

LE CANCER DU SEIN «TRIPLE NÉGATIF»

P. FRERES (1), J. COLLIGNON (2), C. GENNIGENS (2), I. SCAGNOL (3), A. RORIVE (2), A. BARBEAUX (4), P.A. COUCKE (5), G. JÉRUSALEM (2)

RESUME : Le cancer du sein touche une femme sur huit dans les pays occidentaux. Son incidence a considérablement augmenté au cours de ces deux dernières décennies mais, en même temps, le niveau de mortalité spécifique est resté stable et a même diminué en Europe et aux Etats-Unis, notamment, grâce à l'apport de nouvelles armes thérapeutiques, aux changements dans l'utilisation du traitement hormonal substitutif à la ménopause et à un diagnostic plus précoce. Malgré cela, le cancer du sein reste la première cause de décès par cancer chez la femme de moins de 65 ans. Le cancer du sein «triple négatif», un sous-type représentant environ 10 % des cancers du sein, est caractérisé par l'absence de récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone et l'absence d'expression du facteur de croissance HER-2 en étude d'immunohistochimie. Ce type de cancer du sein est associé à un profil clinique défavorable avec un haut risque de rechute métastatique précoce. De plus, le cancer du sein «triple négatif» ne présente aucune cible thérapeutique propre et son pronostic est donc particulièrement mauvais. La définition de facteurs prédictifs de la réponse tumorale aux différents traitements et l'apport des thérapies ciblées sont deux pistes susceptibles d'améliorer la prise en charge et la survie des patients atteints par ce type de cancer extrêmement agressif.

MOTS-CLÉS : *Cancer du sein triple négatif - Facteurs pronostiques et prédictifs - Classification moléculaire - Cancer du sein basal-like - Traitements ciblés*

INTRODUCTION

Le cancer du sein est une maladie hétérogène tant du point de vue biologique que clinique. Cependant, les techniques d'immunohistochimie ont permis au clinicien de distinguer trois principaux types de cancer du sein : (1) ceux qui expriment les récepteurs aux œstrogènes (70 % des cas); (2) ceux qui expriment le facteur de croissance HER-2 (20 % des cas); et (3) les cancers du sein «triple négatifs» (10 % des cas).

Plus précisément, le cancer du sein dit «triple négatif» se trouve défini, d'une part, par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux aux œstrogènes, à la progestérone et de HER-2 (Human Epidermal growth factor Receptor-2) et, d'autre part, est associé à un comportement particulièrement agressif (1-3).

«TRIPLE NEGATIVE» BREAST CANCER

SUMMARY : In western countries, every woman out of eight will develop breast cancer. Over the last two decades, the incidence has considerably increased, but mortality has remained stable and begins to decrease in Europe and the United States, probably because of new therapy, changes in the use of hormone replacement therapy in postmenopausal women and early diagnosis. Breast cancer is still the first cause of death by cancer in woman under 65. « Triple negative » breast cancer, a subtype representing 10% of all breast cancers, is characterised by the absence of receptors to oestrogen, progesterone and no histochemical expression of HER-2 growth factor. This subtype carries a poor prognosis and a high incidence of early metastatic recurrence. Furthermore, no target therapy can be defined up to now in this subtype. Thus, identification of new target therapy and prediction of tumoral response to various treatments could help in the global understanding of patients affected by this particularly aggressive type of breast cancer.

KEYWORDS : *Triple negative breast cancer - Prognostic and Predictive factors - Molecular classification - Basal-like breast cancer - Target therapy*

Les études génétiques par microarrays ont permis, quant à elles, de classer les cancers du sein dans cinq groupes distincts. Parmi ces groupes, le cancer du sein basal-like présente un phénotype triple négatif de façon préférentielle, mais non exclusive (4).

Le cancer du sein «triple négatif» ne bénéficie actuellement d'aucun traitement ciblé et la seule thérapeutique systémique validée est la chimiothérapie. Malgré l'utilisation des schémas récents de chimiothérapie, le pronostic reste sombre (2, 4). Dans cet article, nous revoyons les données récentes de la littérature en ce qui concerne cette entité particulière afin de définir leurs implications dans la pratique clinique.

OBSERVATIONS CLINIQUES

CAS CLINIQUE N°1

Une patiente (D.C.) âgée de 29 ans, est prise en charge pour une néoplasie du sein droit dans les suites d'un allaitement. La lésion est stadifiée cT3N1M0 et la microbiopsie confirme le diagnostic de carcinome canalaire infiltrant peu différencié (grade III de Bloom) avec embolies lymphovasculaires. Les examens immunohistologiques complémentaires démontrent l'absence d'expression des récepteurs hormonaux et de HER-2. La patiente bénéficie d'une chimiothé-

(1) Étudiant, 4^{ème} doctorat, Université de Liège.
(2) Chef de Clinique, Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège.
(3) Chef de Laboratoire, Service d'Anatomie pathologique, CHU de Liège.
(4) Oncologue, Service d'Oncologie-Hématologie, CHR de la Citadelle.
(5) Chef de Service, Service de Radiothérapie, CHU de Liège.

rapie néoadjuvante, à base d'anthracyclines et de taxanes. En raison d'une reprise évolutive sous traitement, elle subit une mastectomie radicale avec curage axillaire, qui met en évidence un résidu tumoral de 2 cm et l'absence d'envahissement des adénopathies axillaires prélevées. Elle bénéficie ensuite de la poursuite d'une chimiothérapie par anthracyclines, ainsi que d'une radiothérapie complémentaire. Deux ans après le diagnostic initial, un bilan de suivi chez la patiente asymptomatique met en évidence une carcinomatose pulmonaire avec multiples adénopathies métastatiques médiastinales et sus-claviculaires droites.

CAS CLINIQUE N°2

Une autre patiente (J.W.), âgée de 52 ans, bénéficie d'une prise en charge pour un cancer du sein droit. Elle subit une tumorectomie avec curage axillaire. Il s'agit d'un carcinome canalaire infiltrant de grade I selon Bloom. Le bilan d'extension est négatif (stade pT1bN0Mx). L'examen immunohistologique pour la recherche de facteurs pronostiques et prédictifs confirme un cancer du sein «triple négatif». À l'époque, la prise en charge complémentaire consiste en une radiothérapie et une curiethérapie. Quatre ans après le diagnostic initial, un nouveau bilan d'extension est réalisé en raison d'une élévation du marqueur tumoral CA 15,3 à la prise de sang. Le scanner thoracique démontre une vingtaine de lésions nodulaires infra-centimétriques disséminées dans les deux hémichamps pulmonaires sans adénopathies médiastinales.

Ces deux patientes ont été prises en charge au CHU de Liège dans le cadre d'un nouveau protocole thérapeutique associant un taxane et deux inhibiteurs de l'angiogénèse, le bévacicumab (Avastin®) et l'AMG 386. En ce qui concerne le premier cas, nous avons obtenu une réponse partielle avec l'apparition ultérieure de métastases cérébrales. La seconde patiente a présenté une réponse clinique et métabolique complète.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Dans les pays occidentaux, le cancer du sein est le premier cancer de la femme en termes d'incidence et, en Belgique, il représente 35 % des cancers féminins. Cette maladie touche une femme sur huit, et une femme sur vingt-cinq en meurt. A partir de 20 ans, l'incidence augmente de façon exponentielle, jusqu'à l'âge de 60 ans. Au diagnostic, la moyenne d'âge est de 61 ans. Cette incidence est en constante augmentation chez la femme ménopausée, notamment suite à un dépistage de plus en plus efficace dans nos

pays. En Belgique, alors que 7.656 cas de cancer du sein ont été recensés en 2000, on a observé 9.405 cas en 2005 (5).

Alors que l'incidence est en augmentation, la mortalité globale du cancer du sein a reculé dans certains pays industrialisés (États-Unis, Australie, Allemagne,...), probablement grâce aux campagnes de dépistage par mammographie et à la performance des différentes armes thérapeutiques (6).

Le cancer du sein «triple négatif» représente quant à lui 10 à 17 % des cancers du sein (2). Ce pourcentage dépend du seuil de positivité des récepteurs hormonaux et de la technique de détection de HER-2. Par exemple, une tumeur mammaire est positive pour les récepteurs hormonaux si ceux-ci sont exprimés sur plus de 10% des cellules tumorales. Le rôle du pathologiste est donc primordial dans le diagnostic de la maladie et l'identification des cibles thérapeutiques. Le cancer du sein «triple négatif» touche plus spécifiquement les femmes jeunes de moins de 50 ans et d'origine africaine et amérindienne-hispanique (7).

Dans la littérature, 57 % des femmes porteuses d'un cancer du sein associé à une mutation BRCA-1 présentent une tumeur de phénotype triple négatif. Cette association n'est pas retrouvée dans les cancers du sein associés au BRCA-2 (8) où, par contre, les tumeurs mammaires exprimant les récepteurs hormonaux sont plus fréquentes.

LES FACTEURS HISTO-PRONOSTIQUES

Les différents consensus internationaux, dont le plus récent est le consensus de St Gallen 2009 (9), ont identifié plusieurs facteurs pronostiques dans le cancer du sein : l'âge, la taille tumorale, l'atteinte ganglionnaire, l'infiltration lymphovasculaire, le degré de différenciation selon Bloom (grade I à III), la présence des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone, et la surexpression de HER-2. Les facteurs histopronostiques, en particulier l'hormonosensibilité et le statut HER-2 de la tumeur, sont devenus les déterminants de l'attitude thérapeutique au détriment de l'ancienne classification TNM (10). Ils permettent une approche individualisée dans le traitement du cancer du sein en sélectionnant le traitement le plus efficace correspondant à un type particulier de cancer mammaire.

Ces facteurs pronostiques doivent cependant être affinés. En effet, le bénéfice du traitement n'est pas le même pour toutes les patientes et, ce, malgré des facteurs pronostiques identiques. A l'heure actuelle, il paraît important de définir

des facteurs prédictifs de la réponse tumorale à un traitement donné. Cette approche est particulièrement développée dans le cancer du sein, plus que dans les autres domaines de l'oncologie, et pourrait permettre de mieux individualiser les traitements. Malheureusement, il n'y a pas encore suffisamment de facteurs prédictifs connus pour orienter efficacement les choix thérapeutiques, qui se basent, alors davantage, sur les facteurs pronostiques (11, 12) (Tableau I).

DÉFINITION DES CANCERS DU SEIN «TRIPLE NÉGATIFS»

L'analyse immunohistochimique de ces tumeurs est caractérisée par l'absence d'expression des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone et l'absence de surexpression de HER-2.

L'étude d'expression génique par microarrays (ou méthode d'amplification de l'ADN) dans le cancer du sein a permis d'établir une classification moléculaire qui identifie cinq profils moléculaires distincts : les profils luminaux A et B où les récepteurs aux œstrogènes sont le plus souvent exprimés; le profil normal-like, le profil HER-2 et le profil basal-like. Ce dernier a particulièrement attiré l'attention car, le plus souvent, il n'exprime ni les récepteurs hormonaux, ni le facteur HER-2 et présente alors un phénotype triple négatif (4).

Le profil basal-like se définit par la présence des cytokératines 5/6 et 14/17 (CK, molécules de haut poids moléculaire exprimées dans les cellules basales de la glande mammaire normale) et de EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor ou HER-1). Il concerne 15 % des carcinomes canaux et présente en général un grade histopronostique élevé. Si le profil basal-like a un phénotype triple négatif préférentiel (56 à 80 % des cas), il peut, cependant, exprimer faiblement les récepteurs hormonaux ainsi que HER-2. Les cancers du sein «triple négatifs» et basal-like ne sont donc pas des synonymes, mais présentent de

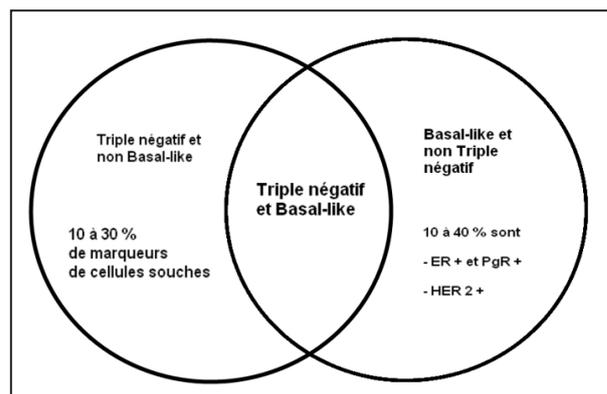


Figure 1. Comparaison entre les cancers du sein «triple négatif» et basal-like.

nombreux points communs au niveau épidémiologique, morphologique et clinique (2, 13-15).

Les implications pratiques de cette classification moléculaire sont multiples : définition d'une nouvelle taxonomie de cancer du sein, de nouveaux facteurs pronostiques et de facteurs prédictifs de la réponse aux différents traitements ainsi que l'identification des cibles moléculaires permettant le développement de nouveaux traitements ciblés (16) (Fig. 1).

DIAGNOSTIC DU CANCER DU SEIN «TRIPLE NÉGATIF»

IMAGERIE

À la mammographie, le cancer du sein «triple négatif» se présente, la plupart du temps, sous la forme d'une masse circonscrite sans microcalcifications et spiculations caractéristiques du cancer du sein classique. Cette particularité évoque un cancer agressif, à prolifération majeure sans carcinome canalaire *in situ* associé (17). La place de l'IRM doit encore être définie car elle pourrait diminuer le taux de faux négatif, mais se heurte à un problème de coût dans le cadre d'un dépistage de masse.

ANATOMOPATHOLOGIE

Sur le plan histologique, on retrouve essentiellement des carcinomes canaux de haut grade (grade 3 de Bloom dans 66 % des cas). Les caractéristiques tumorales sont celles d'un cancer agressif : architecture peu différenciée, figures mitotiques nombreuses, rapport nucléocytoplasmique important, noyaux irréguliers et hyperchromatiques. La masse tumorale refoule les tissus voisins et présente des zones de nécrose géographiques et souvent centrales (18).

TABLEAU I. RÉSUMÉ DES FACTEURS PRONOSTIQUES ET PRÉDICTIFS.

| Facteurs | Pronostiques | Prédictifs |
|-------------------------------|--------------|------------|
| Atteinte ganglionnaire | oui | |
| Infiltration lymphovasculaire | oui | |
| Taille tumorale | oui | |
| Index Ki-67 | oui | |
| Age | oui | |
| Récepteurs hormonaux | oui | oui |
| HER-2 | oui | oui |
| Profil moléculaire | oui | oui |

La taille tumorale moyenne est plus élevée dans le groupe des cancers du sein «triple négatifs» que dans les autres groupes (> 2 centimètres de diamètre au diagnostic dans 2/3 des cas) (1).

CLINIQUE

Au point de vue clinique, le cancer du sein «triple négatif» se caractérise par un profil de récurrence particulier. Le risque de rechute augmente au cours des deux premières années pour atteindre un pic après 2-3 ans, puis diminue au cours des cinq années suivantes. La majorité des patientes qui ne présentent pas de récurrence après huit ans d'évolution sont guéries contrairement aux autres types de cancer du sein où le risque de récurrence persiste même tardivement. En cas de récurrence, la médiane de survie est de 9 mois, contre 20 mois pour les autres types de tumeur (1), avec une réponse moindre à la chimiothérapie.

La récurrence à distance constitue la majorité des cas, sans récurrence locale préalable (1). Dans le cancer de type basal-like, par rapport aux autres groupes de cancer du sein, le risque de métastases à distance est moins important au niveau des os et du foie (15 % *versus* 25 % à 5 ans) alors qu'il augmente au niveau du cerveau (15 % *versus* 7% à 5 ans) et des poumons (27% *versus* 23 % à 5 ans) (2, 19).

Le risque de récurrence locale est mal défini puisqu'il varie selon les études publiées (20, 21). On remarque tout de même que ces récurrences sont plus précoces dans le cancer du sein «triple négatif» que dans les autres types de cancer du sein. L'absence d'expression de CK19 est associée à un plus haut risque de récurrence locale (22).

Le risque de métastases ganglionnaires est, lui aussi, mal défini (1, 15, 20). Cependant, il n'existe aucune corrélation entre la taille de la tumeur et le risque d'envahissement ganglionnaire pour les tumeurs de moins de cinq centimètres de diamètre. Cette caractéristique est bien connue pour le cancer du sein associé au BRCA-1 (1, 23), qui, généralement, s'apparente au cancer du sein «triple négatif».

PRONOSTIC

Le décès survient en majorité au cours des cinq premières années (77 % des cas), particulièrement, lors de l'absence de réponse pathologique complète (pCR) après le traitement néoadjuvant. La survie médiane est de 4,2 ans. Tous les décès causés par le cancer du sein «triple négatif» surviennent endéans les 10 ans après le diagnostic (1). Le pronostic du cancer du sein «triple négatif» est péjoratif, même pour les petites tumeurs pT1aN0 et pT1bN0 (Fig. 2).

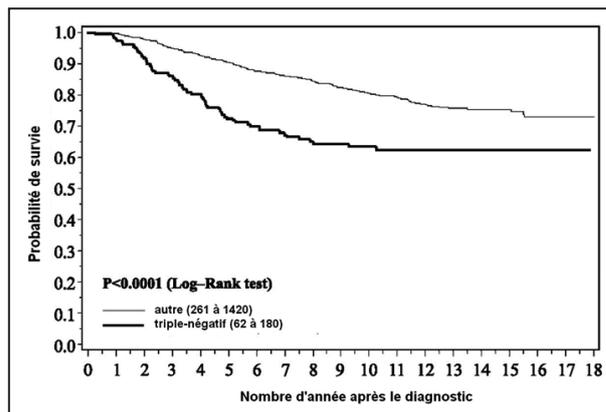


Figure 2. Probabilité de survie dans le cancer du sein «triple négatif» comparativement aux autres types de cancers du sein (1).

tif» est péjoratif, même pour les petites tumeurs pT1aN0 et pT1bN0 (Fig. 2).

LE TRAITEMENT ACTUEL

En dehors de la chirurgie et de la radiothérapie, la chimiothérapie est le seul traitement systémique validé dans le cancer du sein «triple négatif». Etant donné leur index mitotique élevé, ces tumeurs sont davantage chimiosensibles, particulièrement aux anthracyclines et, peut-être aussi, aux platines et ses dérivés (24). Elles répondent également aux taxanes mais n'y sont pas plus sensibles que les cancers du sein non triple négatifs (25).

Le schéma actuellement validé est un schéma séquentiel FEC (Fluorouracil, Epirubicine, Cyclophosphamide)/taxane.

Malgré leur chimiosensibilité, les cancers du sein «triple négatifs» sont de moins bon pronostic en raison d'une progression rapide chez les non-répondeurs. Aujourd'hui, les études se focalisent sur les traitements ciblés afin d'augmenter l'efficacité thérapeutique dans les cancers du sein «triple négatifs».

LE TRAITEMENT CIBLÉ ET SES CIBLES

INTRODUCTION

Le traitement ciblé s'attaque aux cibles moléculaires qui sont supposées jouer un rôle dans la carcinogenèse. On distingue deux grandes catégories de thérapie ciblée, les anticorps monoclonaux (Mabs) et les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKis). Habituellement, ces traitements donnent des taux de réponse limités en monothérapie et sont considérés comme cytostatiques plutôt que cytotoxiques. L'identification de ces nouvelles cibles thérapeutiques

a profondément modifié la prise en charge du patient atteint d'un cancer du sein.

LA FAMILLE EGFR

L'EGFR (Epithelial Growth Factor Receptor ou HER-1) est un récepteur de type tyrosine kinase (TK) surexprimé dans 66 % des cancers du sein «triple négatifs» (2). Il existe deux types de thérapie ciblée sur ce récepteur, les anticorps monoclonaux (cetuximab ou Erbitux®) et les inhibiteurs de son activité tyrosine kinase (gefitinib ou Iressa® et erlotinib ou Tarceva®). Le blocage du récepteur entraîne la non-activation des kinases associées, une inhibition de la croissance cellulaire, une induction de l'apoptose, une diminution des métallo-protéinases de la matrice extracellulaire et une diminution de la vascularisation. Le principal effet secondaire est un rash acnéiforme (26). Ces médicaments sont déjà utilisés dans le traitement des cancers pulmonaire, colorectal et ORL métastasés et sont à l'étude en cancérologie mammaire et plus particulièrement en ce qui concerne le cancer du sein «triple négatif».

LE C-KIT

Le c-kit est un facteur de croissance exprimé dans 31 % des cancers du sein avec un profil basal-like (3,26). Une étude a cependant montré une faible incidence de mutation des gènes kit dans ces cancers (27). L'Imatinib mesylate (STI 571 ou Glivec®) est un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de c-kit entre autres (notamment, la protéine Bcr-Abl impliquée dans la transformation néoplasique des leucémies myéloïdes chroniques). Son activité en cancérologie mammaire n'a pas encore été démontrée (28).

LES INHIBITEURS DE L'ANGIOGENÈSE

La néo-angiogenèse joue un rôle important dans la croissance tumorale. Le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) est le premier facteur contrôlant la formation des vaisseaux. Il n'est pas surexprimé de façon spécifique dans le cancer du sein «triple négatif», mais la vascularisation joue un rôle important dans la dissémination métastatique de la maladie (29). Le bevacizumab (Avastin®) est un anticorps monoclonal anti-VEGF. Son taux de réponse en monothérapie est faible, mais, associé au paclitaxel, il augmente significativement la survie sans rechute (11 mois *versus* 6 mois) mais pas la survie globale (30). Deux études ont récemment confirmé le bénéfice en termes de survie sans progression d'une association du bévacizumab avec le docétaxel (étude AVADO) et à la capé-

citabine. On ne connaît pas encore les facteurs prédictifs de la réponse à ce traitement qui possède, par ailleurs, des effets secondaires de type hypertension artérielle, hémorragie, protéinurie et perforation digestive (31). D'autres molécules, agissant sur l'angiogenèse, sont à l'étude, comme l'AMG 386, un inhibiteur de l'angiopoïétine.

LA CHIMIOTHÉRAPIE MÉTRONOMIQUE

A faibles doses, certains médicaments de chimiothérapie administrés sur des durées plus longues (à l'inverse du schéma posologique usuel: fortes doses sur de courtes périodes) semblent être efficaces tout en ne provoquant pas d'effets indésirables importants. Cette forme de traitement est connue sous le nom de chimiothérapie métronomique et différentes données suggèrent que cette approche aurait une action inhibitrice sur l'angiogenèse et ralentirait l'émergence de la chimiorésistance (32). Par exemple, le paclitaxel hebdomadaire peut jouer ce rôle d'inhibiteur de l'angiogenèse.

LES INHIBITEURS PARP ET LES MÉCANISMES DE RÉPARATION DU DNA

Il y a de plus en plus de preuves qu'il existe un lien entre le cancer du sein «triple négatif» et le cancer du sein lié à une mutation BRCA-1 (33). En effet, ces deux types de cancers présentent de nombreuses similitudes au niveau morphologique et clinique. Le BRCA-1 joue un rôle majeur dans la réparation des cassures des doubles brins de DNA par le mécanisme de recombinaison homologue (HR). L'expression de la protéine BRCA-1 est significativement plus faible dans les tumeurs mammaires avec un grade histologique élevé, un déficit d'expression des récepteurs hormonaux et un profil basal-like (2). Ainsi, la voie BRCA-1 est probablement dysfonctionnelle dans les cancers du sein «triple négatifs» (33). Un mécanisme épigénétique, la méthylation du gène promoteur du BRCA-1, pourrait être en cause (2). Ces tumeurs présentant une altération de la voie BRCA-1 ont une sensibilité accrue aux sels de platine, qui génèrent des cassures DNA, d'où l'idée de les utiliser d'avantage dans le traitement du cancer du sein «triple négatif» (34). Les cellules avec une dysfonction de la voie BRCA-1 seraient également sensibles aux inhibiteurs d'une enzyme, la Poly (ADP-ribose) polymérase (PARP) (35). Cette enzyme est activée par les cassures DNA simples brins et permet la réparation de cette cassure unique. Dans ces tumeurs BRCA-1 déficientes, la réparation des cassures de DNA est impossible si les deux voies de réparation PARP et HR sont

inhibées. Or, la perte de fonction BRCA-1 inhibe la voie HR et les cellules tumorales soumises aux inhibiteurs PARP sont vouées à l'apoptose.

PERSPECTIVES ET CONCLUSION

Le cancer du sein «triple négatif» est une pathologie rare, mais de mauvais pronostic. L'absence de thérapie ciblée vis-à-vis de cette catégorie de cancer du sein a poussé de nombreuses équipes à mener des recherches. Récemment, deux études ont été présentées à l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) concernant les inhibiteurs PARP. La première étude (BSI-210) associe un inhibiteur PARP avec une ligne de chimiothérapie gemcitabine/carboplatine. Cette association a permis d'augmenter la survie sans progression tumorale de 3,3 mois à 6,9 mois dans les tumeurs mammaires «triple négatives». La seconde étude s'est intéressée à un autre inhibiteur PARP, l'Olaparib. Ce principe actif a démontré son efficacité en monothérapie dans les tumeurs BRCA-1 avec un taux de réponse globale de 41 %. Devant ces résultats, les chercheurs espèrent le développement futur d'une stratégie thérapeutique ciblée efficace contre les cancers du sein «triple négatifs». Ces études sont prometteuses, mais nécessitent davantage de résultats avant une éventuelle application en pratique clinique. En attendant l'avènement de ce traitement ciblé potentiel, le traitement séquentiel classique reste d'application.

BIBLIOGRAPHIE

- Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al.— Triple-negative breast cancer : clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*, 2007, **13**, 4429-4434.
- Reis-Filho JS, Tutt AN.— Triple negative tumours : a critical review. *Histopathology*, 2008, **52**, 108-118.
- Stockmans G, Deraedt K, Wildiers H, Moerman P, Paridaens R.— Triple-negative breast cancer. *Curr Opin Oncol*, 2008, **20**, 614-620.
- Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al.— Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, **98**, 10869-10874.
- Belgian Cancer Registry.— <http://www.registreducancer.org/>- Cancer incidence in Belgium, 2000-2005.
- Mettlin C.— Global breast cancer mortality statistics. *CA Cancer J Clin*, 1999, **49**, 138-144.
- Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al.— Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*, 2006, **295**, 2492-2502.
- Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, et al.— Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol*, 2008, **26**, 4282-4288.
- Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al.— Thresholds for therapies : highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol*, 2009, **20**, 1319-1329.
- Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al.— Progress and promise : highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol*, 2007, **18**, 1133-1144.
- Cianfrocca M, Goldstein LJ.— Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist*, 2004, **9**, 606-616.
- Dieras V.— Classification moléculaire des cancers du sein : vers une classification prédictive. Compte-rendu du cours supérieur francophone de Cancérologie, Saint-Paul-de-Vence [abstract]. Cours supérieur francophone de Cancérologie. 2007, 297-305.
- Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO.— Basal-like breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol*, 2008, **26**, 2568-2581.
- Tischkowitz M, Brunet JS, Begin LR, et al.— Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer. *BMC Cancer*, 2007, **7**, 134.
- Rakha EA, El Sayed ME, Green AR, et al.— Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer*, 2007, **109**, 25-32.
- Penault-Llorca F.— Classification moléculaire des cancers du sein. Implications pratiques. Compte-rendu d cours supérieur francophone de Cancérologie Saint-Paul-de-Vence. [abstract]. Cours supérieur francophone de Cancérologie. 2007, 289-295.
- Yang WT, Dryden M, Broglio K, et al.— Mammographic features of triple receptor-negative primary breast cancers in young premenopausal women. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, **111**, 405-410.
- Diaz LK, Cryns VL, Symmans WF, Sneige N.— Triple negative breast carcinoma and the basal phenotype : from expression profiling to clinical practice. *Adv Anat Pathol*, 2007, **14**, 419-430.
- Fulford LG, Reis-Filho JS, Ryder K, et al.— Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast : patterns of metastasis and long-term survival. *Breast Cancer Res*, 2007, **9**, R4.
- Haffty BG, Yang Q, Reiss M, et al.— Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 5652-5657.
- Kyndi M, Sorensen FB, Knudsen H, et al.— Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer : the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*, 2008, **26**, 1419-1426.
- Parikh RR, Yang Q, Higgins SA, Haffty BG.— Outcomes in young women with breast cancer of triple-negative phenotype : the prognostic significance of CK19 expression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, **70**, 35-42.
- Foulkes WD, Metcalfe K, Hanna W, et al.— Disruption of the expected positive correlation between breast tumor size and lymph node status in BRCA1-related breast carcinoma. *Cancer*, 2003, **98**, 1569-1577.
- Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al.— The triple negative paradox : primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*, 2007, **13**, 2329-2334.
- Harris LN, Broadwater G, Lin NU, et al.— Molecular subtypes of breast cancer in relation to paclitaxel response and outcomes in women with metastatic disease : results from CALGB 9342. *Breast Cancer Res*, 2006, **8**, R66.

26. Wasserman EJ, Tan AR.— Evolving Strategies for the Treatment of «Triple-Negative» Breast Cancer. *Am Soc Clin Oncol*, 2008,120-126.
27. Simon R, Panussis S, Maurer R, et al.— KIT (CD117)-positive breast cancers are infrequent and lack KIT gene mutations. *Clin Cancer Res*, 2004, **10**, 178-183.
28. Cristofanilli M, Morandi P, Krishnamurthy S, et al.— Imatinib mesylate (Gleevec) in advanced breast cancer-expressing C-Kit or PDGFR-beta : clinical activity and biological correlations. *Ann Oncol*, 2008, **19**, 1713-1719.
29. Bando H.— Vascular endothelial growth factor and bevacitumab in breast cancer. *Breast Cancer*, 2007, **14**, 163-173.
30. Miller K, Wang M, Gralow J, et al.— Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 2007, **357**, 2666-2676.
31. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, et al.— Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol*, 2009, **20**, 807-815.
32. Van Cutsem E, Geboes K.— The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. The integration of cytotoxics and biologicals in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2007, **21**, 1089-1108.
33. Turner NC, Reis-Filho JS.— Basal-like breast cancer and the BRCA1 phenotype. *Oncogene*, 2006, **25**, 5846-5853.
34. Rottenberg S, Nygren AO, Pajic M, et al.— Selective induction of chemotherapy resistance of mammary tumors in a conditional mouse model for hereditary breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, **104**, 12117-12122.
35. Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al.— Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med*, 2009, **361**, 123-134.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr J. Collignon, Service d'Oncologie médicale, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : joelle.collignon@chu.ulg.ac.be