., Gumbs, C., and Micklem, G. 1995. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* **378**(6559): 789–792. doi:10.1038/378789a0.
- World Cancer Research Fund International. 2007. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. In 1. publ. *Edited By* American Institute for Cancer Research. AICR, Washington, DC.
- Wu, X., Baig, A., Kasymjanova, G., Kafi, K., Holcroft, C., Mekouar, H., Carbonneau, A., Bahoric, B., Sultanem, K., and Muanza, T. 2016. Pattern of Local Recurrence and Distant Metastasis in Breast Cancer By Molecular Subtype. *Cureus* **8**(12). doi:10.7759/cureus.924.
- Wu, Y., Zhang, D., and Kang, S. 2013. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res. Treat.* **137**(3): 869–882. doi:10.1007/s10549-012-2396-7.
- Wunderle, M., Olmes, G., Nabieva, N., Häberle, L., Jud, S.M., Hein, A., Rauh, C., Hack, C.C., Erber, R., Ekici, A.B., Hoyer, J., Vasileiou, G., Kraus, C., Reis, A., Hartmann, A., Schulz-Wendtland, R., Lux, M.P., Beckmann, M.W., and Fasching, P.A. 2018. Risk, Prediction and Prevention of Hereditary Breast Cancer – Large-Scale Genomic Studies in Times of Big and Smart Data. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* **78**(05): 481–492. doi:10.1055/a-0603-4350.
- Xue, L.B., Liu, Y.H., Zhang, B., Yang, Y.F., Yang, D., Zhang, L.W., Jin, J., and Li, J. 2019. Prognostic role of high neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* **98**(1): e13842. doi:10.1097/MD.00000000000013842.
- Yarden, Y., and Sliwkowski, M.X. 2001. Untangling the ErbB signalling network. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2**(2): 127–137. doi:10.1038/35052073.
- Yin, S., Njai, R., Barker, L., Siegel, P.Z., and Liao, Y. 2016. Summarizing health-related quality of life (HRQOL): development and testing of a one-factor model. *Popul. Health Metr.* **14**. doi:10.1186/s12963-016-0091-3.
- Yin, W., Jiang, Y., Shen, Z., Shao, Z., and Lu, J. 2011. Trastuzumab in the Adjuvant Treatment of HER2-Positive Early Breast Cancer Patients: A Meta-Analysis of Published Randomized Controlled Trials. *PLOS ONE* **6**(6): e21030. doi:10.1371/journal.pone.0021030.

- Yong, L.C., Brown, C.C., Schatzkin, A., and Schairer, C. 1996. Prospective study of relative weight and risk of breast cancer: the Breast Cancer Detection Demonstration Project follow-up study, 1979 to 1987-1989. *Am. J. Epidemiol.* **143**(10): 985–995.
- Yu, S., Wang, X., Liu, G., Zhu, X., and Chen, Y. 2013. High level of CXCR4 in triple-negative breast cancer specimens associated with a poor clinical outcome. *Acta Med. Okayama* **67**(6): 369–375. doi:10.18926/AMO/52010.
- Zhang, P., Li, C.-Z., Jiao, G.-M., Zhang, J.-J., Zhao, H.-P., Yan, F., Jia, S.-F., Hu, B.-S., and Wu, C.-T. 2017. Effects of ovarian ablation or suppression in premenopausal breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* **43**(7): 1161–1172. doi:10.1016/j.ejso.2016.11.011.
- Zhou, E.S., Falk, S.J., and Bober, S.L. 2015. Managing premature menopause and sexual dysfunction. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care* **9**(3): 294–300. doi:10.1097/SPC.0000000000000156.
- Ziegler, R.G., Hoover, R.N., Pike, M.C., Nomura, A.M.Y., West, D.W., H, A., Kolonel, L.N., Horn-ross, P.L., Rosenthal, J.F., and Hyer, M.B. 1993. Asian-American women.