

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DJILLALI LIABES DE SIDI BEL ABBES

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA

VIE

DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire en vue de

L'obtention du diplôme de master

Option : Biologie et pathologie cellulaire (BPC)

Présentée Par:

**BOUKHOULDA BADIAA**

Profil histologique, clinique et moléculaire du cancer du sein  
chez la femme jeune au niveau de la wilaya de  
Sidi-Bel-Abbès

Soutenu le septembre 2020, devant le jury composé de :

**Encadreur** : Pr.Klouche Lynda

Professeur

**Examineur 1** : Dr.Diaf Mustapha

Maitre de Conférences A

**Examinatrice 2** : Mme Sabri Nadia

Maitre Assistante A

**Année universitaire : 2019-2020**

## *REMERCIEMENT*

*Pour sa bénédiction*

*Je remercie Allah, le tout puissant pour sa bonté, pour sa miséricorde et pour sa clémence qui m'a donné l'honneur d'être parmi les êtres qui ont eu la chance de savoir lire et écrire et donne aboutissement à ce modeste mémoire.*

*J'adresse mes remerciements à mon encadreur Professeur **KLOUCHE Lynda** pour ses conseils et ses disponibilités et ses aides bénéfiques.*

*J'adresse mes remerciements à l'ensemble du personnel du Centre Anti Cancer (CAC) de Sidi Bel Abbes et plus particulièrement Docteur **BEREKSI REGUIG Faiza** « Médecin chef d'oncologie » qui m'a accepté au niveau du service d'oncologie.*

*Je remercie mes collègues de la promotion «biologie et pathologie cellulaire (BPC)».*

*Finalement, à toutes personnes qui m'encourager, m'aider et m'orienter durant mes années d'études dès le primaire jusqu'à maintenant, je vous adresse mes sincères remerciements.*

## *Dédicace*

*A* ma chère mère « *Rachida* », une mère est chère pour tout enfant mais pour moi ça l'est plus encore et ça l'est différemment car tu es unique, spéciale, affable et magnifique, tu m'as porté avant le monde et tu me porte encore chaque seconde, tout ce que je serais n'est que les résultats de tes prières. J'aimerais tellement être à leurs hauteurs, ressemblé à ce que tu vois en moi très chère et adorable mère.

*A* mon cher père « *Lakhdar* », le pilier sur lequel je me suis lourdement reposée, une source de soutien sans répit, tu as fait confiance à mes choix, tu es content de m'encourager, malgré les aléas tu as cru en moi, je leur dis un père présent, un père au sens propre du terme et plus encore, un père qui a su nous procurer le bonheur.

*A* mes frères : *Taher ; Abdel Aziz ; Abdel Hafid*

*A* ma chère sœur : *Chahrazed*



*Une pensée profonde et particulière envers  
toutes les femmes qui se battent chaque jour  
contre le cancer du sein.*



On peut soigner le cancer  
du sein,  
On peut guérir le cancer du  
sein.  
Faites vous dépister à temps,  
pour que ce ruban reste  
ROSE et qu'il ne devienne  
pas un ruban noir.

LA PAGE DE LA SAGESSE Josette Sauthier

**Songez aux personnes qui vous aiment,  
faites-le pour vous et parlez-en autour de  
VOUS.**



وَقَدْ عَلِمْنَا



## Résumé

**Introduction :** Le cancer du sein (CS) est une maladie complexe et hétérogène, associée à des facteurs cliniques, pathologiques et biologiques largement variables d'une population à une autre. Le CS chez les femmes jeunes de 35 ans et moins reste relativement rare. Cependant, il est de mauvais pronostic et présente des caractéristiques tumorales très agressives.

**Objectifs :** Ce travail épidémiologique rétrospectif a pour but d'étudier les différents aspects épidémiologiques, cliniques, moléculaires, histologiques et thérapeutiques du CS chez la femme jeune de 35 ans et moins.

**Patientes et méthodes :** Il s'agit d'une étude épidémiologique rétrospective réalisée au CAC de Sidi Bel Abbes sur des patientes atteintes de CS et diagnostiquées durant l'année 2019 (janvier 2019 à décembre 2019). L'étude concernait 213 patientes dont l'âge varie entre 27 et 84 ans atteintes de carcinome mammaire infiltrant. Une étude comparative, en fonction de l'âge des patientes ( $\leq 35$  et  $> 35$  ans) a été réalisée.

**Résultats :** Le CS chez la femme jeune de 35 ans et moins était de 8,45% et l'âge moyen était de 32,3 ans (27 à 35). La pauciparité étaient prédominantes (50%), l'allaitement était noté chez 33,33% et la prise de contraceptif orale était chez 38,88%. Parmi les femmes jeunes 33,33% avaient un antécédent familial du CS. L'autopalpation d'un nodule trouvé chez 88,88% et la pathologie intéressait le plus souvent le sein droit (61,11%). Les tumeurs classées T2 étaient les plus fréquentes (61,11%) et le stade 2 est majoritaire (50%). Il s'agit d'une récurrence locale associée à des métastases chez 5,55% (pulmonaire uniquement). Il s'agissait d'un carcinome infiltrant de type non spécifique dans 55,55% des cas, avec prédominance des grades SBR II (55,55%) suivi par les grades SBR III (38,88%). L'envahissement ganglionnaire a été retrouvé à 55,55%. Les récepteurs hormonaux étaient positifs dans 77,77% des cas et l'HER2 surexprimé dans 44,44%. Le Ki67 est exprimé dans 61,11% et CA15-3 était élevé chez 11,11% des cas. Les embolies vasculaires étaient présents chez 22,22%. Les tumeurs Luminal B étaient majoritaires chez 77,77%. Chez 72,21% des patientes ont bénéficié de chirurgie, radicale chez 53,84% et conservatrice chez 46,15%. La radiothérapie était indiquée chez 22,22% des patientes. Chez 77,77% ont bénéficié d'une chimiothérapie, 71,42% l'ont reçu en adjuvant et 28,57% en néo-adjuvant. L'hormonothérapie a été prescrite chez 5,55% des cas et le trastuzumab chez 5,55% des cas.

**Conclusion :** Il a été constaté que les femmes jeunes étaient plus susceptibles de développer des tumeurs souvent plus agressives à un stade avancé au moment du diagnostic, même s'il touche plus fréquemment les femmes plus âgées. Pour cela, la sensibilisation de cette tranche d'âge et des pratiques régulières d'une autopalpation mammaire va permettre un dépistage plus précoce du CS.

**Mots clés :** cancer de sein - femmes jeunes - facteur pronostic - phénotype moléculaire - immunohistochimie.

## **Abstract**

**Background:** Breast cancer is a complex and heterogeneous disease, associated with clinical, pathological and biological factors variable enlargements from one population to another. Breast cancer in young women aged 35 and under relatively rare. However, it has a poor prognosis and exhibits very aggressive tumor characteristics.

**Aim:** This retrospective epidemiological work aims to study the different epidemiological, clinical, molecular, histological and therapeutic aspects of breast cancer in young women aged 35 and under.

**Patients and methods:** This is a retrospective epidemiological study conducted at the CAC of Sidi Bel Abbes on patients with breast cancer and diagnosed during the year 2019 (January 2019 to December 2019). The current study involved 213 patients ranging in age from 27 to 84 years old with invasive breast carcinoma. A comparative study, depending on the age of the patients ( $\leq 35$  and  $> 35$  years) was conducted.

**Results:** The breast cancer in young women aged 35 and under was 8.45% and the mean age was 32.3 years (27 to 35). Pauciparity was predominant (50%), breastfeeding was noted in 33.33% and oral contraceptive use was in 38.88%. Among young women 33.33% had a family history of breast cancer. Self-examination of a nodule observed in 88.88% and the pathology most often involved the right breast (61.11%). Tumors classified as T2 were the most frequent (61.11%) and stage 2 is the majority (50%). This is a local recurrence associated with metastasis in 5.55% (pulmonary only). It was an invasive non-specific type carcinoma in 55.55% of cases, with predominance of SBR II grades (55.55%) followed by SBR III grade (38.88%). Node invasion was observed at 55.55%. Hormone receptors were positive in 77.77% of cases and HER2 overexpressed in 44.44%. Ki67 is expressed in 61.11% and CA15-3 was elevated in 11.11% of cases. Vascular emboli were present in 22.22%. Luminal B tumors were predominant in 77.77%. In 72.21% of the patients underwent surgery, radical in 53.84% and conservative in 46.15%. Radiotherapy was indicated in 22.22% of the patients. In 77.77% received chemotherapy, 71.42% received it as an adjuvant and 28.57% as a neoadjuvant. Hormone therapy was prescribed in 5.55% of cases and trastuzumab in 5.55% of cases.

**Conclusion:** it was found that young women were more likely to develop tumors often more aggressive at an advanced stage at the time of diagnosis, although it more frequently affects older women. For this, awareness of this age group and regular practice of breast autopalpation will allow earlier detection of breast cancer.

**Keyword:** breast cancer - young women - prognostic factor - molecular phenotype - immunohistochemistry.

## ملخص

**مقدمة:** سرطان الثدي هو مرض معقد وغير متجانس يرتبط بالعوامل السريرية والمرضية والبيولوجية التي تختلف اختلافا كبيرا من مجتمع إلى آخر. من النادر الإصابة بسرطان الثدي لدى الشابات 35 سنة أو أقل. ومع ذلك ، لديهم توقعات أسوأ مع خصائص ورم أكثر عدوانية

**الأهداف:** يهدف هذا العمل الاستعادي إلى دراسة الجوانب الوبائية والسريرية والجزئية والنسجية والعلاجية المختلفة لسرطان الثدي لدى الشابات اللاتي تتراوح أعمارهن بين 35 سنة أو أقل

**الطرق:** هذه دراسة وبائية بأثر رجعي أحادية المركز أجريت في مركز لمكافحة السرطان بسيدي بالعباس من 8 يناير 2019 إلى 27 ديسمبر 2019. شملت الدراسة 213 مريضاً تراوحت أعمارهم بين 27 إلى 84 عاماً. تم إجراء دراسة مقارنة ، اعتماداً على عمر المرضى (35 < 35 عاماً)

**النتائج:** كان سرطان الثدي لدى الشابات اللاتي تتراوح أعمارهن بين 35 سنة أو أقل 8.45% ومتوسط العمر 32.3 سنة (27 إلى 35). بلغت نسبة النساء ذوات طفل أو أكثر 50%. لوحظ الرضاعة الطبيعية عند 33.33% و كان استخدام موانع الحمل عند 38.88%. من بين المرضى كان ل33.33% تاريخ عائلي لسرطان الثدي. كان الفحص الذاتي للورم الموجود في الثدي عند 88.88% و غالباً ما يشمل الثدي الايمن (61.66%). كان حجم الورم اثنان الاكثر شيوعاً (61،66) و المرحلة الثانية هي الاغلبية (50%). بلغت نسبة النقيلات الفورية 5.5% مع غالبية المواقع رئوية. كان السرطان من النوع غير محدد عند 55.55% من الحالات مع غلبة الصنف اثنان (55.55%) يليه الصنف ثلاثة (38.88%). تم العثور على غزو العقدة اللمفاوية الابطية بنسبة (55.55%). كانت مستقبلات الهرمونات ايجابية عند 77.77% من الحالات و مرتفع عند 11.11% من الحالات. كانت الصمات الوعائية موجودة عند 22.22% من الحالات و الاورام اللمعية ب هي الغالبة عند 77.77% من الحالات. 72.21% من المرضى خضعوا لعملية جراحية، منها استئصال الثدي بنسبة 53.84% و منها استئصال الكتلة الورمية بنسبة 46.15%. 22.22% من الحالات استفادت من العلاج الاشعاعي ، 77.77% استفادت من العلاج الكيماوي، 5.55% استفادت من العلاج الهرموني و 5.55% استفادت من العلاج الموجه

**الخلاصة:** وجد أن النساء الأصغر سناً كن أكثر عرضة للإصابة بأورام أكثر عدوانية في كثير من الأحيان في مرحلة متقدمة في وقت التشخيص ، على الرغم من أنها تصيب النساء الأكبر سناً بشكل متكرر. للقيام بذلك ، فإن رفع مستوى الوعي لهذه الفئة العمرية والممارسة المنتظمة للفحص الذاتي للثدي ستسمح بالكشف المبكر عن سرطان الثدي

**الكلمات الرئيسية:** سرطان الثدي - الشابات - عامل النذير - النمط الظاهري الجزيئي - الكيمياء المناعية

# Sommaire

## *REMERCIEMENT*

*Dédicace*

**Résumé**

**Abstract**

**ملخص**

**Sommaire**

Liste des figures

Liste des tableaux

Table d'abréviation

|  |    |
|--|----|
| <b>1. Introduction</b> .....   | 1  |
| <b>2. Cancer de sein chez les femmes jeunes</b> .....                  | 2  |
| <b>3. Epidémiologie du cancer du sein chez les femmes jeunes</b> ..... | 2  |
| <b>CHAPITRE I</b> .....  | 4  |
| <b>I. Anatomie du sein</b> .....                                       | 5  |
| <b>I.1 Anatomie descriptive</b> .....                                  | 5  |
| <b>I.1.1 Situation et forme</b> .....                                  | 5  |
| <b>I.1.2 La fonction</b> .....   | 6  |
| <b>I.2 Anatomie microscopique</b> .....                                | 6  |
| <b>I.2.1 L'aréole et mamelon</b> .....                                 | 6  |
| <b>I.2.2 Les tissus mammaires</b> .....                                | 7  |
| <b>I.2.3 Le drainage veineux</b> .....                                 | 7  |
| <b>I.2.4 Drainage lymphatique</b> .....                                | 8  |
| <b>I.2.5 L'innervation du sein</b> .....                               | 10 |
| <b>I.2.6 Muscle</b> .....  | 10 |
| <b>I.3 Développement mammaire et physiologie</b> .....                 | 11 |
| <b>I.3.1 Embryologie</b> .....   | 11 |
| <b>I.3.2 A la puberté</b> .....  | 12 |
| <b>I.3.3 A l'adolescence</b> .....                                     | 13 |
| <b>I.3.4 La grossesse et l'allaitement</b> .....                       | 13 |
| <b>I.3.5 La ménopause</b> .....  | 14 |
| <b>CHAPITRE II :</b> .....   | 16 |
| <b>II.1 Définition</b> .....   | 17 |
| <b>II.2 Les facteurs de risques</b> .....                              | 17 |
| <b>II.2.1 Facteur génétique</b> .....                                  | 17 |
| <b>II.2.2 les facteurs de reproduction</b> .....                       | 19 |

|  |           |
|--|-----------|
| II.2.3 Œstrogène .....   | 22        |
| II.2.4 Facteurs sociodémographiques.....   | 23        |
| II.2.5 Facteurs liées au mode de vie.....  | 25        |
| II.2.6 Aspect nutritionnels.....   | 27        |
| II.2.7 Facteurs environnementaux .....   | 29        |
| <b>II.3 Diagnostic.....</b>  | <b>30</b> |
| II.3.1 L'autopalpation .....   | 30        |
| II.3.2 Mammographie .....  | 31        |
| II.3.3 IRM « L'imagerie par résonance magnétique ».....  | 31        |
| II.3.4 Biopsie mammaire .....  | 31        |
| <b>II.4 Caractéristique cliniques de la tumeur .....</b>   | <b>32</b> |
| II.4.1 Classification de TNM huitième édition.....   | 32        |
| II.4.2 Grade histologique de SBR.....  | 38        |
| II.4.3 Quadrants du sein codage ICD.....   | 38        |
| II.4.4 L'embolie vasculaire.....   | 39        |
| II.4.5 La biologie.....  | 39        |
| <b>II.5 Traitement .....</b>   | <b>43</b> |
| II.5.1 La chirurgie .....  | 43        |
| II.5.2 La chimiothérapie.....  | 44        |
| II.5.3 La radiothérapie .....  | 44        |
| II.5.4 Thérapie endocrinienne .....  | 45        |
| II.5.5 Thérapies ciblées.....  | 46        |
| <b>II.6 Caractéristique anatomopathologique.....</b>   | <b>48</b> |
| II.6.1 Sous-types histologiques.....   | 48        |
| II.6.2 Classification moléculaire .....  | 54        |
| II.6.3 Métastase.....  | 56        |
| <b>CHAPITRE III .....</b>  | <b>57</b> |
| <b>III.1 Patients et Méthodes .....</b>  | <b>58</b> |
| III.1.1 Objectifs de l'étude :.....  | 58        |
| III.1.2 Présentation de l'étude .....  | 58        |
| III.1.3 Données recueillies au sein de la population étudiée :.....  | 58        |
| III.1.4 Définition des sous-types moléculaires : .....   | 59        |
| III.1.5. Analyses statistiques : .....   | 59        |
| <b>III.2 Résultats et Discussion.....</b>  | <b>60</b> |
| III.2.1 Caractéristique histologique, clinique et moléculaire des cancers du sein chez la femme jeune de 35 ans ou moins. .... | 60        |

|   |    |
|---|----|
| <b>III.2.2 Paramètre clinicopathologiques</b> ..... | 76 |
| <b>III.3 Discussion</b> .....                       | 79 |
| Conclusion et perspectives .....                    | 83 |
| <b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....                          | 84 |

## Liste des figures

|  |    |
|--|----|
| <b>Figure 1</b> : Anatomie du sein ( <b>Hunt et al;.,, 2017</b> ).....   | 5  |
| <b>Figure 2</b> : Le drainage veineux ( <b>Fansa et al;.,, 2019</b> ).....   | 8  |
| <b>Figure 3</b> : Distribution artérielle du sang au sein, à l'aisselle et à la paroi thoracique ( <b>Bland et al;.,, 2018</b> ).....  | 8  |
| <b>Figure 4</b> : Le drainage lymphatique du sein ( <b>Bland et al;.,, 2018</b> ).....   | 9  |
| <b>Figure 5</b> : Dessin schématique illustrant les principaux groupes de ganglions lymphatiques associés au drainage lymphatique du sein ( <b>Bland et al;.,, 2018</b> ).....   | 10 |
| <b>Figure 6</b> : Système fascial superficiel ( <b>Rehnke et al; 2018</b> ).....   | 11 |
| <b>Figure 7</b> : Le développement du sein selon les stades de tanner ( <b>Lopez et al; 2018</b> ).....  | 12 |
| <b>Figure 8</b> : Le développement du sein selon les stades de tanner ( <b>Lopez et al; 2018</b> ). Il n'y a pas de développement mammaire au stade I, un bourgeon mammaire au stade II, un petit sein au stade III, un aspect à double contour au stade IV (le complexe mamelon-aréole forme un monticule sur le dessus du monticule du sein) et un aspect du sein à contour unique au stade V. ....  | 13 |
| <b>Figure 9</b> Dessin schématique illustrant le développement des glandes mammaires. Les vues antérieure et latérale du sein sont présentées dans les colonnes 1 et 2. Les aspects microscopiques des canaux et des lobules sont illustrés dans les colonnes 3 et 4, respectivement. (A) prépubère (enfance); (B) la puberté; (C) mature (reproductrice); (D) grossesse; (E) lactation; (F) état postménopausique ( <b>Bland et al; 2018</b> )..... | 14 |
| <b>Figure 10</b> : Diagramme schématique des facteurs de risque. L'âge, les antécédents familiaux, les facteurs de reproduction, les œstrogènes et le style de vie sont cinq facteurs de risque importants de CS, représentés dans le diagramme pyramidal ( <b>Sun et al; 2017</b> ).....  | 17 |
| <b>Figure 11</b> : Proportions du risque familial de CS expliquées par des variantes héréditaires ( <b>Rudolph et al; 2016</b> ).....  | 19 |
| <b>Figure 12</b> : Images microscopiques présentent les Grades de SBR ( <b>Roychowdhury, 2020</b> ) .....  | 38 |
| <b>Figure 13</b> : A. Microphotographie représentative d'un échantillon de CS classé avec un score de 3+ par immunohistochimie (400x). B. Microphotographie représentative d'un échantillon de CS classé comme positif par hybridation in situ (400x) ( <b>Arias et al; 2017</b> ).....  | 40 |
| <b>Figure 14</b> : Images microscopiques. <b>A</b> : expression de HER2 dans le CS. <b>B</b> : expression d'œstrogène (RE) dans le CS. <b>C</b> : expression de la progestérone (PR) dans le CS. <b>D</b> : expression de Ki67 dans le CS. ( <b>Roychowdhury, 2020</b> ).....  | 42 |
| <b>Figure 15</b> : Classification histologique et moléculaire du CS ( <b>Deshmukh et al; 2019</b> ).....   | 48 |
| <b>Figure 16</b> : Carcinome invasif occulte et CCIS (flèches) ( <b>Roychowdhury, 2020</b> ).....  | 49 |

|   |    |
|---|----|
| <b>Figure 17</b> : Carcinome lobulaire in situ, type classique. Les acini sont dilatés par des cellules dysplasiques monomorphes, régulièrement espacées avec une atypie nucléaire de bas grade. Grossissement 200x (Wen et Brogi, 2018)..... | 50 |
| <b>Figure 18</b> : Carcinome mammaire mucineux. Des amas de cellules tumorales se trouvent dans des flaques de mucine, sans réaction fibreuse apparente (Alohman <i>et al</i> ; 2018). .....  | 52 |
| <b>Figure 19</b> : Carcinome tubulaire du sein (Roychowdhury, 2020).....  | 53 |
| <b>Figure 20</b> : Sous-types de CS et prévalence relative. TNBC: CS triple négatif (De Cicco <i>et al</i> ; 2019).<br>.....  | 54 |
| <b>Figure 21</b> : Répartition des patientes en fonction de l'âge. ....   | 60 |
| <b>Figure 22</b> : Répartition des patientes selon l'origine géographique. ....   | 61 |
| <b>Figure 23</b> : Répartition des patientes en fonction de la parité. ....   | 61 |
| <b>Figure 24</b> : Répartition des patientes selon l'âge des premières règles. ....   | 62 |
| <b>Figure 25</b> : Répartition des patientes en fonction de l'allaitement. ....   | 62 |
| <b>Figure 26</b> : Répartition des patientes en fonction de la prise de contraceptifs.....  | 63 |
| <b>Figure 27</b> : Répartition des patientes par rapport aux antécédents médicaux. ....   | 63 |
| <b>Figure 28</b> : Répartition des patientes par rapport aux antécédents chirurgicaux. ....   | 64 |
| <b>Figure 29</b> : Répartition des patientes par rapport aux antécédents familiaux. ....  | 64 |
| <b>Figure 30</b> : Répartition des patientes selon localisation tumoral. ....   | 65 |
| <b>Figure 31</b> : Répartition des patients selon le mode de découverte par l'autopalpation.....  | 65 |
| <b>Figure 32</b> : Répartition des patients selon les signes retrouvés à l'examen clinique. ....  | 66 |
| <b>Figure 33</b> : Répartition des patients en fonction de la taille tumorale. ....   | 66 |
| <b>Figure 34</b> : Répartition des patientes selon les ganglions cliniquement palpables. ....   | 67 |
| <b>Figure 35</b> : Répartition des patients selon la présence de métastases. ....   | 67 |
| <b>Figure 36</b> : Répartition des patients en fonction du stade tumoral. ....  | 68 |
| <b>Figure 37</b> : Répartition des cancers selon le grade SBR. ....   | 68 |
| <b>Figure 38</b> : Répartition selon la présence ou absence d'embolies vasculaires.....   | 69 |
| <b>Figure 39</b> : Répartition des patientes selon l'expression des RH. ....  | 69 |
| <b>Figure 40</b> : Répartition des patientes selon le statut HER2. ....   | 70 |
| <b>Figure 41</b> : Répartition des patients selon l'expression de Ki67. ....  | 70 |
| <b>Figure 42</b> : Répartition des patientes selon la concentration du marqueur tumoral CA15-3. ....  | 71 |
| <b>Figure 43</b> : Répartition selon le type histologique. ....   | 71 |
| <b>Figure 44</b> : Répartition des patientes selon les sous-types moléculaires des CS. ....   | 72 |
| <b>Figure 45</b> : Répartition des patientes en fonction du traitement chirurgical. ....  | 72 |
| <b>Figure 46</b> : Répartition des cas selon le geste chirurgical. ....   | 73 |
| <b>Figure 47</b> : Répartition des patientes bénéficiant de la chimiothérapie. ....   | 73 |

|   |    |
|---|----|
| <b>Figure 48</b> : Répartition des patientes bénéficiant de la radiothérapie.....             | 74 |
| <b>Figure 49</b> : Répartition des patientes selon l'administration de l'hormonothérapie..... | 74 |
| <b>Figure 50</b> : Répartition des patientes ayant bénéficié de thérapie ciblée.....          | 75 |

## Liste des tableaux

|  |    |
|--|----|
| <b>Tableau 1</b> : La définition du cancer de la tumeur primitive (T) - clinique (cT) et pathologique (pT) de la huitième édition du Manuel ( <b>Giuliano et al; 2017; Koh et Kim, 2018</b> )..... | 33 |
| <b>Tableau 2</b> : La définition du cancer des ganglions lymphatiques régionaux - clinique (cN) de la huitième édition du Manuel ( <b>Giuliano et al; 2017; Koh et Kim, 2018</b> ) .....           | 34 |
| <b>Tableau 3</b> : La définition du cancer des ganglions lymphatiques régionaux - pathologique (pN) de la huitième édition du Manuel ( <b>Giuliano et al; 2017; Koh et Kim, 2018</b> ).....        | 35 |
| <b>Tableau 4</b> : La définition du cancer des métastases à distance (M) de la huitième édition du manuel ( <b>Giuliano et al; 2017; Koh et Kim, 2018</b> ) .....                                  | 36 |
| <b>Tableau 5</b> : Le système de stadification des tumeurs de la huitième édition du manuel ( <b>Giuliano et al; 2017; Koh et Kim, 2018</b> ) .....  | 37 |
| <b>Tableau 6</b> : Paramètres clinicopathologiques des 18 femmes jeunes atteintes de CS. <b>Erreur ! Signet non défini.</b>  |    |

## Table d'abréviation

|                |   |
|----------------|---|
| <b>AJCC</b>    | American Joint Committee for Cancer                 |
| <b>BCT</b>     | Chirurgie conservatrice du sein                     |
| <b>BRCA1/2</b> | Breast cancer ½                                     |
| <b>CA15-3</b>  | Antigène du cancer CA15-3                           |
| <b>CCI</b>     | Carcinome canalaire invasif                         |
| <b>CCIS</b>    | Carcinome canalaire in situ                         |
| <b>CIB</b>     | Cancer du sein inflammatoire                        |
| <b>CS</b>      | Cancer du sein                                      |
| <b>CSC</b>     | Des cellules souches cancéreuses                    |
| <b>CT</b>      | Chimiothérapie adjuvante                            |
| <b>CTC</b>     | Cellules tumorales circulantes                      |
| <b>ER</b>      | Le récepteur aux œstrogènes                         |
| <b>ESB</b>     | L'auto-examen des seins                             |
| <b>FNA</b>     | Aspiration à l'aiguille fine                        |
| <b>HER2</b>    | Human epidermal growth factor receptor 2            |
| <b>IA</b>      | Inhibiteurs de l'aromatase                          |
| <b>IHC</b>     | Immunohistochimie                                   |
| <b>ILC</b>     | Carcinome lobulaire invasif                         |
| <b>IRM</b>     | L'imagerie par résonance magnétique                 |
| <b>ITC</b>     | Cellules tumorales isolées                          |
| <b>Ki67</b>    | L'anticorps polyclonal Rah                          |
| <b>LCIS</b>    | Carcinome lobulaire in situ                         |
| <b>LHRH</b>    | Luteinizing Hormone Releasing Hormone               |
| <b>LIQ</b>     | Quadrant intérieur inférieur                        |
| <b>LOQ</b>     | Quadrant extérieur inférieur                        |
| <b>MCB</b>     | Carcinome médullaire du sein                        |
| <b>MPD</b>     | La maladie de Paget mammaire                        |
| <b>NAC</b>     | Chimiothérapie néoadjuvante                         |
| <b>NCT</b>     | Chimiothérapie néoadjuvante                         |
| <b>NSABP</b>   | National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project |
| <b>OMS</b>     | Organisation mondiale                               |
| <b>PR</b>      | Le récepteur à la progestérone                      |
| <b>RT</b>      | Radiothérapie                                       |
| <b>RTKI</b>    | Inhibiteurs des récepteurs de la tyrosine kinase    |
| <b>SBR</b>     | Scraff Bloom et Richardson                          |

|             |                                |
|-------------|--------------------------------|
| <b>S</b>    | Stade tumoral                  |
| <b>THS</b>  | L'hormonothérapie substitutive |
| <b>TDM1</b> | Conjugués anticorps-médicament |
| <b>TNBC</b> | CS triple négatif              |
| <b>TNM</b>  | Tumor Node Metastasis          |
| <b>UIQ</b>  | Quadrant intérieur supérieur   |
| <b>UOQ</b>  | Quadrant extérieur supérieur   |
| <b>UV</b>   | Rayons ultraviolets            |

# 1. Introduction

Le cancer du sein (CS) est actuellement la principale cause de morbidité et de mortalité par cancer chez les femmes algériennes (**Mehemmai et al; 2019**).

En 2014, 10910 nouveaux cas de CS ont été diagnostiqués en Algérie (**Hamdi-Chérif et al; ,2014**). En 2015, le CS représente environ 570 000 décès chez les femmes dans le monde (**Sun et al; 2017**).

Aux États-Unis, 255 180 nouveaux cas de cancer et 41 070 décès par cancer ont été recensés en 2017 (**Liu et al; ,2019**). En 2018, 2,1 millions de nouveaux cas ont été diagnostiqués dans le monde entier, alors que dans le même CS de l'année a été la cause d'environ 627 000 décès (**Dydjow-Bendek et Zagożdżon, 2020**). De plus, le CS féminin (464 000 cas) était le site de cancer le plus fréquent et la troisième cause de décès par cancer en Europe (131 000 cas) (**Hung et al; 2019**).

Il est prévu qu'en 2020, le CS sera diagnostiqué chez plus de 1,97 million de femmes dans le monde et 622 000 mourront de cette maladie (**Rocha-Brischiliari et al; 2017**).

Du point de vue histologique, le CS est très hétérogène; certaines tumeurs ont une croissance lente et un très bon pronostic, tandis que d'autres peuvent avoir une évolution clinique très agressive (**Zangouri et al; 2018**). La présence ou l'absence de récepteurs spécifiques sur les cellules tumorales peuvent être des marqueurs pronostics, prédictifs de l'évolution clinique (**Seiler et al; 2018**).

Actuellement, le CS est considéré comme une maladie multifactorielle qui implique une interaction entre les influences environnementales, hormonales et génétiques, les différences en termes de style de vie ou les expositions nutritionnelles. Par conséquent, les patientes atteintes de CS pourraient avoir un large éventail de caractéristiques cliniques, pathologiques et moléculaires (**Palomeras et al;. 2018**).

## **2. Cancer de sein chez les femmes jeunes**

Les CS diagnostiqués avant 40 ans ne représentent que 7 % de l'ensemble des CS, mais sont cependant les cancers les plus fréquents dans cette tranche d'âge chez la femme (**Zimmer et al; 2018; Arnould et al; 2019**). Malgré le fait que le CS chez les jeunes femmes (<40 ans) soit une maladie rare dans les pays développés (4% des nouveaux cas estimés aux États-Unis en 2017), 1 femme sur 68 développera la maladie à 40 ans et 1 sur 220 avant l'âge de 30 ans (**Paluch-Shimon et al; 2020**).

Des études histopathologiques, moléculaires, génétiques et génomiques ont démontré que les jeunes femmes atteintes de CS montrent un taux accru de sous-types plus agressifs avec un pronostic global péjoratif, et des signatures génomiques spécifiques par rapport aux femmes ménopausées et présentant un CS (**Kudela et al; 2019**).

Plusieurs études ont rapporté que les CS survenant chez les jeunes femmes présentent des caractéristiques tumorales plus agressives, y compris un grade histologique élevé, un taux de prolifération élevé, une invasion lymphovasculaire de haut niveau et un taux élevé de récepteurs aux œstrogènes (ER) et / ou une négativité de récepteurs de la progestérone (PR) (**Hironaka-Mitsubishi et al; 2017**).

Les sous-types de tumeurs les plus agressives à savoir les CS surexprimant le facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) et les CS triple négatifs (TNBC) ont une prévalence plus élevée chez les femmes d'âge relativement jeune (**Ewert et al; 2018**).

Par rapport aux personnes âgées, les femmes jeunes (<35 ans) sont plus souvent diagnostiquées avec une maladie à un stade avancé et connaissent plus fréquemment des récurrences. Par conséquent, les médecins offrent généralement aux jeunes patientes atteintes d'un CS un traitement adjuvant et néoadjuvant intensif, donnant souvent des résultats favorables (**Hironaka-Mitsubishi et al; 2017**).

## **3. Épidémiologie du cancer du sein chez les femmes jeunes**

L'apparition du CS chez les femmes jeunes est un enjeu clinique majeur en étiologie du cancer (**Hironaka-Mitsubishi et al; 2017**).

En 1969-2012, l'incidence du CS a augmenté chez les jeunes Canadiennes ( $\leq 40$  ans) et en 1995-2006, l'incidence a également augmenté de 3% et 1% chez les femmes européennes de 20 à 29 ans et 30 ans. -39 ans respectivement (**Ewert *et al*; 2018**).

En 2001, une étude mexicaine a rapporté que la prévalence des patients de  $<40$  ans était de 16,4%. Quant au Brésil, une cohorte de 59 317 patients a rapporté que la prévalence des patients âgés de 18 à 38 ans était de 10,9%. Les Bahamas sont un autre exemple notable faisant état d'une prévalence de 12% de jeunes patients en 2011 (**Villarreal-Garza *et al*; 2019**)

Dans les pays d'Amérique latine, où la proportion de CS chez les jeunes patients âgés de  $<40$  et  $<44$  ans atteint respectivement 11% et 20%, une proportion plus élevée par rapport à l'incidence taux de pays développés tels que les États-Unis et le Canada, qui se situent entre 5% et 11% dans chaque groupe d'âge (**Villarreal-Garza *et al*; 2019**)

Dans une analyse récente basée sur la base de données Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) en 2004 à 2008, les patientes de moins de 30 ans et de 30 à 39 ans avaient une survie globale et spécifique au CS significativement inférieure à celle des patientes de 40 à 49 ans et de 50 à 59 ans. L'évolution moins favorable rapportée à plusieurs reprises chez les jeunes femmes a plusieurs explications possibles (**Paluch-Shimon *et al*; 2020**)

Dans l'ensemble, Les taux de mortalité par CS ont diminué depuis la fin des années 1980 chez les femmes plus jeunes et plus âgées, mais la baisse a ralenti chez les femmes de moins de 50 ans depuis 2007 (**Paluch-Shimon *et al*; 2020**). La survie est de 90% à 5 ans pour les jeunes femmes, légèrement inférieure à celle des femmes de 45 à 74 ans (92-93%). Spécificités socioculturelles, les témoignages recueillis dans les espaces de réunion et d'information montrent que les jeunes femmes vivent la maladie d'une manière très différente des femmes habituellement touchées par la maladie (**Lanta *et al*; 2019**). Les preuves actuelles suggèrent que chez les femmes âgées de moins de 45 ans, le CS est incontestablement la principale cause de décès liés au cancer. Ce type de cancer semble être très hétérogène et présente des caractéristiques biologiques potentiellement agressives et complexes (**Anastasiadi *et al*; 2017**).

Les données récentes semblent réfuter les preuves antérieures de retards diagnostiques chez les jeunes femmes; dans deux grandes séries, le jeune âge n'était pas un facteur prédictif indépendant de retard dans le diagnostic (**Paluch-Shimon *et al*; 2020**).



# CHAPITRE I

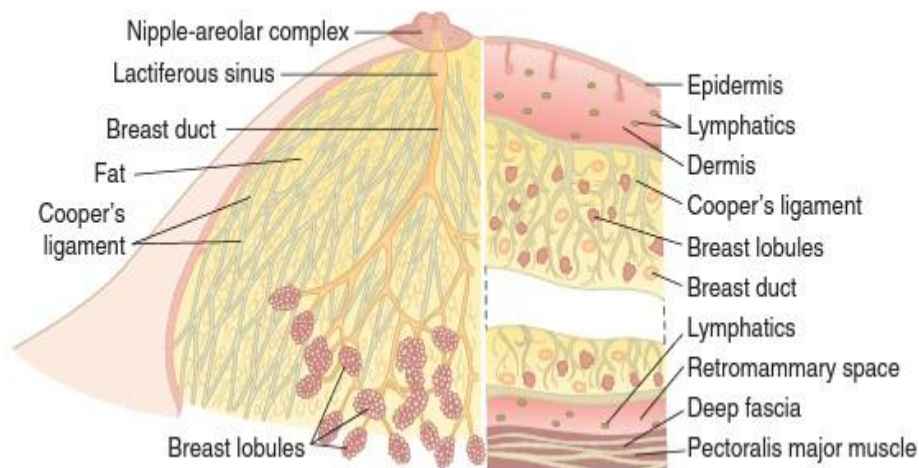
## Anatomie du sein

## I. Anatomie du sein

### I.1 Anatomie descriptive

Le sein est composé d'épithélium glandulaire, de stroma du tissu conjonctif et de graisse sous-cutanée (Lopez *et al*; 2018).

La glande mammaire adulte est composée de 15 à 20 lobes irréguliers de glandes tubuloalvéolaires ramifiées (Bland *et al*; 2018). Chacun des lobes se compose de nombreux lobules qui produisent du lait en réponse à la prolactine et aux hormones sexuelles féminines (Casaubon *et al*; 2019). Chaque lobe de la glande mammaire se termine par un canal lactifère (2–4 mm de diamètre) qui s'ouvre par un orifice rétréci (0,4–0,7 mm de diamètre) sur le mamelon (voir Fig.1) (Bland *et al*; 2018). Les alvéoles sont reliées à de très petits conduits, qui à leur tour se joignent pour former des canaux plus grands se terminant en canaux uniques correspondant à chacun des lobes de la glande (Zucca-Matthes *et al*; 2016; Lopez *et al*; 2018). Les 15-25 conduits de lait convergent près de l'aréole, formant des dilatations ou des sinus lactifères juste sous le mamelon, qu'ils perforent ensuite dans de multiple orifices (Akram *et al*; 2017; Lopez *et al*; 2018). Ces conduits de lait fonctionnent comme des transporteurs de lait vers les mamelons (Akram *et al*; 2017).



**Figure 1** : Anatomie du sein (Hunt *et al*; 2017).

#### I.1.1 Situation et forme

Les seins féminins sont des glandes exocrines spécialisées de forme hémisphérique située vers l'aspect latéral de la région pectorale, englobant l'intervalle des troisième à sixième ou septième

côtes, du côté du sternum à l'aisselle comme la queue de Spence (**Lopez et al; 2018 ; McGhee et al; 2020**).

### **I.1.2 La fonction**

Le sein féminin a trois fonctions:

1. la fonction «technique» est la production de lait maternel pour fournir une alimentation optimale aux bébés (**Akram et al; 2017 ; Fansa et al; 2019**).
2. Dans notre société, le sein définit également la féminité; et dans la gynécomastie opposée est considérée comme indésirable.
3. La fonction esthétique du sein comprend également toujours la symétrie des seins (**Fansa et al; 2019**).

Le sein féminin est conçu pour fournir une alimentation optimale aux bébés et pour procurer un plaisir sexuel à la femme elle-même (**Akram et al; 2017**).

## **I.2 Anatomie microscopique**

### **I.2.1 L'aréole et mamelon**

Épiderme du mamelon et de l'aréole est très pigmenté et quelque peu froissé. Il est recouvert d'épithélium pavimenteux kératinisé et stratifié (**Bland et al; 2018**). Profondément dans le mamelon et l'aréole, plusieurs fibres musculaires lisses sont fixées de façon circulaire et radiale dans le tissu conjonctif dense et longitudinalement le long des canaux lactifères qui s'allongent dans le mamelon. Ces fibres musculaires provoquent la vidange des sinus du lait, l'érection des mamelons et la contraction de l'aréole (**Akram et al; 2017**)

L'aréole contient des glandes sébacées, des glandes sudoripares et des glandes aréolaires accessoires dont la structure est intermédiaire entre les véritables glandes mammaires et les glandes sudoripares (**Bland et al; 2018**).

Le mamelon est une protubérance conique bordée d'épithélium pavimenteux stratifié et perforée par les multiples ouvertures des canaux lactifères (**Lopez et al; 2018**). Le mamelon est généralement situé juste au-dessus du pli inframammaire et se trouve toujours au niveau le long de la ligne médio-claviculaire et de la quatrième côte (**Rivard et al; 2019**).

## I.2.2 Les tissus mammaires

Le sein mature est composé de trois principaux types de tissus:

- (1) l'épithélium glandulaire;
- (2) stroma fibreux et structures de support;
- (3) le tissu adipeux.

Des lymphocytes et des macrophages se trouvent également dans le sein. Chez les adolescents, les tissus prédominants sont l'épithélium et le stroma. Chez les femmes ménopausées, les structures glandulaires involuent et sont largement remplacées par du tissu adipeux (**Hunt et al; 2017**).

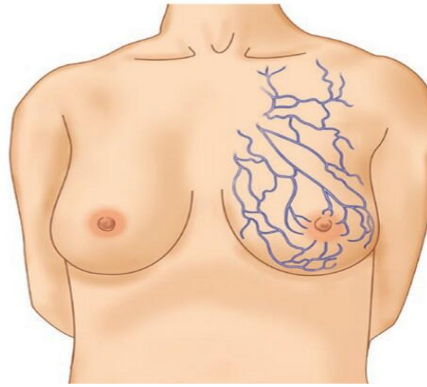
## I.2.3 Le drainage veineux

Le sein a également un drainage veineux abondant divisé en veines superficielles et profondes. Les veines superficielles se trouvent le long de la surface antérieure du fascia; ces veines suivent le chemin de l'aréole sous le complexe aréolaire du mamelon, souvent appelé le plexus veineux de Haller (**Zucca-Matthes et al; 2016 ; Rivard et al; 2019**).

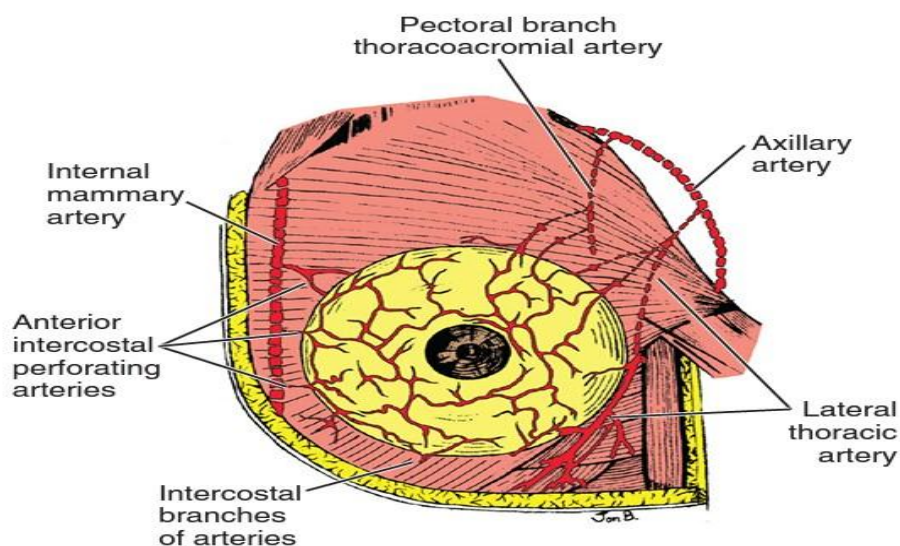
Le parenchyme et la peau du sein reçoivent leur approvisionnement en sang de:

1. Branches perforantes de l'artère mammaire interne.
2. Branches latérales des artères intercostales postérieures.
3. Plusieurs branches de l'artère axillaire, y compris les branches thoraciques, thoraciques latérales et pectorales les plus hautes de l'artère thoracoacromiale (Fig.2 et 3) (**Bland et al; 2018**).

L'artère thoracique interne alimente principalement le système profond. D'autres sont l'artère thoracique latérale et l'artère thoracoacromiale qui alimente le muscle grand pectoral (**Fansa et al; 2019**). Les contributions relatives de ces vaisseaux varient selon les individus et le schéma de circulation peut différer entre les seins gauche et droit d'un individu (**Lopez et al; 2018**).



**Figure 2 :** Le drainage veineux (Fansa *et al*; 2019).



**Figure 3 :** Distribution artérielle du sang au sein, à l'aisselle et à la paroi thoracique (Bland *et al*; 2018).

## I.2.4 Drainage lymphatique

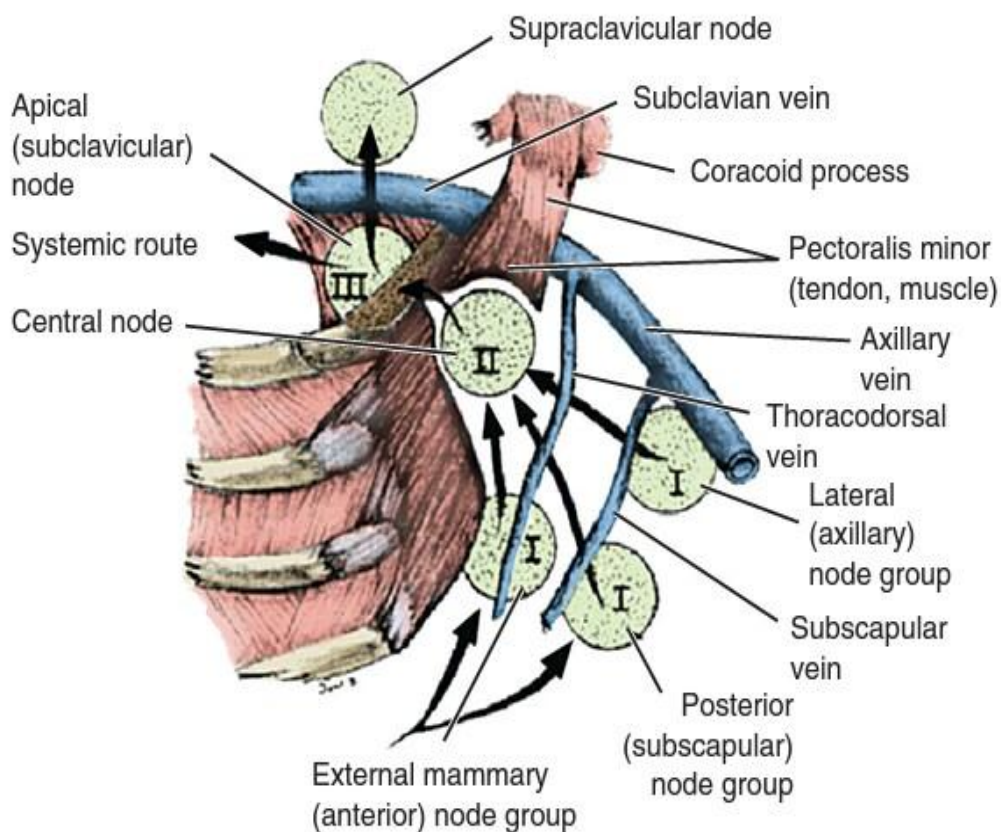
Le sein a également un drainage lymphatique étendu qui s'étend à la fois superficiellement et profondément dans le sein (Rivard *et al*; 2019). Superficiellement, il y a le plexus aréolaire et le plexus sous-aréolaire. Le plexus sous-aréolaire reçoit les vaisseaux lymphatiques glandulaires et ils continuent vers la papille et le plexus aréolaire, atteignant finalement les ganglions lymphatiques dans l'aisselle (Zucca-Matthes *et al*; 2016).

L'anatomie et la quantité de ganglions lymphatique est très variable. Certains notent 20–30 nœuds, tandis que d'autres décrivent 60–70. Cliniquement, il existe trois niveaux distincts dans l'aisselle (Fansa *et al*; 2019)

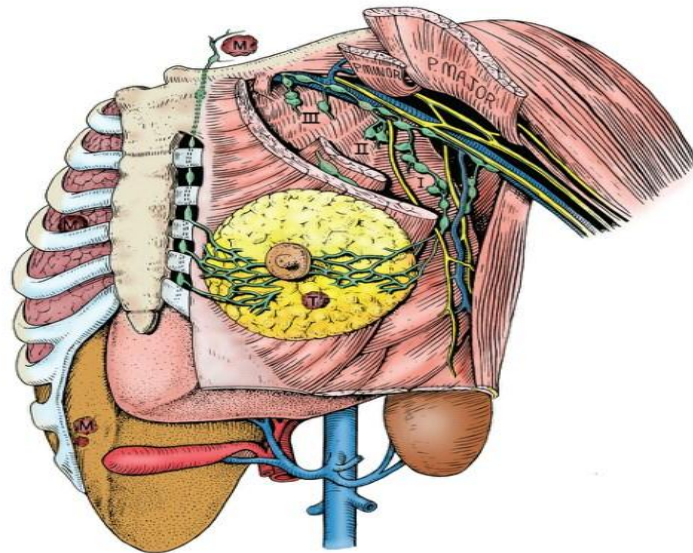
Le niveau I définit les nœuds situés latéralement au muscle pectoral mineur et comprend ceux des groupes mammaires externes, scapulaires, axillaires et axillaires central.

Les nœuds de niveau II sont ceux qui se trouvent sous le muscle pectoral mineur, qui sont ceux du groupe axillaire central.

Les ganglions de niveau III sont situés en dedans du bord médial du muscle mineur du pectoral (nœuds sous-claviculaires) et sont difficiles à visualiser et à retirer à moins que le muscle ne soit sacrifié comme dans une mastectomie radicale standard (Fig. 4 et 5) (Bland *et al*; 2018, Lopez *et al*; 2018).



**Figure 4** : Le drainage lymphatique du sein (Bland *et al*; 2018).



**Figure 5** : Dessin schématique illustrant les principaux groupes de ganglions lymphatiques associés au drainage lymphatique du sein (**Bland et al; 2018**)

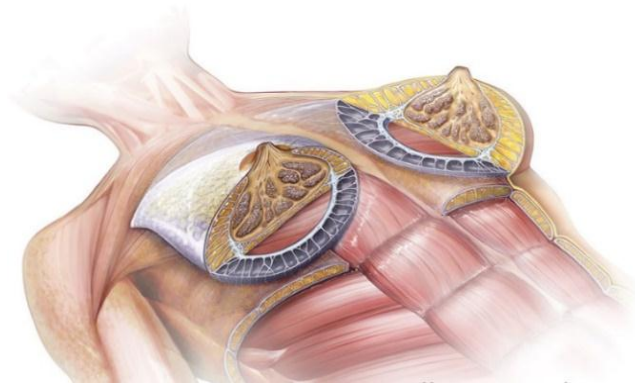
### **I.2.5 L'innervation du sein**

L'apport nerveux au sein provient des nerfs cutanés antérieurs et latéraux des quatrième à sixième nerfs thoraciques (**Lopez et al; 2018**). Lorsque les branches antérieures passent dans le fascia superficiel, elles alimentent la paroi thoracique antérolatérale; les troisième à sixième branches, également appelées branches mammaires latérales, alimentent le sein (**Bland et al; 2018**)

Cependant, la connaissance des structures nerveuses de l'aisselle pour éviter leur lésion lors de la résection des ganglions lymphatiques axillaires est plus importante (**Lopez et al; 2018**).

### **I.2.6 Muscle**

Le tissu mammaire repose sur le muscle grand pectoral et est soutenu par de nombreux ligaments provenant de chaque côté du sternum (**Casabon et al; 2019**). Le muscle grand pectoral forme la base du sein, qui s'étend de la deuxième à la sixième côte tôt dans la vie, mais peut s'étendre jusqu'en dessous de la sixième côte à mesure que le sein mûrit et s'affaisse. Le sein est ancré au fascia majeur pectoral par les ligaments de Cooper (**Rivard et al; 2019**)



**Figure 6** : Système fascial superficiel (*Rehnke et al; 2018*)

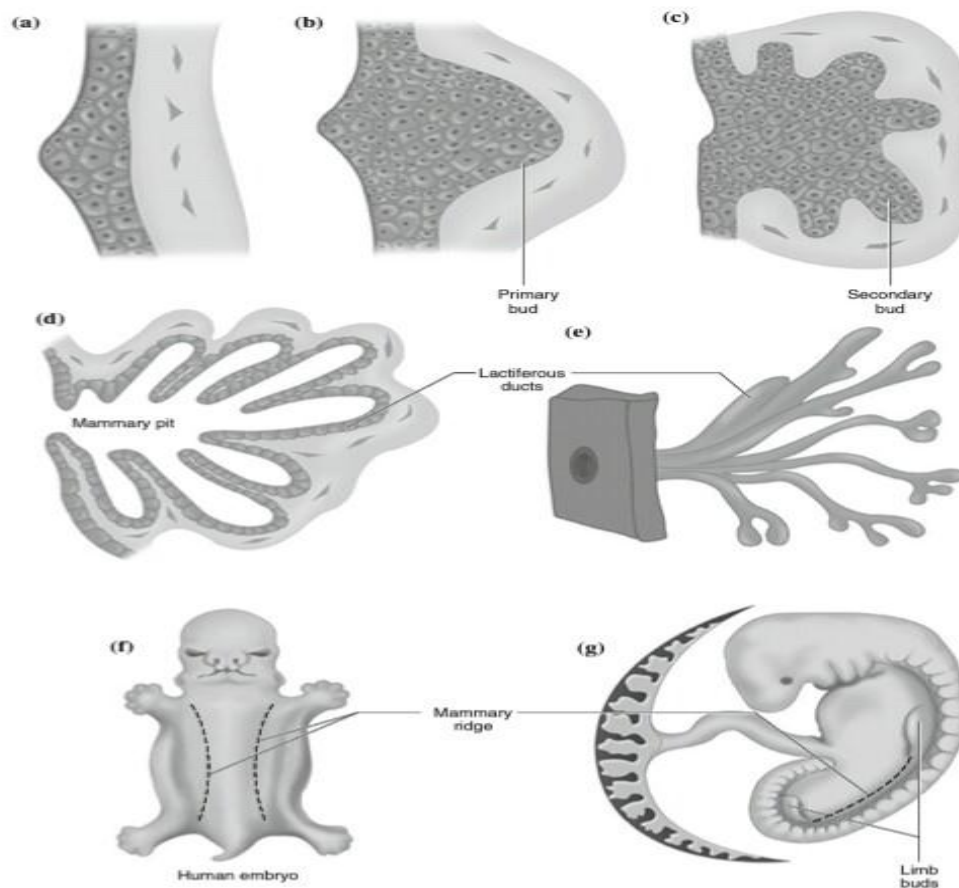
### I.3 Développement mammaire et physiologie

#### I.3.1 Embryologie

Les glandes mammaires sont considérées comme des glandes apocrines modifiées. La morphogenèse des glandes mammaires peut être divisée en différents stades de développement. Le premier événement est la formation de lignes de lait bilatérales entre les semaines 4 et 6, suivie de l'invagination du bourgeon mammaire primaire dérivé de l'ectoderme dans le mésoderme environnant, conduisant à la prolifération et à la ramification du bourgeon pour former un arbre canalaire rudimentaire (Fig.7) (*Khaia et al; 2019; Lopez et al; 2018*).

À la huitième semaine, la glande mammaire est formée à partir de l'épaississement situé dans la «ligne de lait» épidermique dans la zone du sein final (*Zucca-Matthes et al; 2016*). Le bourgeon mammaire primaire s'invagine et s'étend profondément dans le mésoderme sous-jacent, donnant naissance à plusieurs bourgeons secondaires, supérieurs à 20, à la douzième semaine de gestation (*Lopez et al; 2018*). Après les 31 semaines de vie intra-utérine, le sac papillaire subit une occlusion, formant le complexe d'aréole du mamelon (*Zucca-Matthes et al; 2016*). Le bourgeon mammaire devient palpable à 34 semaines de gestation en raison de la stimulation de l'œstrogène maternel. Le mamelon final apparaîtra à environ 38 à 40 semaines (*Khaia et al; 2019; Rivard et al; 2019*). L'aréole est reconnue en formant une zone circulaire exempte de croquis de cheveux, apparaissant également des glandes ramifiées autour (*Zucca-Matthes et al; 2016*).

Avec le développement embryonnaire, il y a croissance et différenciation des seins chez les deux sexes (*bland et al; 2018*). Avant la puberté, le sein est composé principalement de stroma fibreux dense et de canaux dispersés tapissés d'épithélium (*Hunt et al; 2017*).



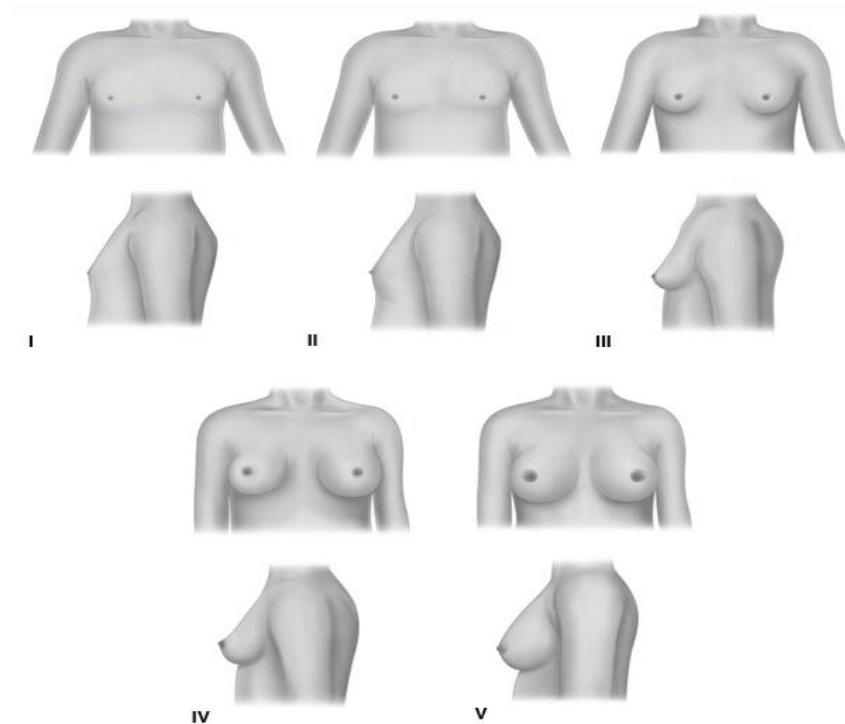
**Figure 7** : Le développement du sein selon les stades de Tanner (**Lopez et al; 2018**).

### I.3.2 A la puberté

Le développement du sein se produit pendant la puberté chez les filles, après quoi les seins élargis sont conservés tout au long de l'âge adulte (**Lim et al; 2018**). Aux États-Unis, la puberté, mesurée par le développement des seins et la croissance des poils pubiens, commence entre 9 et 12 ans, et la ménarche (début des cycles menstruels) commence vers 12 à 13 ans. (**Hunt et al; 2017**).

Le développement du sein (la gorge) est généralement le premier signe de la puberté (**Lopez et al; 2018**). Au cours des maux de tête, l'œstrogène provoque la croissance des tissus adipeux et canalaire, tandis que la progestérone stimule la croissance lobulaire et le bourgeonnement alvéolaire (**Khaja et al; 2019**). Le développement du sein pubertaire peut être classé en fonction des stades de Tanner ou des stades de l'évaluation de la maturité sexuelle (SMR) (Fig.8). Ils ont été développés pour aider à classer le développement pubertaire et peuvent être utiles pour évaluer si un adolescent se développe normalement ou non (**Lopez et al; 2018 ; Khaja et al; 2019**).

Le sein mature ou au repos postpubertaire contient de la graisse, du stroma, des canaux lactifères et des unités lobulaires (**Hunt et al; 2017**).



**Figure 8** : Le développement du sein selon les stades de tanner (**Lopez et al; 2018**). Il n'y a pas de développement mammaire au stade I, un bourgeon mammaire au stade II, un petit sein au stade III, un aspect à double contour au stade IV (le complexe mamelon-aréole forme un monticule sur le dessus du monticule du sein) et un aspect du sein à contour unique au stade V.

### I.3.3 A l'adolescence

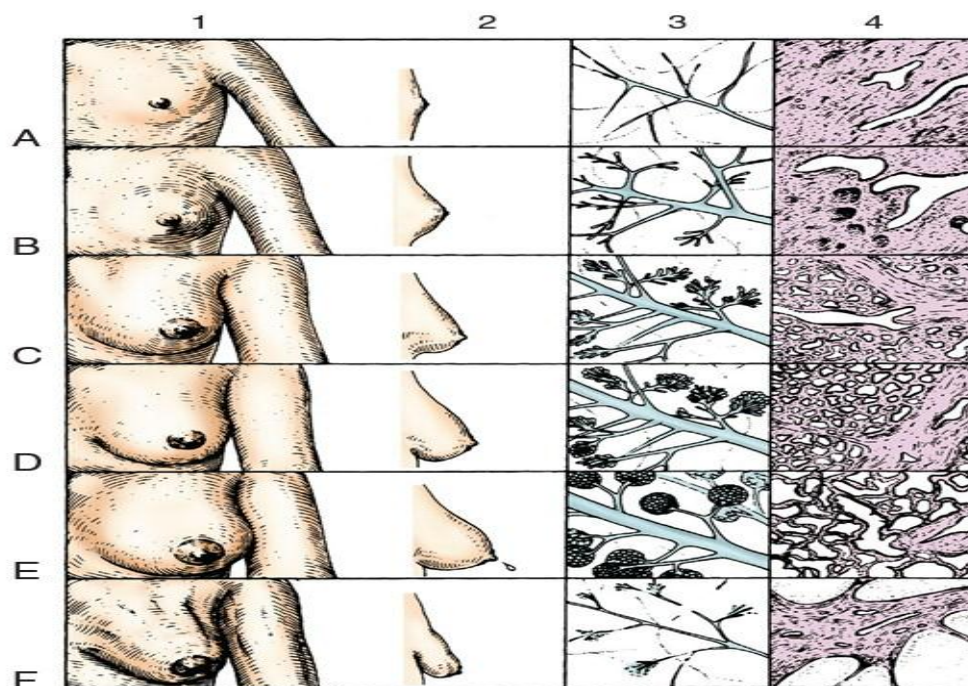
Après la puberté et pendant l'adolescence, des unités lobulaires et stromales se développent et les cellules alvéolaires mûrissent en cellules sécrétoires sous l'influence des changements hormonaux cycliques liés à l'ovulation (**Lopez et al; 2018**). Chez les adolescents, les tissus prédominants sont l'épithélium et le stroma (**Hunt et al; 2017**).

### I.3.4 La grossesse et l'allaitement

Pendant la grossesse, en préparation de la lactation, les glandes mammaires subissent une prolifération et un développement spectaculaires. Ces changements dans le tissu glandulaire s'accompagnent d'une diminution relative de la quantité de tissu conjonctif et adipeux (Fig.9) (**Bland et al; 2018**). Pendant ce temps, sous l'influence des œstrogènes et de la progestérone, l'épithélium canalaire alvéolaire prolifère pour former de nombreuses alvéoles sécrétoires. Les

lobules mammaires se dilatent considérablement au détriment de l'interlobal tissu adipeux. Avec la progression de la grossesse et l'accumulation de colostrum dans les alvéoles, la lumière alvéolaire et canalaire se dilate. Après la mise basse, l'activité de la prolactine augmente à mesure que les œstrogènes et la progestérone circulent. Cela stimule la production de lait **(Lopez et al; 2018)**.

Après la naissance, il y a une perte soudaine d'hormones placentaires qui, combinée à des niveaux élevés continus de prolactine, est le principal déclencheur de la lactation. Le sein revient ensuite à un état de repos et aux changements cycliques induits lors de la reprise des menstruations **(Hunt et al; 2017)**.



**Figure 9** : Dessin schématique illustrant le développement des glandes mammaires. Les vues antérieure et latérale du sein sont présentées dans les colonnes 1 et 2. Les aspects microscopiques des canaux et des lobules sont illustrés dans les colonnes 3 et 4, respectivement. (A) prépubère (enfance); (B) la puberté; (C) mature (reproductrice); (D) grossesse; (E) lactation; (F) état postménopausique **(Bland et al; 2018)**.

### I.3.5 La ménopause

La ménopause est définie par l'arrêt du flux menstruel pendant au moins 1 an; aux États-Unis, elle survient généralement entre 40 et 55 ans, avec un âge médian de 51 ans. La ménopause entraîne une involution et une diminution générale des éléments épithéliaux du repos sein. Ces

changements comprennent une augmentation du dépôt de graisse, une diminution du tissu conjonctif et la disparition des unités lobulaires (**Hunt et al; 2017**).

# CHAPITRE II :

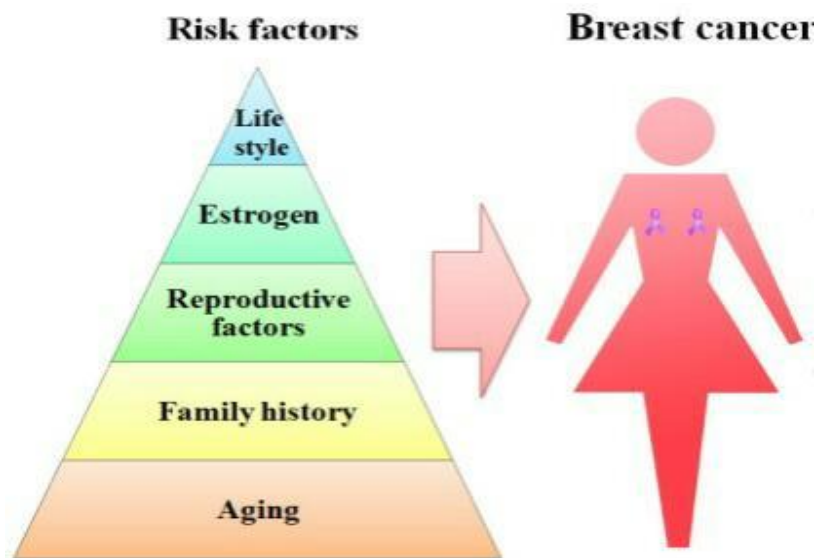
## Cancer du sein

## II.1 Définition

Le CS est une tumeur maligne répandue et une cause très courante de décès liés au cancer chez les femmes du monde entier. Les tumeurs sont composées de populations hétérogènes de cellules avec une organisation hiérarchique dirigée par des cellules souches cancéreuses (CSC) (Palomeras *et al.*, 2018).

## II.2 Les facteurs de risques

Il existe de nombreux facteurs de risque tels que le vieillissement, les œstrogènes, les antécédents familiaux, les mutations génétiques, les facteurs environnementaux, liés aux conditions socio-économiques et aux modes de vie (tabagisme, exercice physique et en particulier habitudes alimentaires), qui peuvent augmenter la possibilité de développer un CS (Sun *et al.*; 2017 ; Iacoviello *et al.*; 2020).



**Figure 10** : Diagramme schématisant des facteurs de risque. L'âge, les antécédents familiaux, les facteurs de reproduction, les œstrogènes et le style de vie sont cinq facteurs de risque importants de CS, représentés dans le diagramme pyramidal (Sun *et al.*; 2017).

### II.2.1 Facteur génétique

Près de 10% de tous les cas de CS sont causés par des mutations génétiques (Kudela *et al.*; 2019).

### II.2.1.1 BRCA1/BRCA2

Les mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* situées sur les chromosomes 17 et 13, respectivement, représentent la plupart des CS héréditaires autosomiques dominants. *BRCA1* et *BRCA2* sont des gènes humains qui produisent des protéines suppressives de tumeurs. Ces protéines aident à réparer l'ADN endommagé et jouent un rôle dans la stabilité du matériel génétique de la cellule.

Lorsque ces gènes sont mutés, modifiés ou ne fonctionnent pas, les dommages à l'ADN sont réparés. Ainsi, les cellules sont plus susceptibles de générer des altérations génétiques supplémentaires pouvant conduire au développement d'un cancer (**Yedjou et al; 2019**).

Environ 5 à 10% de tous les CS sont causés par des variantes de la lignée germinale dans *BRCA1* et *BRCA 2*. Les variantes pathogènes *BRCA1* et *BRCA 2* confèrent plus de 50% de risque de développement d'un CS (**Urbina-Jara et al; 2019**).

Une proportion élevée de patients de la Colombie-Britannique âgés de moins de 40 ans sont porteurs d'une mutation *BRCA1* et *BRCA2*. Ces mutations affectent de manière significative la survie globale des patients ayant un CS (**Kudela et al;. ,2019**).

### II.2.1.2 CHEK2

Des tests de routine pour la mutation *CHEK2* ont récemment été introduits dans des familles de CS aux Pays-Bas. Dans la population générale, la mutation *CHEK2* confère un risque légèrement accru de CS, mais dans un contexte familial de CS, ce risque se situe entre 35 et 55% pour les femmes porteuses du premier degré (**Adank et al;. ,2015**).

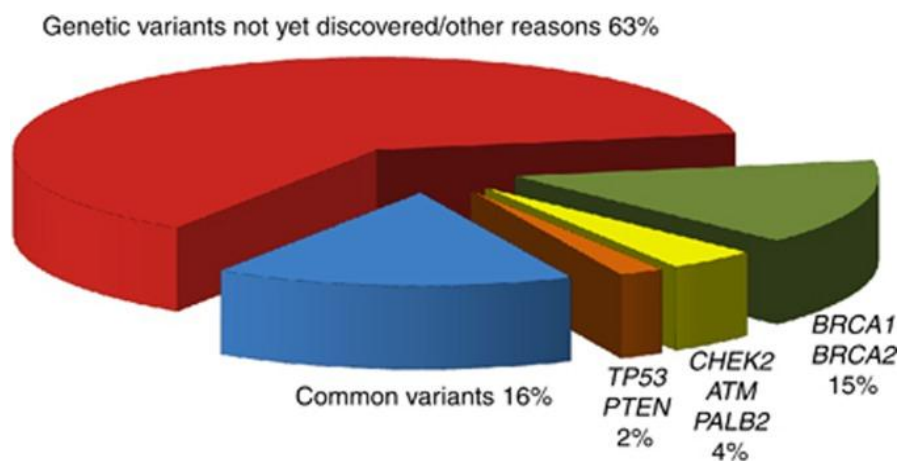
### II.2.1.3 TP53

Les mutations de *TP53* sont associées à un risque accru de CS précoce (**Bakhuizen et al;. ,2019**).

Le gène *TP53* situé sur le chromosome 17p13.1, est un gène suppresseur de tumeur. Il code pour le facteur de transcription *P53* (**Gallardo-Alvarado et al;. ,2019**). *P53* joue un rôle essentiel dans la régulation des propriétés des cellules souches mammaires telles comme l'auto-renouvellement, la différenciation (**Gandhi et Das ,2019**), la régulation du cycle cellulaire, le métabolisme, l'angiogenèse et les mécanismes de réparation de l'ADN (**Abubakar et al; 2019**).

Des études récentes ont suggéré que les mutations dans *TP53* sont responsables de 1% des CS et entre 15 et 20% de tous les cancers héréditaires et sont également présentes chez 2 à 6% des femmes de moins de 35 ans (**Gallardo-Alvarado et al; ,2019**).

Les facteurs génétiques connus contribuant à un risque de CS plus élevé au cours de la vie comprennent des variantes rares à pénétrance modérée à élever dans les gènes *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM* et *CHEK2*, ainsi que plus de 90 variantes courantes à faible pénétrance. Ensemble, ces variantes expliquent environ 37% de l'excès de risque familial (fig.11) (**Rudolph et al; 2016;Dierssen-Sotos et al; 2018**).



**Figure 11** : Proportions du risque familial de CS expliquées par des variantes héréditaires (**Rudolph et al; 2016**).

## II.2.2 les facteurs de reproduction

Les facteurs de reproduction sont parmi les facteurs de risque les mieux établis de CS (**Chen et al; 2016**).

La corrélation entre les facteurs de reproduction et le CS est liée à l'effet des hormones ovariennes qui commencent à l'âge de la puberté et se poursuivent au cours des cycles mensuels, et ces hormones sont également affectées par le nombre de grossesses et finissent par diminuer à la ménopause (**Momenimovahed et Salehiniya, 2019**).

### II.2.2.1 L'âge de la ménarche

L'âge à la ménarche et le risque de Cs sont probablement indirectement associés (**Kapil et al; 2014**).

Le résultat d'une vaste étude de cohorte de population portant sur 11 889 femmes en Chine a montré qu'un âge plus jeune pendant la ménarche est associé à un risque accru de CS (**Momenimovahed et Salehiniya, 2019**). Par exemple, pour un an de moins à la ménarche, le risque de CS associé augmente d'environ 7% chez les femmes de <45 ans, alors que l'augmentation est d'environ 4% chez les femmes de 65 ans ou plus (**Brouckaert et al; 2017**).

Dans les méta-analyses évaluant le CS dans son ensemble, il y a un risque réduit de 4-9% par an de retard dans la ménarche (**Chen et al; 2016**). Les résultats d'une autre étude ont révélé que les femmes ayant eu leurs premières menstruations à 10 à 11 ans avaient un risque de CS 2,2 fois supérieur à celles ayant eu leurs menstruations à 12 ans ou plus (**Kapil et al; 2014**).

### *II.2.2.2 L'âge de la ménopause*

L'âge de la ménopause de plus de 50 ans est associé à un risque accru de CS (**Momenimovahed et Salehiniya, 2019**).

Il a été observé que pour chaque différence d'âge de 5 ans à la ménopause, le risque de CS augmente d'environ 17%. Les chercheurs ont révélé que les femmes dont la ménopause survient avant l'âge de 45 ans réduisent leur risque d'environ de moitié par rapport aux femmes ménopausées à 50 ans et plus (**Kapil et al; 2014**).

### *II.2.2.3 La parité*

L'augmentation de la parité protège contre le CS, mais les effets du jeune âge à la première naissance et de la parité semblent être plus faibles chez les femmes diagnostiquées avec CS à l'âge <40 ans, et il y a une augmentation transitoire du risque de CS après chaque naissance (**Romieu et al; 2018**).

La parité est inversement associée au risque de CS chez les femmes, d'autres ont rapporté qu'une parité élevée peut favoriser des tumeurs agressives, car il y a eu des associations positives entre une parité élevée et un CS invasif (**Lee et al; 2019**).

Les informations de la Korean Breast Cancer Society ont montré que la parité élevée ( $\geq 5$ ) était associée à un mauvais pronostic du CS chez les femmes pré- et post-ménopausées (**Lee et al; 2014**). Dans une étude cas-témoins menée en Inde, les femmes nullipares avaient un risque 2,2 fois plus élevé (IC à 95%: 1,4-3,3) de CS. Trois grossesses ou plus ont été associées à une réduction de 40 à 50% du risque (**Kapil et al; 2014**).

#### II.2.2.4 La grossesse

Une grossesse à terme est un facteur crucial pour modifier le risque du CS. Il a été démontré que les grossesses précoces réduisent le risque à vie de CS, tandis qu'une première grossesse pour les femmes âgées plus de 35 ans augmente le risque de CS (**Subramani et Lakshmanaswamy, 2017**).

Pendant la grossesse, les œstrogènes atteignent des concentrations environ 10 fois plus élevées que chez les femmes ménopausées. Plutôt que d'augmenter le risque, ces niveaux d'œstrogène ainsi que d'autres hormones pendant la grossesse ont un effet protecteur global à long terme réduisant le risque de CS jusqu'à 50% (**Jerry et al; 2018**). La grossesse induit la différenciation protectrice des cellules mammaires dans l'unité lobulaire du canal terminal, ce qui se traduit par une protection à long terme contre le CS (**Brouckaert et al; 2017**).

La grossesse, en particulier la première grossesse, joue un rôle important dans le risque de développer un CS. Les résultats des études ont montré que le risque de CS a presque doublé chez les femmes qui accouchent de leur premier enfant avant les 33 semaines de gestation (**Momenimovahed et Salehiniya, 2019**) (**Zhang et al; 2020**).

Dans une étude cas-témoins, la première grossesse chez les femmes âgées de 20 ans ou plus est associée à un risque accru de 40% à 50% de CS par rapport aux femmes âgées moins de 20 ans (**Momenimovahed et Salehiniya, 2019**).

#### II.2.2.5 L'allaitement

L'allaitement maternel jusqu'à 12 mois protège fortement contre le CS luminal B qui est très agressif (**Giudici et al; 2017**).

L'allaitement maternel est un facteur de protection contre le CS, et de nombreux chercheurs ont souligné le rôle de la lactation dans la prévention du CS. Le résultat d'une étude cas-témoins a montré que la combinaison de deux facteurs de protection (deux accouchements ou plus et l'allaitement pendant plus de 13 mois) pouvait réduire le risque de développer un CS jusqu'à 50% (**Momenimovahed et Salehiniya, 2019**).

La littérature établissant un lien entre l'allaitement maternel et la réduction du risque de CS se développe. Une étude historique de 2002 qui regroupait environ 50 000 cas de CS à partir de 47 études épidémiologiques dans 30 pays a révélé que le risque relatif de CS chez les femmes

pares est réduit de 4,3% pour une femme qui allaite au moins 12 mois et est réduit de 7% à chaque naissance (Anstey *et al*; 2017).

### II.2.3 Œstrogène

Les œstrogènes endogènes et exogènes sont associés au risque de survenue de CS (Sun *et al*; 2017).

#### II.2.3.1 Œstrogène endogène

Les études épidémiologiques, animales et in vitro montrent de plus en plus que les œstrogènes endogènes sont impliqués dans la cancérogenèse mammaire (Samavat et Kurser, 2015).

L'œstrogène endogène est généralement produit par l'ovaire chez les femmes préménopausées et l'ovariectomie peut réduire le risque de CS (Sun *et al*; 2017).

Les preuves suggérant un rôle hormonal dans le développement du CS ont commencé par une observation précoce que l'ovariectomie bilatérale réduit considérablement le risque de CS et que la réduction du risque est plus importante si les ovaires sont retirés plus tôt dans la vie (Samavat et Kurser, 2015).

#### II.2.3.2 Œstrogène exogène

Les principales sources d'œstrogène exogène sont les contraceptifs oraux et l'hormonothérapie substitutive (THS) (Sun *et al*; 2017).

##### II.2.3.2.1 Contraceptifs oraux

Les contraceptifs oraux sont largement utilisés depuis les années 1960 et les formulations ont été améliorées pour réduire les effets secondaires (Sun *et al*; 2017).

La récente étude de cohorte Danoise a signalé une augmentation de 20% du risque de CS chez les utilisatrices actuelles et récentes de contraceptifs hormonaux (Westhoff et Pike, 2018).

Sur la base des résultats d'une étude cas-témoins, l'utilisation de la pilule contraceptive orale est associée à un risque accru de développer un CS (Momenimovahed et Salehiniya, 2019). Néanmoins, les contraceptifs oraux n'augmentent pas le risque de CS chez les femmes qui cessent de les utiliser depuis plus de 10 ans (Sun *et al*; 2017).

### II.2.3.2.2 L'hormonothérapie substitutive (THS)

Le THS implique l'administration d'œstrogène exogène ou d'autres hormones pour les femmes ménopausées ou postménopausées. Un certain nombre d'études ont montré que l'utilisation du THS peut augmenter le risque de CS. L'étude Million Women Study au Royaume-Uni a signalé un risque relatif (RR) de 1,66 entre les utilisateurs actuels de THS et ceux qui ne l'ont jamais utilisé (**Sun et al; 2017**)

Une nouvelle analyse de 51 études épidémiologiques a montré que le risque de développer un CS augmente avec l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif (THS) (RR, 1,023; IC à 95%, 1,011–1,036), et ce risque diminue après l'arrêt d'au moins 5 années d'utilisation du THS (**Momenimovahed et Salehiniya, 2019**).

### II.2.3.2.3 Médicaments stimulant l'ovulation

Le résultat d'une étude cas-témoins a montré que l'utilisation de médicaments stimulant l'ovulation pendant plus de 6 mois augmente le risque de développer un CS (**Momenimovahed et Salehiniya, 2019**).

## II.2.4 Facteurs sociodémographiques

### II.2.4.1 Âge

L'incidence du CS augmente considérablement avec l'âge, qui est le facteur de risque le plus important de développer un cancer (**Jolly et al;. ,2016**).L'âge médian d'une femme diagnostiquée d'un CS est de 61 ans (**Yediou et al; 2019**).

Des recherches antérieures ont démontré que le jeune âge est un facteur de risque indépendant de récurrence et de décès (**Rosenberg et Patridge, 2015**)

Plus des 2/3 de tous les nouveaux cas surviennent après l'âge de 55 ans et les femmes de plus de 65 ans ont un risque relatif supérieur à 4,0 par rapport à celles de moins de 65 ans (**Samavat et Kurzer, 2015**). La plupart des CS chez les femmes âgées sont identifiés à un stade précoce et traitable et la majorité des femmes diagnostiquées avec un CS à un stade précoce bénéficient d'une survie sans maladie prolongée (**Jolly et al;. ,2016**).

Aux États-Unis, plus de 75% des CS sont diagnostiqués chez des femmes de plus de 50 ans, et 80% des CS liés à l'âge sont des sous-types luminaux exprimant les récepteurs hormonaux, tandis que le CS triple négatif est plus fréquent chez les femmes plus jeunes (**Fresques et al; 2019**).

Le jeune âge était l'un des facteurs de risque de mauvais pronostic et d'agressivité élevée (**Feng et al; 2019**).

#### **II.2.4.2 L'état matrimonial**

Les facteurs sociaux sont de plus en plus mis en avant dans la progression de ces maladies. Il a été révélé que l'état matrimonial joue un rôle important dans le pronostic de divers carcinomes (**Liu et al; 2019**).

L'identification des causes sous-jacentes des associations de l'état matrimonial est nécessaire pour concevoir des interventions qui pourraient améliorer la survie des patientes non mariées atteintes d'un CS (**Martínez et al; 2017**).

Les patients mariés étaient considérés comme ayant plus de soutien émotionnel et financier, ce qui les aide à être diagnostiqués à un stade précoce et à recevoir des traitements appropriés avec une meilleure adhérence, puis à prolonger enfin leur survie globale (**Zhai et al; 2019**).

La situation est différente pour les célibataires qui n'ont généralement aucune expérience de l'accouchement ou de l'allaitement maternel, tandis que la parité, l'âge à la première naissance à terme et la durée de l'allaitement se sont avérés avoir une influence substantielle sur l'incidence du CS (**Li et al; 2020**).

Une étude plus récente menée dans un hôpital de filet de sécurité a rapporté une augmentation de plus de 2 fois la mortalité par CS chez les patientes célibataires par rapport aux femmes mariées atteintes d'un CS (**Martínez et al; 2017**).

De plus en plus des preuves montrent que les patientes non mariées et divorcées atteintes d'un CS ont une mortalité totale plus élevée que les patientes mariées (**Martínez et al; 2017; Parise et Caggiano, 2018**).

### II.2.4.3 Densité mammaire

En 1976, Wolfe à découvert que la densité mammaire était un facteur de risque clé qui était largement indépendant des facteurs classiques connus, mais d'une importance à peu près égale dans leur valeur prédictive combinée (**Brentnall et Cuzick, 2020**).

Les seins denses ont plus de tissu fibroglandulaire et moins de graisse que les seins non denses, et il est bien établi que les femmes présentant ces caractéristiques courent un risque plus élevé de CS. La densité pourrait être systématiquement mesurée visuellement en pourcentage de la zone mammaire totale lorsqu'une femme participe au dépistage (**Brentnall et al; 2015**).

Une densité mammographique élevée a été établie comme facteur de risque de CS bien délimité et plusieurs études montrent que l'incorporation de la densité mammographique améliore la précision des modèles de prédiction des risques (**Van Veen et al; 2018; Evans et al; 2019**).

Une densité mammaire élevée est un facteur de risque important de CS invasif et peut également augmenter le risque de CCIS. Une analyse groupée de 6 études incluant plus de 10 000 femmes a révélé que l'association entre la densité mammaire et le risque de CCIS était la plus forte pour les femmes de moins de 55 ans (**Ward et al; 2015**).

## II.2.5 Facteurs liées au mode de vie

### II.2.5.1 L'obésité

Au cours des cinq dernières décennies, de nombreuses études ont montré un risque plus élevé de récurrence et de mortalité par CS chez les patientes obèses au moment du diagnostic (**Hamer et Warner, 2017**).

L'obésité augmente le risque de développer un CS chez les femmes pré- et post-ménopausées et affecte également négativement la récurrence et la survie du CS (**Seiler et al; 2018**).

L'obésité en tant que facteur de risque de l'âge postménopausique pourrait être protectrice chez les femmes plus jeunes (**Kudela et al; ,2019**).

### II.2.5.2 Activité physique

Un examen récent de l'effet des facteurs liés au mode de vie sur la mortalité par CS a conclu que l'activité physique à l'effet le plus robuste de tous les facteurs liés au mode de vie sur la réduction de la récurrence du CS (**Hamer et Warner, 2017**).

Une activité physique régulière aide à maintenir un poids corporel sain en équilibrant l'apport calorique avec la dépense énergétique, et elle peut aider à prévenir certains types de cancer par des effets directs et indirects, y compris la régulation des hormones sexuelles, de l'insuline et des prostaglandines, et ayant plusieurs effets bénéfiques sur le système immunitaire (**Padilla-Raygoza et al; 2020**). De nombreuses études ont démontré que les femmes physiquement actives ont un risque plus faible de CS que les femmes inactives. Une étude rétrospective en 1994 a rapporté que les femmes de 40 ans et moins qui pratiquaient 4 heures ou plus d'activité physique par semaine réduisaient leur risque de CS de plus de 50% par rapport aux femmes moins actives du même âge (**Yedjou et al; 2019**).

L'activité physique peut réduire la mortalité par CS d'environ 40% et a l'effet le plus puissant de tout facteur de style de vie sur les résultats du CS (**Hamer et Warner, 2017**).

### II.2.5.3 Tabagisme

Le tabagisme est l'un des rares facteurs de risque potentiellement modifiables de développement du CS.

Les informations concernant l'impact du tabagisme sur les caractéristiques du CS sont rares. Une méta-analyse récente comprenant près de 40 000 patientes a révélé que le tabagisme augmente les risques de mortalité toutes causes confondues et spécifiques au CS chez les patientes atteintes (**Goldvaser et al; 2017**).

Une étude de plus de 113 700 femmes âgées de 16 ans ou plus du Royaume-Uni a montré que le tabagisme était associé à un risque modeste mais significativement accru de CS, en particulier chez les femmes qui ont commencé à fumer à l'âge adolescent ou péri-ménarché. Le risque relatif de CS associé au tabagisme était plus élevé pour les femmes ayant des antécédents familiaux de la maladie (**Jones et al; 2017**). Le risque de CS est également élevé chez les femmes qui fument et boivent (**Sun et al; 2017**).

Les résultats d'une vaste étude de cohorte ont montré que, par rapport aux non-fumeuses, les fumeuses actuelles avaient un risque accru de CS de 24% et les anciennes fumeuses avaient un risque accru de 13% (**Baglia et al; 2018**).

Des preuves d'une prévalence plus élevée de ces dommages à l'ADN liés au tabac, ainsi que des mutations du gène p53 dans les tissus du CS chez les fumeuses par rapport aux non-fumeuses pourraient impliquer le tabagisme comme un facteur dans la pathogenèse du CS (**Goldvaser et al; 2017**). Des données récentes ont montré une forte association entre les antécédents de tabagisme et la mortalité par CS (**Hamer et Warner, 2017**).

#### **II.2.5.4 L'alcool**

L'alcool est un facteur de risque établi et modifiable de CS et les résultats des méta-analyses suggèrent que pour chaque 10 grammes (~ 1 verre) d'alcool consommé par jour, le risque augmente de 3 à 10% (**Baglia et al; 2018**).

Des études prospectives observationnelles antérieures ont révélé une augmentation relative de 30 à 50% du risque de CS associé à la consommation excessive d'alcool (**Sánchez-Bavona et al; 2020**).

Les études épidémiologiques et expérimentales indiquent une corrélation positive entre la consommation d'alcool et le risque de CS. Bien que l'exposition à l'alcool puisse favoriser la cancérogenèse ou l'apparition d'un CS, elle peut également améliorer la progression et l'agressivité des tumeurs mammaires existantes (**Wang et al; 2017**).

La consommation d'alcool est la variable la plus régulièrement associée à l'apparition de la Colombie-Britannique et à la mortalité globale. Il existe des preuves solides que la consommation d'alcool, quel que soit le type de boisson alcoolisée consommée (bière, vin ou spiritueux), et le statut ménopausique sont systématiquement associés à un risque accru de CS (**De Cicco et al; 2019**).

### **II.2.6 Aspect nutritionnels**

#### **II.2.6.1 Aliments et cancer**

À cet égard, dans plusieurs études toxicologiques *in vitro* et *in vivo*, les effets cancérogènes et mutagènes qui produisent différents additifs présents dans les aliments transformés

industriellement tels que les conservateurs, les colorants, les édulcorants, les arômes, etc., ont été évalués. Ces composés sont présents dans une très large gamme d'aliments tels que les boissons, les pâtisseries, les viandes transformées, les saucisses et les conserves, pour n'en nommer que quelques-uns (**Padilla-Raygoza et al; 2020**).

### *II.2.6.2 Les graisses*

Plusieurs études observationnelles ont suggéré qu'une consommation élevée de graisses saturées et de produits laitiers riches en matières grasses pourrait être associée à un risque accru de mortalité par CS (**Hamer et Warner, 2017**).

Le rôle des graisses alimentaires (et le type de graisses consommées) sur l'incidence en Colombie-Britannique a été étudié dans l'un des plus grands essais contrôlés randomisés menés aux États-Unis, le Women's Health Initiative (WHI) Dietary Modification Trial. L'étude a inclus 48 835 femmes post-ménopausées, subdivisées en régime faible en gras (20% de l'énergie totale) ou en groupes de prise de graisses alimentaires habituels. Les résultats indiquent qu'un régime faible en gras pourrait réduire le risque de développer un CS d'environ 9%, sur une période de suivi de 8,1 ans. À l'inverse, les graisses alimentaires semblent avoir des effets protecteurs chez les femmes préménopausées (**De Cicco et al; 2019**).

### *II.2.6.3 Vitamine D*

La vitamine D est importante dans de nombreux processus physiologiques, elle est principalement obtenue par le rayonnement UV et a un rôle important dans l'homéostasie du calcium, la santé des os et l'activité anti-cancéreuse (**Seiler et al; 2018**).

Des études écologiques et épidémiologiques ont suggéré un effet bénéfique de niveaux relativement élevés de vitamine D, en raison de l'exposition solaire, sur le risque de CS et la survie. Il existe plusieurs études épidémiologiques prospectives sur la relation entre les taux sériques de vitamine D et l'incidence du CS (**Huss et al;. ,2018**).

Certaines recherches ont été publiées documentant un rôle protecteur de la vitamine D contre le CS. De plus des niveaux plus élevés de vitamine D peuvent être associés à une amélioration de la survie (**Seiler et al; 2018**). Un faible apport en vitamine D est associé à un risque accru de CS préménopausique et au développement de tumeurs plus grosses et de plus haut grade (**Johnson et al; 2018**).

#### II.2.6.4 Changements de style de vie recommandés pour la prévention du CS

Chez les jeunes femmes, les preuves soulignent l'importance d'un mode de vie sain, y compris une consommation élevée de légumes, de fruits, de poisson, de volaille et produits laitiers faibles en gras, une faible consommation de sucre et de matières grasses, limiter la consommation d'aliments d'origine animale, limiter la consommation d'alcool, limiter la consommation de sel et d'aliments conservés, une activité physique quotidienne, un poids stable et l'allaitement maternel pour prévenir le CS (**Romieu et al.**, 2017 ; **Shapira, 2017** ; **Yedjou et al.** 2019).

**Modèle diététique** « Le régime méditerranéen »

Le rôle protecteur du régime méditerranéen dans la prévention des maladies non transmissibles est bien établi (**Krusinska et al.** 2018).

Le régime méditerranéen est un exemple de schéma alimentaire diététique défini a priori, caractérisé par une consommation élevée d'huile d'olive vierge, de légumes, de fruits, de protéines végétales, de poisson et d'autres fruits de mer, de grains entiers, de noix et à faible teneur en matière grasse. Produits laitiers, accompagnés d'une consommation modérée d'alcool et d'une faible consommation de viande rouge (**Seiler et al.** 2018).

Il existe des preuves considérables qu'une forte adhésion au régime méditerranéen réduit le risque de plusieurs cancers (**Krusinska et al.** 2018).

### II.2.7 Facteurs environnementaux

#### II.2.7.1 Les rayons ultraviolets (UV)

L'exposition aux rayons ultraviolets (UV), la principale source de vitamine D pour la plupart des gens, peut réduire le risque de CS (**VoPham et al.** 2019).

Plusieurs études ont directement examiné la relation entre l'exposition personnelle aux rayons UV et l'incidence du CS (**Zamoiski et al.** 2016). Une étude de cohorte prospective à l'échelle nationale aux États-Unis a montré que l'exposition aux rayons ultraviolets (UV) ambiants à l'âge adulte n'était pas associée à un risque de CS invasif (**VoPham et al.** 2019).

### II.2.7.2 Le rayonnement ionisant

Le rayonnement ionisant est un cancérigène puissant, provoquant le cancer par des dommages à l'ADN (**Behjati et al; 2016**). Le rayonnement ionisant provenant de sources diagnostiques / thérapeutiques et de bombes atomiques est un facteur de risque de CS établi (**VoPham et al; 2017**).

## II.3 Diagnostic

Afin de réduire les risques des maladies comme le CS, des stratégies ont été adoptées pour prévenir le cancer et le diagnostiquer tôt quand il est le plus traitable (**Brentnall et Cuzick, 2020**).

En Amérique du Nord, le taux de survie relative à 5 ans des patientes atteintes d'un CS est supérieur à 80% en raison de la détection rapide de cette maladie (**Sun et al; 2017**).

### II.3.1 L'autopalpation

L'auto-examen des seins (ESB) est toujours recommandé comme approche générale pour accroître la sensibilisation à la santé des seins et permet la détection précoce de toute anomalie (**Abay et al; 2018**).

ESB est l'une des procédures simples, rapides et gratuites pour la détection précoce du CS chez les femmes. Dans les pays en développement, l'auto-examen des seins est la méthode recommandée car elle est facile, pratique, privée, sûre et ne nécessite pas d'équipement (**shallo et boru, 2019**) qui permet aux femmes d'examiner leur tissu mammaire pour tout changement physique ou visuel (**Rahman et al; 2019**).

La Fondation Maurer suggère que l'ESB soit pratiquée au moins une fois par mois à partir de 18 ans (**Rahman et al; 2019**). L'American Cancer Society recommande également que les femmes à partir de 20 ans soient sensibilisées aux avantages de pratiquer l'ESB chaque mois (**Sama et al; 2017**).

Pour effectuer l'ESB, l'individu doit posséder les connaissances et les compétences nécessaires pour le faire (**Dadzi et Adam, 2019**).

### II.3.2 Mammographie

Le dépistage du CS par mammographie vise à détecter le CS à un stade précoce et curable (**løberg et al; 2015**)

Une mammographie est une méthode médicale à rayons X examinant le sein en utilisant des doses de rayonnement plus faibles. Parce que ces radiographies ne traversent pas facilement le tissu mammaire, l'appareil de mammographie a deux plaques qui compressent le sein pour écarter le tissu, ce qui donne une image plus précise avec moins de rayonnement (**Zubor et al; 2019**). L'ensemble du processus de test ne dure que 20 minutes et ne nécessite aucun agent améliorant le contraste. Depuis la première recommandation du professeur Forrest pour le dépistage du CS, plus de 70% des femmes (âgées de 50 à 74 ans) en Amérique ont subi un dépistage du CS par mammographie tous les 2 ans (**Sun et al; 2017**).

Un diagnostic précoce par dépistage mammographique réduit la mortalité par CS de 20% à 40% dans la population générale (**Brentnall et al; 2018**), mais elle est limitée en raison de la taille minimale de la tumeur détectable et du faible rayonnement utilisé sur certains patients (**Meng et al; 2019**).

### II.3.3 IRM « L'imagerie par résonance magnétique »

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est un autre outil de dépistage largement utilisé pour le CS. Elle est plus sensible que la mammographie chez les femmes à haut risque, notamment dans la détection du carcinome canalaire invasif. Les scanners IRM avancés peuvent mesurer des tissus aussi petits que 0,5 mm. La spécificité de l'IRM est beaucoup plus faible que celle de la mammographie, avec des taux de détection allant de 37% à 100% (**Sun et al; 2017**). L'IRM fournit des résultats plus précis et bénéfice évident pour les femmes qui développent un CS en raison de la mutation génétique BRCA1 et BRAC2 et qui sont présentes avec l'adénopathie lymphatique axillaire (**Akram et al; 2017**).

### II.3.4 Biopsie mammaire

La biopsie mammaire est tout simplement la meilleure technique pour diagnostiquer le CS. Il existe de nombreux types de biopsies mammaires

- **Aspiration à l'aiguille fine (FNA)** : Un aiguillon fin est utilisé pour extraire les cellules de la zone anormale ou d'une grosseur mammaire (Akram *et al*; 2017). FNA est un outil couramment utilisé dans le diagnostic des masses mammaires (Hunt *et al*; 2017).
- **Biopsie principale** : Un aiguillon plus large consiste à obtenir une partie du tissu (un noyau) de la zone anormale ou de la grosseur du sein (Akram *et al*; 2017). La biopsie à l'aiguille de base est la méthode de choix pour prélever des anomalies mammaires non palpables détectées par l'image. Cette technique est également privilégiée pour le diagnostic des lésions palpables. (Hunt *et al*; 2017).
- **Biopsie stéréotaxique sous vide assistée** : Dans cette biopsie centrale, différents minuscules échantillons de tissus sont prélevés via une seule incision minuscule dans la peau avec un aiguillon et un dispositif de type aspiration (Akram *et al*; 2017).
- **Biopsie chirurgicale** : Si le voisinage anormal est trop petit pour être biopsié par une autre procédure ou si le résultat de la biopsie n'est pas apparent, une biopsie chirurgicale est effectuée (Akram *et al*; 2017). Moins de 10% des patientes qui subissent une biopsie de base auront des résultats non concluants et nécessiteront une biopsie chirurgicale câblée pour un diagnostic définitif (Hunt *et al*; 2017).

## II.4 Caractéristique hysto-cliniques du CS

### II.4.1 Classification TNM

Le système de stadification TNM (tumeur primaire [T], ganglions lymphatiques régionaux [N], métastases distantes [M]) a débuté en 1959 en tant que produit du rapport conjoint des résultats de la stadification de l'American Joint Committee for Cancer (AJCC) (Giuliano *et al*; 2017).

La huitième édition du Manuel de mise en scène de l'American Joint Committee for Cancer (AJCC), en vigueur le 1er janvier 2018, décrit un nouveau système de mise en scène pronostique qui repose non seulement sur l'étendue anatomique de la maladie, mais également sur des biomarqueurs pronostiques (Harold *et al*; 2020) pour visait à évaluer les changements dans la distribution des stades et le pouvoir prédictif du nouveau système de stades (Kim *et al*; 2020).

**II.4.1.1 La taille de la tumeur T :**

**Tableau 1 :** La définition du cancer de la tumeur primitive (T) - clinique (cT) et pathologique (pT) de la huitième édition du Manuel (**Giuliano et al; 2017; Koh et Kim, 2018**)

| Catégorie T        | Critères   |
|--------------------|--|
| <b>Tx</b>          | La tumeur primitive ne peut pas être évaluée   |
| <b>T0</b>          | Aucune preuve de tumeur primitive  |
| <b>Tis (CCIS)</b>  | Carcinome canalaire in situ (CCIS)   |
| <b>Tis (Paget)</b> | Maladie du Paget de mamelon non associée à un carcinome invasif et/ou un carcinome in situ (CCIS) dans le parenchyme mammaire sous-jacent. Les carcinomes du parenchyme mammaire associés à la maladie de Paget sont classés en fonction de la taille et des caractéristiques de la maladie parenchymateuse, bien que la présence de la maladie de Paget soit encore à noter |
| <b>T1</b>          | Tumeur ≤ 20 mm dans la plus grande dimension   |
| <b>T1mi</b>        | Tumeur ≤ 1 mm dans la plus grande dimension  |
| <b>T1a</b>         | Tumeur > 1 mm mais ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension (autour de toute mesure de > 1,0-1,9 mm à 2 mm)  |
| <b>T1b</b>         | Tumeur > 5 mm mais ≤ 10 mm dans sa plus grande dimension   |
| <b>T1c</b>         | Tumeur > 10 mm mais ≤ 20 mm dans sa plus grande dimension  |
| <b>T2</b>          | Tumeur > 20 mm mais ≤ 50 mm dans sa plus grande dimension  |
| <b>T3</b>          | Tumeur > 50 mm dans sa plus grande dimension   |
| <b>T4</b>          | Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique et / ou à la peau (ulcération ou nodules macroscopiques); l'invasion du derme seul ne peut pas être qualifiée de T4  |
| <b>T4a</b>         | Extension à la paroi thoracique; l'invasion ou l'adhérence au muscle pectoral en l'absence d'invasion des structures de la paroi thoracique n'est pas considérée comme T4  |
| <b>T4b</b>         | Ulcération et / ou nodules satellites macroscopiques homolatéraux et / ou œdème (y compris peau d'orange) de la peau ne répondant pas aux critères de carcinome inflammatoire  |

|            |                          |
|------------|--------------------------|
| <b>T4c</b> | T4a et T4b sont présents |
| <b>T4d</b> | Carcinome inflammatoire  |

### II.4.1.2 L'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux N:

**Tableau 2 :** La définition du cancer des ganglions lymphatiques régionaux - clinique (cN) de la huitième édition du Manuel (Giuliano *et al*; 2017; Koh et Kim, 2018)

| Catégorie    | Critères  |
|--------------|---|
| <b>cN</b>    |   |
| <b>cNx</b>   | Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués (par exemple, précédemment enlevés)  |
| <b>cN0</b>   | Pas de métastases ganglionnaires régionales (par imagerie ou examen clinique)   |
| <b>cN1</b>   | Métastases aux ganglions lymphatiques axillaires ipsilatéraux mobiles de niveau I et II   |
| <b>cN1mi</b> | Micrométastases (environ 200 cellules, plus grandes que 0,2 mm, mais aucune ne dépassant 2,0 mm)  |
| <b>cN2</b>   | Métastases dans les ganglions lymphatiques axillaires homolatéraux de niveau I et II qui sont cliniquement fixes ou emmêlés,<br>Ou dans les ganglions lymphatiques mammaires internes homolatéraux en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires   |
| <b>cN2a</b>  | Métastases dans les ganglions lymphatiques axillaires homolatéraux de niveau I et II fixées l'une à l'autre (emmêlées) ou à d'autres structures   |
| <b>cN2b</b>  | Métastases uniquement dans les ganglions lymphatiques mammaires internes homolatéraux en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires  |
| <b>cN3</b>   | Métastases dans les ganglions lymphatiques ipsilatéraux infraclaviculaires (niveau III axillaire) avec ou sans atteinte des ganglions lymphatiques axillaires de niveau I et II;<br>Ou dans les ganglions lymphatiques mammaires internes homolatéraux avec métastases ganglionnaires axillaires de niveau I et II; |

|             |   |
|-------------|---|
|             | Ou métastases dans les ganglions lymphatiques supraclaviculaires ipsilatéraux avec ou sans atteinte des ganglions lymphatiques mammaires axillaires ou internes |
| <b>cN3a</b> | Métastases dans le ou les ganglions lymphatiques infraclaviculaires homolatéraux  |
| <b>cN3b</b> | Métastases dans les ganglions lymphatiques mammaires internes homolatéraux et les ganglions lymphatiques axillaires   |
| <b>cN3c</b> | Métastases dans le ou les ganglions lymphatiques supraclaviculaires homolatéraux  |

**Tableau 3 :** La définition du cancer des ganglions lymphatiques régionaux - pathologique (**pN**) de la huitième édition du Manuel (**Giuliano et al; 2017; Koh et Kim, 2018**)

| Catégorie         | Critères  |
|-------------------|---|
| <b>pN</b>         |   |
| <b>pNx</b>        | Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués (par exemple, pas retirés pour une étude pathologique ou enlevés précédemment)   |
| <b>pN0</b>        | Aucune métastase ganglionnaire régionale identifiée ou ITC uniquement   |
| <b>pN0 (mi+)</b>  | ITC uniquement (amas de cellules malignes ne dépassant pas 0,2 mm) dans les ganglions lymphatiques régionaux  |
| <b>pN0 (mol+)</b> | Résultats moléculaires positifs par réaction en chaîne transcriptase-polymérase inverse (RT-PCR); aucun ITC détecté   |
| <b>pN1</b>        | Micrométastases; ou métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques axillaires; et / ou ganglions lymphatiques mammaires internes cliniquement négatifs avec micrométastases ou macrométastases par biopsie ganglionnaire sentinelle |
| <b>pN1mi</b>      | Micrométastases (environ 200 cellules, plus grandes que 0,2 mm, mais aucune ne dépassant 2,0 mm)  |
| <b>pN1a</b>       | Métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques axillaires, au moins une métastase supérieure à 2,0 mm   |
| <b>pN1b</b>       | Métastases dans les ganglions lymphatiques sentinelles mammaires internes ipsilatéraux, à l'exclusion des ITC   |

|             |   |
|-------------|---|
| <b>pN1c</b> | pN1a et pN1b combinés   |
| <b>pN2</b>  | Métastases dans 4 à 9 ganglions lymphatiques axillaires; ou ganglions lymphatiques mammaires internes homolatéraux positifs par imagerie en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires   |
| <b>pN2a</b> | Métastases dans 4 à 9 ganglions lymphatiques axillaires (au moins un dépôt tumoral supérieur à 2,0 mm)  |
| <b>pN2b</b> | Métastases dans les ganglions lymphatiques mammaires internes cliniquement détectés avec ou sans confirmation microscopique; avec ganglions lymphatiques axillaires pathologiquement négatifs   |
| <b>pN3</b>  | Métastases dans 10 ganglions lymphatiques axillaires ou plus;<br>Ou dans les ganglions lymphatiques infraclaviculaires (niveau III axillaire);<br>Ou des ganglions lymphatiques mammaires internes homolatéraux positifs par imagerie en présence d'un ou plusieurs ganglions lymphatiques axillaires de niveau I et II positifs;<br>Ou dans les ganglions lymphatiques supraclaviculaires homolatéraux |
| <b>pN3a</b> | Métastases dans 10 ganglions lymphatiques axillaires ou plus (au moins un dépôt tumoral supérieur à 2,0 mm);<br>Ou métastases aux ganglions infraclaviculaires (lymphe axillaire de niveau III)   |
| <b>pN3b</b> | pN1a ou pN2a en présence de cN2b (ganglions lymphatiques mammaires internes positifs par imagerie)<br>pN2a en présence de pN1b  |
| <b>pN3c</b> | Métastases dans les ganglions lymphatiques supraclaviculaires homolatéraux  |

### II.4.1.3 Métastase à distance M :

**Tableau 4** : La définition du cancer des métastases à distance (M) de la huitième édition du manuel (Giuliano *et al*; 2017; Koh et Kim, 2018)

| Catégorie       | Critères   |
|-----------------|--|
| <b>M0</b>       | Aucune preuve clinique ou radiographique de métastases à distance  |
| <b>cM0 (i+)</b> | Aucune preuve clinique ou radiographique de métastases à distance en présence de cellules tumorales ou et aucun dépôt ne dépassant 0,2 mm détecté au microscope ou en utilisant des techniques moléculaires dans le sang en circulation, la moelle osseuse ou d'autres tissus ganglionnaires non régionaux chez un patient sans symptômes ni signes des métastases |
| <b>M1</b>       | Métastases distantes détectées par des moyens cliniques et radiographiques cM et / ou des métastases histologiquement prouvées supérieures à 0,2 mm (pM)   |

#### II.4.1.4 La stadification

**Tableau 5 :** Le système de stadification des tumeurs de la huitième édition du manuel (Giuliano *et al*; 2017; Koh et Kim, 2018)

| T             | N             | M         | Stade       |
|---------------|---------------|-----------|-------------|
| <b>T0</b>     | <b>N0</b>     | <b>M0</b> | <b>0</b>    |
| <b>T1</b>     | <b>N0</b>     | <b>M0</b> | <b>IA</b>   |
| <b>T0</b>     | <b>N1mi</b>   | <b>M0</b> | <b>IB</b>   |
| <b>T1</b>     | <b>N1mi</b>   | <b>M0</b> |             |
| <b>T0</b>     | <b>N1</b>     | <b>M0</b> | <b>IIA</b>  |
| <b>T1</b>     | <b>N1</b>     | <b>M0</b> |             |
| <b>T2</b>     | <b>N0</b>     | <b>M0</b> |             |
| <b>T2</b>     | <b>N1</b>     | <b>M0</b> | <b>IIB</b>  |
| <b>T3</b>     | <b>N0</b>     | <b>M0</b> |             |
| <b>T1</b>     | <b>N2</b>     | <b>M0</b> | <b>IIIA</b> |
| <b>T2</b>     | <b>N2</b>     | <b>M0</b> |             |
| <b>T3</b>     | <b>N1</b>     | <b>M0</b> |             |
| <b>T3</b>     | <b>N2</b>     | <b>M0</b> |             |
| <b>T4</b>     | <b>N0</b>     | <b>M0</b> | <b>IIIB</b> |
| <b>T4</b>     | <b>N1</b>     | <b>M0</b> |             |
| <b>T4</b>     | <b>N2</b>     | <b>M0</b> |             |
| <b>Tout T</b> | <b>N3</b>     | <b>M0</b> | <b>IIIC</b> |
| <b>Tout T</b> | <b>Tout N</b> | <b>M1</b> | <b>IV</b>   |

## II.4.2 Grade histologique de SBR

Le grade tumoral histologique est largement reconnu comme un marqueur du comportement biologique agressif des carcinomes du CS (Zheng *et al*; 2018).

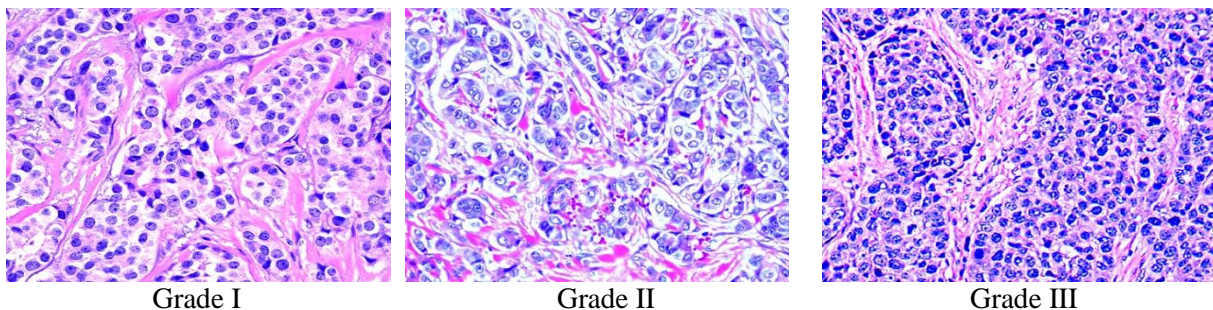
**GX** : ne peut être évalué

**G1** : faible note (score de 3 à 5)

**G2** : niveau intermédiaire (score 6-7)

**G3** : haut grade (score 8 - 9)

**Remarque** : Pour attribuer un grade histologique, évaluer et combiner des valeurs pour la formation de tubules (1 - 3), le pléomorphisme nucléaire (1 - 3) et le comptage mitotique (1 - 3) dans un score (Reisenbichler et Zynger ,2020)



**Figure 12** : Images microscopiques présentent les Grades de SBR (Roychowdhury, 2020)

## II.4.3 Quadrants du sein codage ICD

- C50.0 - mamelon
- C50.1 - partie centrale du sein
- C50.2 - quadrant intérieur supérieur (UIQ)
- C50.3 - quadrant intérieur inférieur (LIQ)
- C50.4 - quadrant extérieur supérieur (UOQ)
- C50.5 - quadrant extérieur inférieur (LOQ)
- C50.6 - queue axillaire
- C50.8 - lésion chevauchante du sein
- C50.9 - sein, non spécifié ailleurs (Reisenbichler et Zynger ,2020)

#### II.4.4 L'embolie vasculaire

Les cellules tumorales circulantes (CTC) sont considérées comme des précurseurs de métastases dans divers types de cancer, y compris le CS. Les CTC se trouvent dans le sang des patients cancéreux sous forme de CTC et de grappes de CTC (**Gkountela et al; 2019**). La présence d'amas de CTC dans le parenchyme mammaire et les lymphatiques, appelés embolies tumorales (**Arora et al; 2017 ; Crawford et al; 2017**)

La capacité CTC à former des amas a été liée à un potentiel métastatique accru (**Gkountela et al; 2019**). Une fois que l'amas s'est détaché de la masse tumorale, il doit pénétrer dans les vaisseaux sanguins pour une dissémination hématogène (**Amintas et al; 2020**). Les CTC se trouvent sous forme de cellules uniques ou d'amas multicellulaires, les amas ayant une capacité élevée à survivre dans la circulation sanguine et à initier de nouvelles lésions métastatiques sur des sites distants (**Aceto et Nicola, 2020**).

#### II.4.5 La biologie

La biologie contribue au diagnostic précoce et à la surveillance du CS avec plusieurs catégories de marqueurs tels que les marqueurs pronostiques (ER, PR, HER2), les marqueurs prolifératifs (Ki67) et les marqueurs tumoraux tels que CA 15-3 (**Tahari et al; 2017**).

##### II.4.5.1 Étude immunohistochimique

Les marqueurs immunohistochimiques ont traditionnellement guidé les décisions de traitement dans le CS.

Les tumeurs sont classées en fonction du modèle d'expression de quatre récepteurs: le récepteur aux œstrogènes (ER), le récepteur à la progestérone (PR), le récepteur HER2 « human epidermal growth factor receptor 2 » et Ki67 « L'anticorps polyclonal Rah » (un marqueur d'indice de prolifération) (**Gao et Swain ,2018**). Les marqueurs immunohistochimiques sont utilisés pour le diagnostic ou pour prédire les résultats (**Meng et al; 2019**).

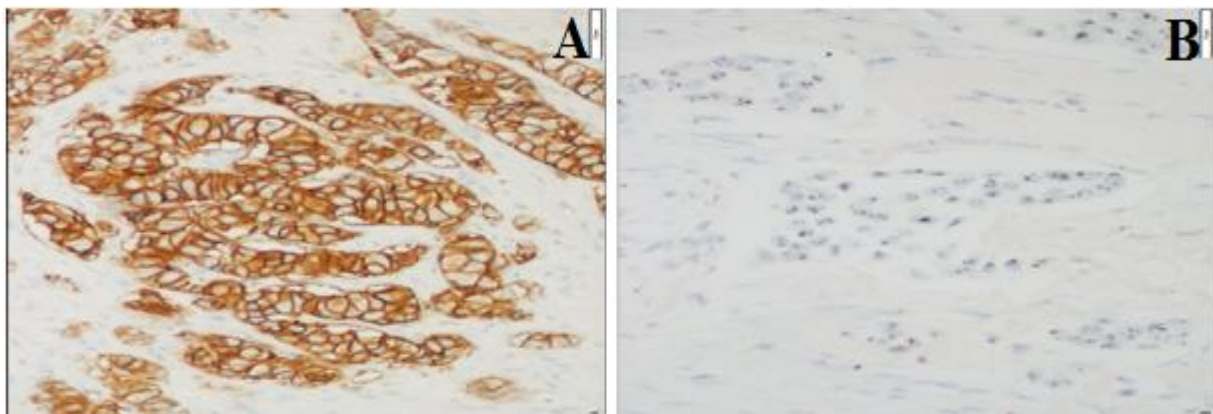
L'étude l'immunohistochimie a été la méthode préférée de coloration des récepteurs hormonaux (**Noordhoek et al; 2019**).

##### II.4.5.2 HER2 Surexpression / Amplification

La surexpression des protéines du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) et / ou l'amplification du gène HER2 se retrouvent dans environ 20% des CS invasifs (**Ahn et al;**

,2020). De plus, la dimérisation de HER2 avec EGFR induit l'activation des protéines kinases activées par les mitogènes (MAPK), des kinases c-Jun N-terminales (JNK) et des voies de signalisation du phosphoinositide phospholipase C (PLC $\gamma$ ) entraînant une augmentation de la prolifération cellulaire, de la migration et de la résistance à l'apoptose (**Parsons et Francavilla,2019**).

La surexpression de HER2 est un facteur pronostique défavorable associé à des tumeurs mammaires de phénotype agressif, à une faible survie et à un risque accru de récurrence de la maladie (**Ayoub et al; 2019**). La détermination du statut HER2 repose sur l'utilisation de l'immunohistochimie HER2 (IHC) pour un test de dépistage et l'hybridation in situ est utilisée comme test de confirmation pour les cas équivoques HER2 IHC (**Ahn et al;. ,2020**).



**Figure 13** : A. Microphotographie représentative d'un échantillon de CS classé avec un score de 3+ par immunohistochimie (400x). B. Microphotographie représentative d'un échantillon de CS classé comme positif par hybridation in situ (400x) (**Arias et al; 2017**).

#### **II.4.5.3 Récepteur aux œstrogènes**

Les récepteurs des œstrogènes (RE) sont exprimés dans 75% des CS. Les RE et leurs ligands œstrogènes jouent un rôle clé dans le développement et la progression du CS (**Radhi, 2016**).

Les RE ont longtemps été évalués pour leur rôle dans le contrôle de l'expression des gènes impliqués dans les processus cellulaires vitaux tels que la prolifération, l'apoptose et la différenciation. Étant donné les fonctions diverses et pléiotropes des RE, la dérégulation de leurs voies contribue à plusieurs maladies telles que le cancer hormono-dépendant du sein (**Pakdel, 2018**).

L'œstrogène est le principal stimulus mitogène du développement de la glande mammaire pendant la puberté, où la signalisation RE agit pour induire une expression abondante de PR.

Les preuves épidémiologiques et expérimentales ont impliqué les œstrogènes comme les facteurs de risque les plus importants dans l'étiologie du CS (**Tian et al; 2018**).

#### **II.4.5.4 Récepteur à la progestérone (PR)**

Le récepteur de la progestérone (PR), un membre de la famille des récepteurs nucléaires, est un gène régulé par les RE bien connu qui est exprimé dans plus des deux tiers des CS RE-positifs (RE +). La protéine du PR est généralement évaluée par immunohistochimie au moment du diagnostic des CS primitifs dans la plupart des systèmes de santé développés économiquement (**Lim et al; 2016**).

La signalisation PR est le principal moteur de la prolifération des cellules épithéliales mammaires à l'âge adulte (**Leehy et al; 2018**). Jusqu'à récemment, le rôle biologique du PR était moins bien défini et il était considéré comme un biomarqueur de la fonction RE (**Campbell et al; 2016**).

Récemment, une étude a montré que le statut des PR peut indiquer un mauvais pronostic chez les patientes atteintes d'un CS négatif pour le récepteur RE-positif et le facteur de croissance épidermique humain (HER2) (**Kurozumi et al; 2018**).

#### **II.4.5.5 Ki67**

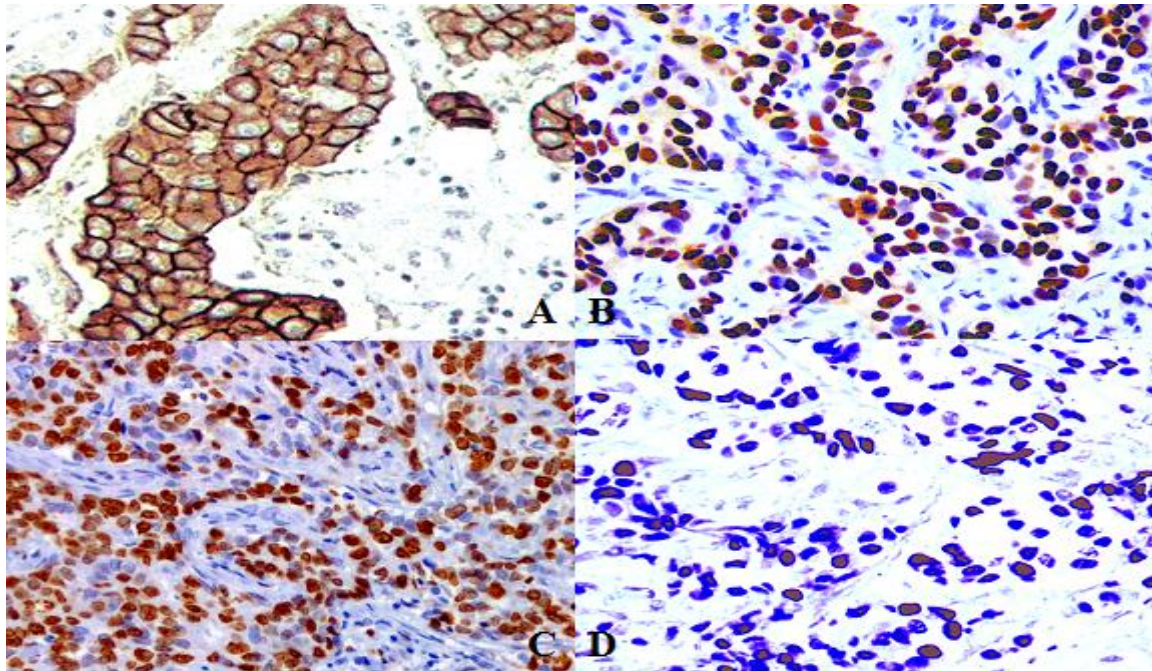
La protéine ki67 (pki67) est un marqueur de l'agressivité tumorale, et son expression s'est avérée utile dans l'évaluation pronostique et prédictive de plusieurs types de tumeurs (**Barricelli et al; 2019**).

La prolifération cellulaire est souvent quantifiée par Ki67; une protéine nucléaire qui est exprimée exclusivement pendant toutes les phases du cycle cellulaire saufs G0 (**Koopman et al; 2018; Niazi et al; 2018**). Ki67 est largement utilisé en pathologie pour évaluer la prolifération cellulaire dans plusieurs néoplasmes différents. Dans le CS, Ki67 s'est révélé prometteur comme marqueur pronostique indépendant et comme marqueur prédictif de la réactivité ou de la résistance à la chimiothérapie ou à la thérapie endocrinienne (**Niazi et al; 2018**).

Pour quantifier numériquement la présence de pki67 dans les zones de tissus cancéreux, les pathologistes analysent généralement les images histochemiques pour compter le nombre de noyaux tumoraux marqués pour pki67. Cela permet d'estimer l'indice ki67, c'est-à-dire le

pourcentage de noyaux tumoraux positifs pour pki67 sur tous les noyaux tumoraux (**Barricelli et al; 2019**).

Plusieurs études ont révélé qu'un indice de ki67 élevé est associé à un taux de rechute plus élevé et à une survie au CS pire. De plus, le ki67 peut servir de marqueur utile pour adapter le schéma thérapeutique car la réponse à la chimiothérapie peut être altérée par l'activité proliférative des cellules cancéreuses (**Hashmi et al; 2019**)



**Figure 14** : Images microscopiques. **A** : expression de HER2 dans le CS. **B** : expression d'œstrogène (RE) dans le CS. **C** : expression de la progestérone (PR) dans le CS. **D** : expression de Ki67 dans le CS. (**Roychowdhury, 2020**)

#### **II.4.5.6 L'antigène 15-3 (CA15-3)**

L'antigène 15-3 du carcinome (CA15-3) est largement utilisé pour surveiller le pronostic des patients après le traitement (**Jiang et al; 2017**). Une augmentation persistante de la concentration circulante de ce marqueur peut suggérer une réponse inadéquate au traitement du cancer chez les patients atteints de CS métastatique (**Terävä et al; 2019**).

Cependant, le CA 15-3 peut également être élevé dans d'autres types de cancers et dans quelques affections non cancéreuses, notamment l'hépatite et les affections bénignes du sein (**Akram et al; 2017**).

## II.5 Traitement

La chirurgie, la radiothérapie et la thérapie systémique, y compris la chimiothérapie et la thérapie endocrinienne, sont les méthodes de traitement les plus courantes pour les patientes atteintes d'un CS (**Papanastasiou et al.**, 2019).

### II.5.1 La chirurgie

La chirurgie est connue comme la procédure de choix pour la prise en charge du CS depuis 1700 ans avant Jésus-Christ (**Akbari et al.** 2020).

#### II.5.1.1 Mastectomie

Dans les années 1900, William S Halsted a introduit une nouvelle technique chirurgicale, connue sous le nom de mastectomie radicale, après avoir mené un essai clinique non randomisé mais contrôlé qui a démontré une amélioration du contrôle locorégional de la maladie (**Akbari et al.**, 2020).

Avec la publication de l'essai B-06 du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), qui a montré une survie sans maladie équivalente, une survie sans maladie à distance et une survie globale chez les femmes subissant une mastectomie partielle avec irradiation par rapport à une mastectomie radicale (**Jordan et al.** 2020). La mastectomie plutôt que la tumorectomie est recommandée pour réduire les risques d'un deuxième CS primaire et éviter la radiothérapie lorsque cela est possible (**Schon et Tischkowitz**, 2018).

Elle reste l'une des interventions chirurgicales les plus radicales pour les femmes, ayant de grandes conséquences sur la qualité de vie, qui peuvent être améliorées en réalisant une reconstruction mammaire immédiate ou retardée (**Avino et al.** 2020).

#### II.5.1.2 Chirurgie conservatrice

La chirurgie conservatrice du sein (BCT) est devenue la norme de soins pour les patients atteints de tumeurs de moins de 4 cm. Ces résultats ont été confirmés dans plusieurs études, y compris un suivi de 20 ans de l'essai NSABP B-06 (**Jordan et al.** 2020). Les tumeurs plus petites sont plus susceptibles d'être réséquées par tumorectomie (**løberg et al.** 2015)

BCT est le traitement de choix pour les maladies très précoces et pour les tumeurs positives aux récepteurs aux œstrogènes; elle est généralement suivie d'une radiothérapie locale (**Derek et al; 2018**).

Les avantages identifiés de la thérapie de conservation du sein comprennent :

- une réduction du temps opératoire.
- Diminution du fardeau psychologique par rapport à la mastectomie.
- Amélioration des résultats esthétiques et effets secondaires limités (**Jordan et al; 2020**).

## II.5.2 La chimiothérapie

La chimiothérapie a été le pilier historique du traitement des patientes atteintes d'un CS (**Jennifer et al;. 2018**).

### II.5.2.1 Chimiothérapie néo-adjuvant

La chimiothérapie néo-adjuvant (NCT) est une option thérapeutique de plus en plus utilisée dans la stratégie de prise en charge des CS, avec des indications aujourd'hui élargies à des tumeurs de stade plus précoce (**Maran-Gonzalez et al; 2019**).

NCT a été établie comme traitement standard pour les patientes atteintes non seulement d'un CS localement avancé mais également d'un CS opérable. Les objectifs du NCT pour les CS opérables sont de réduire les tumeurs, de rendre les tumeurs inopérables opérables, de rendre les tumeurs susceptibles de subir une chirurgie conservatrice du sein (**Tao et al;. ,2017**), d'atteindre des taux comparables de survie sans maladie et de survie globale par rapport à un traitement adjuvant (**Jordan et al;. ,2020**)

### II.5.2.2 Chimiothérapie adjuvant

La chimiothérapie adjuvant (CT) est recommandée comme traitement pour les femmes présentant un risque élevé de récurrence d'un CS précoce. Les femmes plus âgées sont moins susceptibles de recevoir une chimiothérapie que les femmes plus jeunes (**Ward et al; 2019**).

## II.5.3 La radiothérapie

La radiothérapie (RT) est une méthode thérapeutique efficace pour prévenir la récurrence du CS après la chirurgie (**Shahrokh et al; 2019**).

Il a été confirmé que la RT adjuvant postopératoire améliore les taux de récurrence locale et réduit le nombre de décès liés au CS chez les patientes atteintes d'un CS ganglionnaire négatif et ganglionnaire positif après une chirurgie conservatrice du sein (**Chen et al; 2018**).

## II.5.4 Thérapie endocrinienne

### II.5.4.1 Thérapie endocrinienne néo-adjuvant

Les études cliniques et la pratique de routine, la thérapie endocrinienne néo-adjuvant est considérée comme une option thérapeutique valable pour les patientes ménopausées atteintes d'un CS positif aux récepteurs aux œstrogènes (ER) (**Kurozumi et al; 2018**).

### II.5.4.2 Thérapie endocrinienne adjuvant

La thérapie endocrinienne adjuvant est très efficace et appropriée pour toutes les patientes atteintes d'un CS présentant des tumeurs positives aux récepteurs hormonaux, avant et après la ménopause. C'est une pilule orale quotidienne pendant de nombreuses années, après le traitement primaire. Bien que ce médicament peut considérablement améliorer la survie sans maladie et réduire les taux de récurrence et de décès avec des effets secondaires minimes (**Zhi et al; 2019; Lesur et al; ,2019**)

- Le seul traitement hormonal adjuvant actif en pré- et post-ménopause est le tamoxifène (**Drăgănescu et Carmocan ,2017**). Le tamoxifène est un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes qui inhibe la liaison des œstrogènes aux récepteurs des œstrogènes dans les tissus mammaires (**Jolly et al; ,2016**).La durée du traitement adjuvant influe sur la survie sans maladie, le risque d'apparition d'un CS controlatéral et la survie globale. (**Drăgănescu et Carmocan ,2017**)
- Les inhibiteurs de l'aromatase(IA): Anastrozol, Letrozol, Exemestan ne sont utilisés que dans la postménopause (**Drăgănescu et Carmocan ,2017**). IA suppriment les taux plasmatiques d'œstrogènes en inhibant l'aromatase, l'enzyme qui convertit les androgènes périphériques en œstrogènes (**Jolly et al; ,2016**)
- Le fulvestrant est un régulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes (SERD) qui, en bloquant la prolifération des cellules cancéreuses du sein, est un traitement endocrinien efficace pour les femmes atteintes d'un CS avancé hormono-sensibl (**Lee et al; 2017**).Le

fulvestrant est utilisé dans les maladies récurrentes après ou pendant le traitement par le tamoxifène (**Drăgănescu et Carmocan ,2017**)

- Les analogues de la LHRH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone) sont utilisés chez les patientes préménopausées en adjuvant et parfois en cas de récurrences. (**Drăgănescu et Carmocan ,2017**). Le rôle des analogues de la LHRH est en fait bien reconnu comme contribuant à l'amélioration du traitement médical des femmes préménopausées atteintes d'un CS précoce (**Venturelli et al; 2018**).

Environ 50% des néoplasmes mammaires hormono-dépendants, deviennent résistants à l'hormonothérapie (**Drăgănescu et Carmocan ,2017**)

Chez les jeunes femmes traitées pour un CS, ces traitements incluent le tamoxifène, les anti-aromatases et les analogues de la LH-RH, avec encore plus d'effets secondaires lorsque ces traitements sont combinés, en particulier pour les patientes plus jeunes atteintes d'une maladie plus agressive (**Saghtchian et Lesur, 2019**)

## II.5.5 Thérapies ciblées

La définition de «thérapie ciblée» comprend les traitements qui utilisent des substances capables d'identifier et de cibler des sous-types spécifiques de cellules cancéreuses, dans le but de minimiser les dommages aux cellules normales. Certaines thérapies ciblées bloquent l'action de certaines enzymes, protéines ou autres molécules impliquées dans les voies de croissance et de propagation tumorales. D'autres types de thérapies ciblées améliorent la réponse du système immunitaire contre les cellules cancéreuses ou tuent les cellules cancéreuses par la libération de substances toxiques (**Toss et al;. ,2017**)

### II.5.5.1 Agents anti-HER

Au cours des années suivantes, plusieurs stratégies thérapeutiques pour le traitement de CS HER2 positif ont été développées:

- 1) Anticorps monoclonaux humanisés recombinants (trastuzumab et pertuzumab) (**Toss et al;. ,2017**) : le trastuzumab, une immunoglobuline ou un anticorps monoclonale qui cible le domaine extracellulaire de HER2, améliore la survie globale des patients avec début de CS (**Dent et al; 2019 ; De Santis ,2020**). Le pertuzumab est un anticorps monoclonal humanisé

recombinant qui se lie à un épitope HER2 différent du trastuzumab, est connu comme un inhibiteur de l'hétérodimérisation des récepteurs HER (Yao et Fu, 2018).

- 2) Conjugués anticorps-médicament (TDM1): il conjugue l'efficacité du trastuzumab (Toss *et al.*, 2017) : T-DM1 est un conjugué de médicament à anticorps dirigé HER2-positif qui incorpore les propriétés anti-tumorales ciblées HER2 du trastuzumab (Yao et Fu, 2018).
- 3) Inhibiteurs des récepteurs de la tyrosine kinase (RTKI) (lapatinib) (Toss *et al.*, 2017)

#### *II.5.5.2 Immunothérapie du cancer du sein HER2-positif*

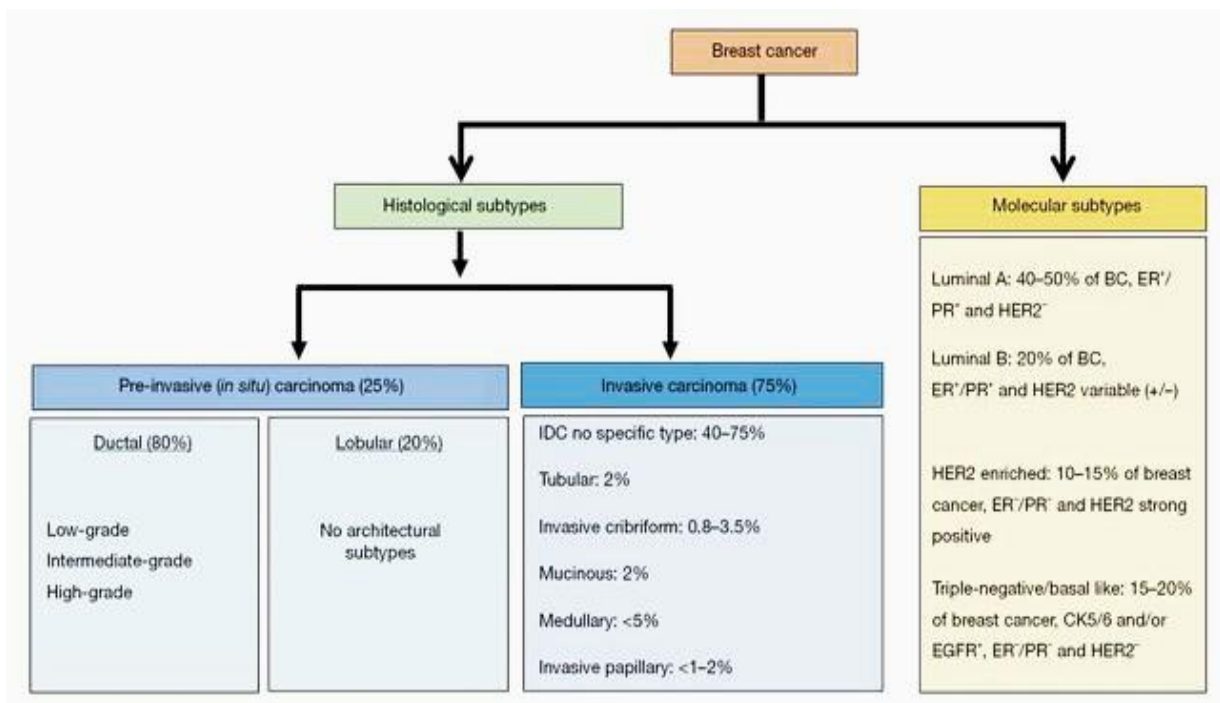
L'immunothérapie contre le cancer a considérablement évolué grâce à une meilleure compréhension du microenvironnement immunitaire et de l'immuno-surveillance (Ayoub *et al.*, 2019)

Le but de l'immunothérapie contre le cancer est de restaurer la capacité du système immunitaire à détecter et éliminer les cellules cancéreuses en surmontant les mécanismes par lesquels les tumeurs échappent à la réponse immunitaire (Ayoub *et al.*, 2019). Les antagonistes des récepteurs inhibiteurs pourraient conduire à une amplification de la réponse des lymphocytes T spécifiques de l'antigène contre les cellules tumorales (Toss *et al.*, 2017).

## II.6 Caractéristique anatomopathologique

### II.6.1 Sous-types histologiques

Compte tenu de ce degré élevé de diversité, les tumeurs du sein sont classées en divers sous-types histologiques et moléculaires pour leur gestion clinique efficace (fig.15) (Deshmukh *et al*; 2019).



**Figure 15 :** Classification histologique et moléculaire du CS (Deshmukh *et al*; 2019).

#### II.6.1.1 Carcinome mammaire in situ

Le terme de carcinome mammaire in situ a été inventé il y a longtemps pour décrire des lésions composées de cellules épithéliales anormales qui sont complètement confinées dans les lobules et / ou les canaux mammaires mais qui ressemblent beaucoup aux cellules de carcinome invasif lorsqu'elles sont vues au microscope (Ward *et al*; 2015).

##### II.6.1.1.1 Carcinome canalaire in situ (CCIS)

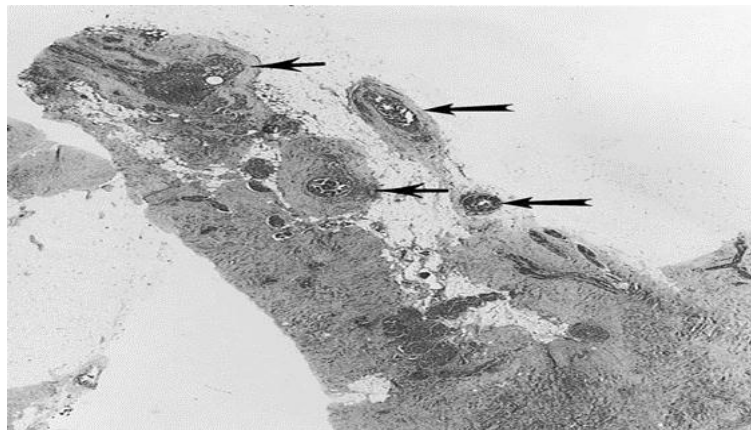
Le carcinome canalaire in situ (CCIS) est une forme non invasive de CS. Son incidence augmente en raison de l'utilisation généralisée du dépistage mammographique. Il présente plusieurs défis de diagnostic et de gestion en partie en raison de son comportement relativement indolent (Badve et Gökmen-Polar, 2019).

Le CCIS du sein est une lésion pathologique composée de cellules épithéliales anormales (cellules malignes présumées) qui sont entièrement confinées dans les canaux mammaires, entourées d'une couche de cellules myoépithéliales et d'une structure de membrane basale intactes (Coleman, 2019). CCIS apparaît lorsque des cellules atypiques se développent à l'intérieur des canaux lactifères, mais ne se sont pas étendues à proximité immédiate des tissus ou à l'extérieur (Akram *et al*; 2017). Il est la forme la plus courante de CS à un stade précoce et est souvent détecté lors d'une mammographie de routine (Casasent *et al*; 2018).

Il existe des preuves que tous les sous-types de CS évoluent à partir d'un stade précurseur de carcinome canalaire non invasif (CCIS), le CCIS représente désormais environ 20% des diagnostics de CS (Mohammed *et al*; 2020).

Bien que le CCIS puisse se présenter comme une masse palpable, il est le plus souvent détecté par l'apparition de microcalcifications lors d'une mammographie (Ward *et al*; 2015).

Dans les CCIS sans micrométastase, la chirurgie et le traitement adjuvant postopératoire améliorent considérablement le contrôle local (Kanbayashi et Iwata, 2017).



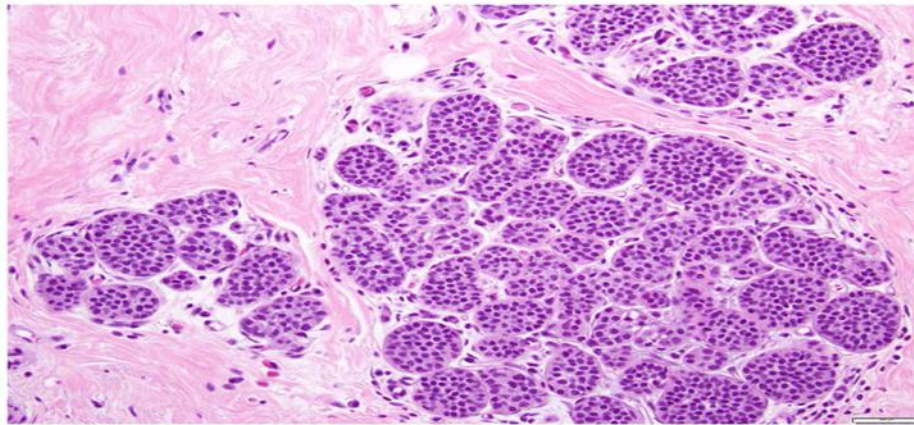
**Figure 16** : Carcinome invasif occulte et CCIS (flèches) (Roychowdhury ,2020).

### II.6.1.1.2 Carcinome lobulaire in situ (LCIS)

Le carcinome lobulaire in situ (LCIS), également connu sous le nom de néoplasie lobulaire, est principalement considéré comme un indicateur d'un risque accru de CS. LCIS se réfère à une population monomorphe de cellules dysplasiques remplissant et distendant les unités lobulaires du canal terminal (Ward *et al*; 2015).

Ce type de CS se développe en lobules mammaires. Le LCIS est généralement identifié comme un CS non invasif (Akram *et al*; 2017)

Le LCIS est une prolifération centrée dans les unités lobulaires canalaire terminales, et se compose de cellules néoplasiques qui remplissent et développent la plupart (> 50%) des acini (Wen et Brogi, 2018).



**Figure 17** : Carcinome lobulaire in situ, type classique. Les acini sont dilatés par des cellules dysshesives monomorphes, régulièrement espacées avec une atypie nucléaire de bas grade. Grossissement 200x (Wen et Brogi, 2018).

### **II.6.1.2 Cancer du sein invasif**

Les sous-types histologiques de carcinome invasif sont désignés par leur architecture, leur sécrétion (mucineuse / colloïde) ou leur forme structurelle (médullaire, tubulaire, papillaire) (Mueller *et al*; 2018). Le carcinome invasif existe lorsque des cellules anormales situées à l'intérieur des lobules ou des canaux lactifères se divisent à proximité immédiate du tissu mammaire (Akram *et al*; 2017).

Les cellules cancéreuses peuvent traverser le sein vers différentes parties du corps via le système immunitaire ou la circulation systémique. Le CS invasif qui s'étend à différents organes du corps est également reconnu comme CS métastatique. Les organes les plus communs vers lesquels ces cellules se propagent sont le cerveau, les os, les poumons et le foie (Akram *et al*; 2017).

### **II.6.1.2.1 Carcinome canalaire invasif (CCI)**

Le carcinome canalaire invasif (CCI) est le type de CS le plus courant (**Zaho et al; 2019**). Il est également reconnu comme carcinome canalaire infiltrant (**Akram et al; 2017**).

CCI se développe dans les canaux lactifères et se propage au tissu adipeux du sein à l'extérieur du canal, est le plus fréquent et représente environ 70 à 80% de toutes les lésions invasives (**Deshmukh et al; 2019**).

Le CCI est classée en grades tumoraux (bien, modérément ou mal différenciés) en fonction de l'indice mitotique, de la formation des tubules et des polymorphismes nucléaires, ce qui facilite encore le pronostic (**Mueller et al; 2018**).

### **II.6.1.2.2 Carcinome lobulaire invasif (ILC)**

Le carcinome lobulaire invasif (ILC) est le deuxième sous-type le plus courant de CS après le CCI, représentant environ 10 à 15% de tous les cas (**Tasdemir et al; 2018 ; Ciriello et al; 2015**).

L'ILC est également reconnu comme carcinome lobulaire infiltrant. L'ILC trouve son origine dans les glandes de lait (lobules) du sein (**Akram et al; 2017**) et caractérisé par la perte de jonctions adhérentes médiées par la E-cadhérine (**Tasdemir et al; 2018**).

La plupart des CS lobulaires sont des récepteurs à croissance lente et de bas grade et expriment l'œstrogène ainsi que la progestérone (**An et al; 2018**).

### **II.6.1.2.3 Carcinome médullaire (MCB)**

Le carcinome médullaire du sein (MCB) est un type histologique rare de CS invasif, représentant 3 à 5% de tous les CS (**Dai et al; 2020**).

La plupart des MBC appartiennent au sous-groupe immunohistochimique (IHC) du CS triple négatif (TNBC), et au niveau transcriptomique, les MBC présentent généralement des caractéristiques génétiques de type basal (**Romero et al; 2018**).

Histologiquement, les tumeurs MBC sont constituées de grandes cellules tumorales et une infiltration lymphocytaire dense du stroma tumoral (**Zangouri et al; 2018 ; Dai et al; 2020**). Il se caractérise par un jeune âge, une grande taille de tumeur et un grade nucléaire élevé (**Zangouri et al; 2018**).

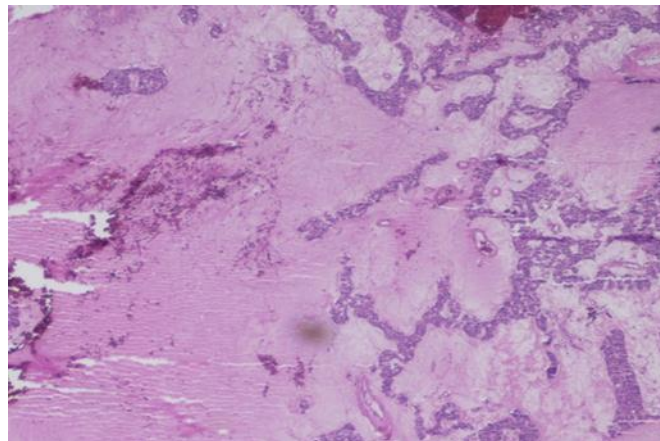
Les patientes atteintes de MBC sont généralement plus jeunes que les patientes atteintes d'autres types de CS et ont un meilleur taux de survie (Aksoy *et al*; 2017)

#### II.6.1.2.4 Carcinome mucineux

Le carcinome mucineux du sein représente 1% à 4% de tous les CS (Tsoukalas *et al*; 2018). L'histoire naturelle du carcinome mucineux du sein n'est pas bien connue. Elle se caractérise par un rapport mucine / épithélium élevé.

Le carcinome mucineux a un pronostic favorable par rapport aux autres types de CS et il a tendance à survenir chez les patientes plus âgées (Alothman *et al*; 2018). Les femmes atteintes d'un carcinome mucineux ont généralement une meilleure prédiction que les femmes atteintes d'autres types généraux de carcinome invasif (Akram *et al*; 2017)

Le CS mucineux prévaut chez les femmes ménopausées avec un âge médian de 70 ans. Le carcinome mucineux pur est rarement rencontré chez les jeunes patients de moins de 35 ans (1%) (Limaiem et Ahmad, 2019).



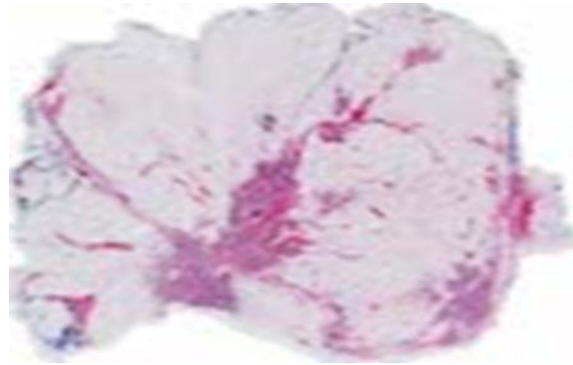
**Figure 18** : Carcinome mammaire mucineux. Des amas de cellules tumorales se trouvent dans des flaques de mucine, sans réaction fibreuse apparente (Alohman *et al*; 2018).

#### II.6.1.2.5 Carcinome tubulaire

Le carcinome tubulaire du sein est un carcinome invasif rare et bien différencié (Chen *et al*; 2018). Il représente 2 à 6% de toutes les tumeurs malignes du sein (Roychowdhury, 2020).

Les caractéristiques clinicopathologiques du carcinome mammaire tubulaire comprennent une petite taille de tumeur, la négativité des ganglions, un faible grade tumoral et une maladie positive des récepteurs hormonaux (Chen *et al*; 2018). Le carcinome tubulaire du sein est

caractérisé histologiquement par des cellules de carcinome bien différenciées qui forment de petites structures glandulaires ou des tubules bien formés qui ressemblent à des ductules dans le tissu mammaire non néoplasique. L'incidence de la détection et du diagnostic de carcinome tubulaire du sein a augmenté à l'ère des programmes de dépistage du CS (**Chen et al; 2019**).



**Figure 19** : Carcinome tubulaire du sein (**Roychowdhury, 2020**)

#### **II.6.1.2.6 Carcinome tubulo lobulaire**

Le carcinome tubulo-lobulaire est une variante rare du carcinome invasif du sein, présentant les caractéristiques de la composante tubulaire et lobulaire. Il représente environ 1% des carcinomes mammaires (**Priva et al; 2017**).

#### **II.6.1.2.7 Cancer du sein inflammatoire (CIB)**

Le CS inflammatoire (CIB) est diagnostiqué cliniquement par des changements caractéristiques du sein, qui incluent la «peau d'orange», l'érythème, l'œdème, l'enflure et la douleur (**Joglekar-Javadekar et al; 2017**) avec des fossettes et / ou de larges crêtes en raison de cellules cancéreuses bloquant les vaisseaux lymphatiques ou les canaux de la peau sur le sein (**Akram et al; 2017**).

CIB est une maladie rare et agressive qui représente environ 2 à 4% de tous les CS (**Lim et al; 2018**). Malgré sa faible incidence, l'IBC contribue 7% à 10% de la mortalité causée par le CS (**Fouad et al; 2017 ; Menta et al; 2018**).

#### **II.6.1.2.8 Maladie de Paget (MPD)**

La maladie de Paget mammaire (MPD) est une manifestation rare observée dans 1 à 4% des cas de CS. MPD surexprime les marqueurs associés au comportement tumoral agressif et est connue pour avoir une expression plus élevée de HER2 (**Arafah et al; 2019**). La plupart des

maladies mammaires de Paget (MPD) sont associées à un CS sous-jacent in situ ou invasif (Chen *et al.*; 2019).

### II.6.2 Classification moléculaire

La découverte de différents sous-types intrinsèques du CS a fait progresser sa compréhension, avec des tests basés sur les gènes permettant de mieux comprendre le comportement tumoral et la réponse au traitement (Jennifer *et al.*; 2018). Ces sous-types varient dans l'expression et le phénotype du gène tumoral et sont le plus souvent regroupés en quatre sous-types principaux: luminal A, luminal B, HER2 surexprimant et triple négatif (TNBC) (ou basal) (Mollie *et al.*; 2015).

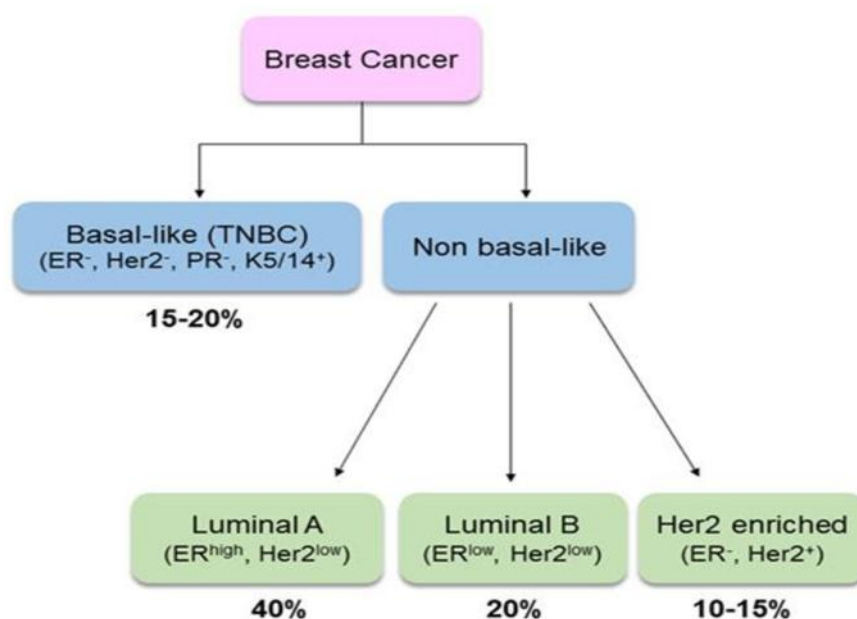


Figure 20 : Sous-types de CS et prévalence relative. TNBC: CS triple négatif (De Cicco *et al.*; 2019).

#### II.6.2.1 Luminal A

Le sous-type luminal A est le sous-type le plus fréquent et représente 62 à 67% des cas invasifs (Ma *et al.*; 2017).

Lors de la Conférence internationale du CS de St Gallen 2013, le sous-type luminal A a été défini avec les paramètres suivants: récepteur des œstrogènes (ER) > 1%, récepteur de la progestérone (PR) ≥ 20%, récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) négatif et Ki-67 < 14% (Taskaynatan *et al.*; 2018). La plupart des tumeurs lumineales A sont classées à faible risque génomique (Ades *et al.*; 2014).

Ils sont de bon pronostic, de bas grade, et présentent une bonne réponse à l'hormonothérapie **(Bataille et al; 2017)**.

### **II.6.2.2 Luminale B**

Le sous-type luminal B est un sous-type estrogéno-dépendant, mais dans une moindre mesure, et correspond à un groupe de tumeurs plus agressives avec un taux de prolifération plus élevé **(Hamdan et al; 2018)**.

Luminal B représentait près de 40% de tous les CS. Il est défini par un comportement clinique agressif et a un pronostic similaire à celui des cancers non luminaux (y compris les sous-types enrichis en HER2 et de type base) **(Li et al;. ,2016)**

Luminal B ont une activité mitotique et un grade plus élevé, et peuvent être HER-2 positives, leur conférant un pronostic moins favorable **(Bataille et al; 2017)**.

Les tumeurs lumineales B présentent une faible expression des gènes liés à l'ER, une expression variable des gènes liés à HER2neu et une expression élevée des gènes liés à la prolifération **(Hashmi et al; 2018)**. Il est souvent classés à haut risque génomique **(Ades et al; 2014)** avec un pronostic pire **(Holli-Helenius et al; 2018)**.

### **II.6.2.3 Triple négatif TNBC**

Le CS triple négatif (TNBC) représente 15-20% de tous les CS et se caractérise par un comportement très agressif **(Gerratana et al;. ,2018 ; de Nonneville et al; 2019)**. Les tumeurs TNBC (canales) sont définies comme ER, PR et HER2 négatives **(Prat et al;. 2015)**. Il est disproportionnellement plus fréquent chez les femmes plus jeunes ou préménopausées, en particulier les jeunes femmes afro-américaines **(Ma et al; 2017)**.

La norme de soins pour de nombreux patients atteints de TNBC est la (NAC), qui comprend une combinaison de taxanes (inhibiteurs mitotiques) et d'anthracyclines **(Kim et al;. ,2018)**. La chimiothérapie cytostatique conventionnelle reste la seule option thérapeutique pour TNBC **(Gandhi et Das ,2019)**.

### **II.6.2.4 HER2+**

Environ 15% de tous les cas de CS appartiennent au sous-type HER2 positif défini par la surexpression de la protéine HER2 et / ou l'amplification du gène HER2 **(Rinnerthaler et al; 2019)**.

Le CS HER2-positif était initialement associé à une survie raccourcie, à un risque accru de récurrence de la maladie et de métastases et à un mauvais pronostic. Cependant, le développement des thérapies ciblées anti-HER2 au cours des 20 dernières années a changé les perspectives de ces patientes (**Manso et al; 2018 ; Dent et al; 2019**).

Les CS (HER2 +) ont un comportement clinique agressif bien que la chimiothérapie adjuvante améliore considérablement les résultats (**Rimawi et al; 2018**). Les thérapies qui ciblent spécifiquement HER2, telles que trastuzumab, sont également très efficaces. Les thérapies ciblées HER2 ont considérablement amélioré les résultats thérapeutiques pour les patientes atteintes d'un CS HER2 positif (**Asif et al; 2016**)

### II.6.3 Métastase

Le CS présente un schéma métastatique distinct impliquant généralement les os, le foie, les poumons et le cerveau (**Liting et al; 2018**).

La métastase est un processus en plusieurs étapes composé de l'évasion des cellules cancéreuses de la tumeur primaire, de la survie en circulation et de la formation de colonies sur le site distant (**Karagiannis et al; 2018**). Malgré la chimiothérapie systémique, les anticorps et l'hormonothérapie, environ 30% de ces femmes souffriront d'une récurrence du cancer. Elle représente une maladie potentiellement mortelle avec une durée de survie médiane de 18 à 24 mois qui ne peut souvent être traitée que de manière palliative (**Schunkert et al; 2018**).

# CHAPITRE III

## Etude épidémiologique

- ❖ Patients et Méthodes
- ❖ Résultat et Interprétation
- ❖ Discussion
- ❖ Conclusion

### **III.1 Patients et Méthodes**

#### **III.1.1 Objectifs de l'étude :**

L'objectif de cette étude est de dégager les aspects épidémiologiques, cliniques, moléculaires, histologiques et thérapeutiques des CS chez les femmes jeunes, à travers une étude comparative d'une série de 18 patientes âgées de 35 ans ou moins et un second groupe de 195 patientes, âgées de plus de 35 ans.

#### **III.1.2 Présentation de l'étude**

Il s'agit d'une étude descriptive du CS réalisée au service d'oncologie médicale du centre anti-cancer (CAC) de Sidi Bel Abbes de janvier 2019 à décembre 2019. L'étude concernait 213 patientes dont l'âge varie entre 27 et 84 ans atteintes de CS infiltrant. La population a été divisée en deux groupes en fonction de l'âge :  $\leq 35$  ans et  $> 35$  ans.

#### **III.1.3 Données recueillies au sein de la population étudiée :**

##### ***III.1.3.1 Données relatives aux patientes***

Age d'apparition du cancer ;

L'origine géographique (SBA, environ de SBA et autre wilaya) ;

Situation familiale (célibataire, divorcé, marié ou veuve) ;

Date des premières règles ;

Parité ;

Allaitement ;

Contraception ;

Les antécédents médicaux, chirurgicaux et familiaux.

##### ***III.1.3.2 Les données au diagnostic ;***

Localisation de la tumeur ;

Les signes cliniques (Nodule, douleur, rougeur ou inflammation).

La circonstance du diagnostic (autopalpation).

##### ***III.1.3.3 Les données anatomopathologiques :***

Classification TNM ;

Stade tumoral;

Emboles vasculaires ;

Le grade SBR (Scarff-Bloom-Richardson)

Classification histologique.

#### ***III.1.3.4. Les données moléculaires :***

L'expression des récepteurs hormonaux RH;

La surexpression de l'oncogène HER2;

L'expression du marqueur de prolifération Ki67 ;

Le marqueur tumoral 15-3 (CA15-3).

#### ***III.1.3.5 Les données relatives au traitement :***

Traitement chirurgical (mastectomie ou tumorectomie) ;

Chimiothérapie ;

Radiothérapie ;

Hormonothérapie ;

Thérapie ciblée.

#### **III.1.4 Définition des sous-types moléculaires :**

Luminale A : ER+.PR+/- .HER2- ;

Luminale B : ER+.PR+/- .HER2+ ;

HER2+ : ER-.PR-.HER2+ ;

Triple négatif (TNBC) : ER-.PR-.HER2-.

#### **III.1.5. Analyses statistiques :**

Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant le logiciel **SPSS** (Statistical Package for the Social Sciences) version.

## III.2 Résultats et Discussion

### III.2.1 Caractéristique histologique, clinique et moléculaire des cancers du sein chez la femme jeune de 35 ans ou moins.

#### III.2.1.1 Fréquence :

Durant la période étudiée allant du 08/01/2019 au 27/11/2019, 213 cas de CS ont été admis au service d'oncologie médicale du centre anti cancer (CAC) de Sidi Bel Abbes. L'étude concernait 213 patientes dont l'âge varie entre 27 et 84 ans atteintes de carcinome mammaire infiltrant. Parmi ces patientes, 18 étaient âgées de 35 ans et moins, soit un taux de 8,45 % du nombre global des patientes atteintes de CS en cette période, 195 étaient âgées de plus de 35 ans, soit une fréquence de 91,54%.

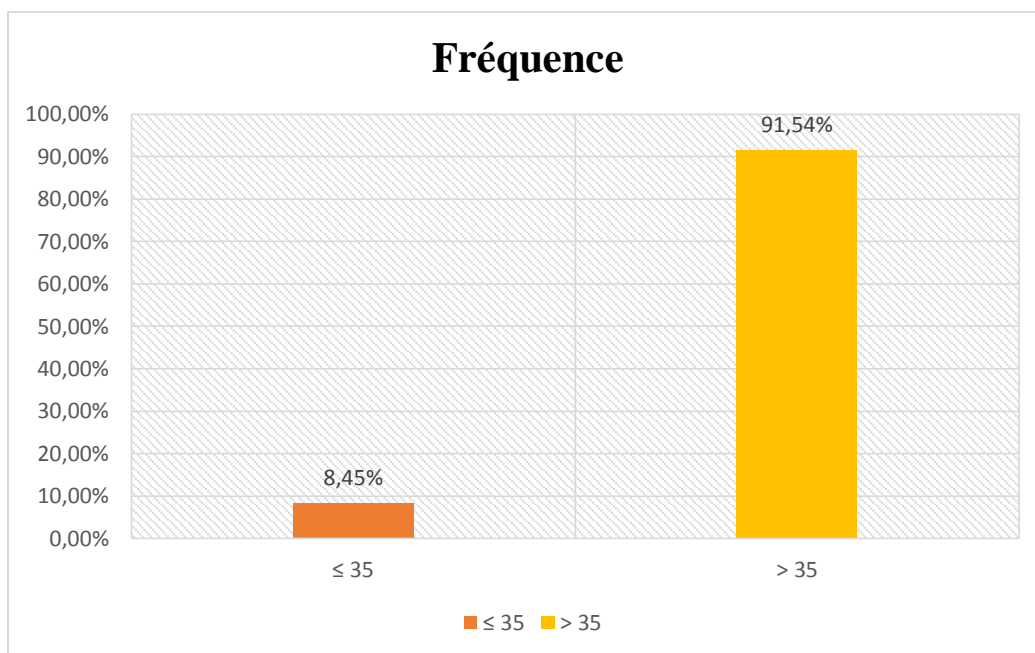
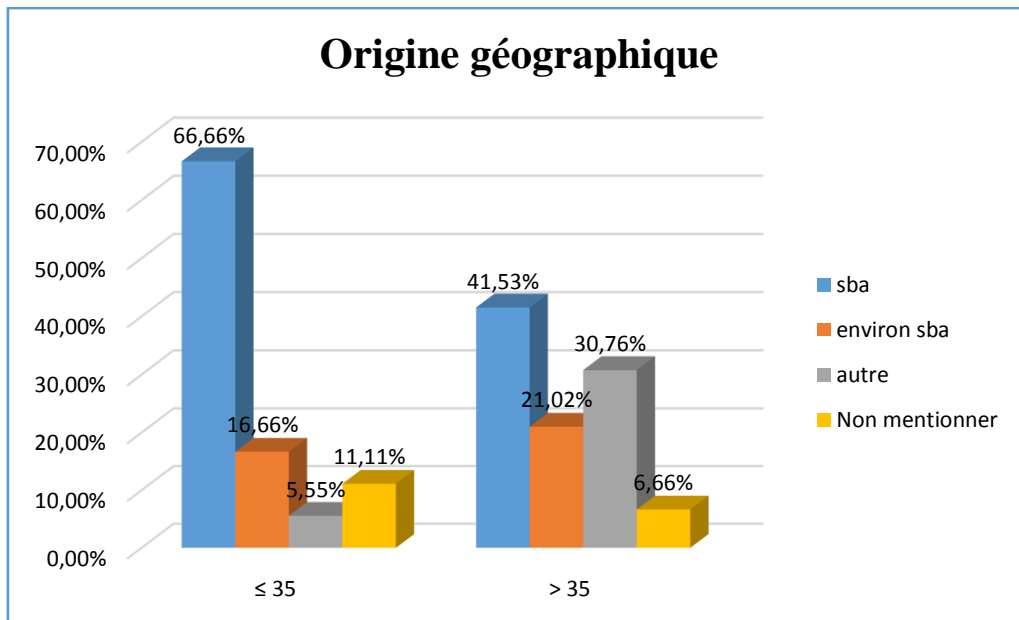


Figure 21 : Répartition des patientes en fonction de l'âge.

#### III.2.1.2 L'origine géographique

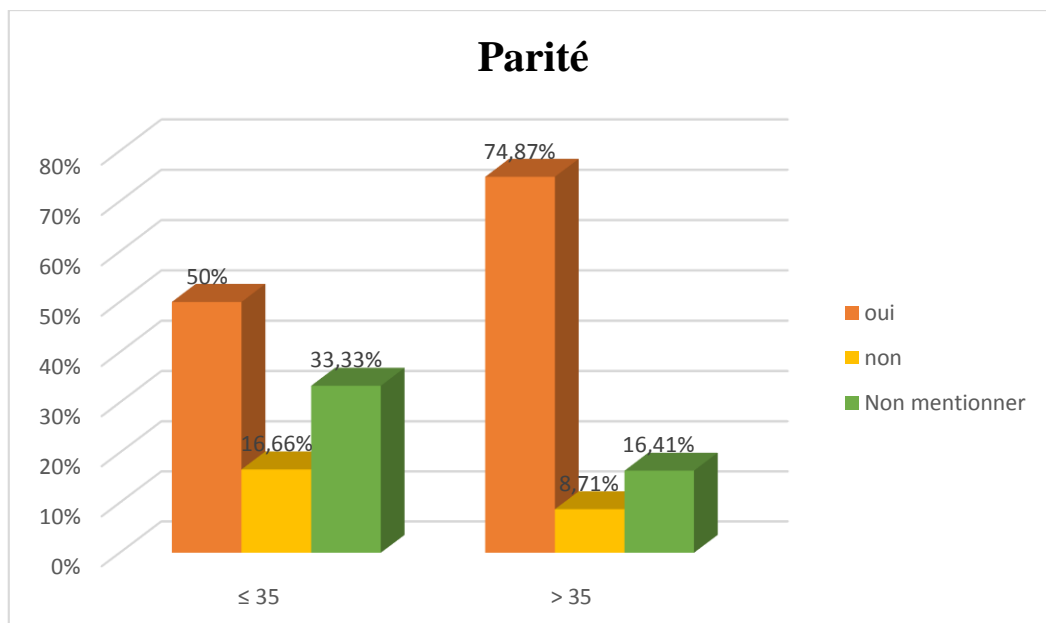
Les patientes sont originaires de différentes villes et régions, avec une prédominance de la ville Sidi Bel Abbes estimée à 66,66% des femmes jeunes de 35 ans et moins et 41,53% des femmes âgées plus de 35 ans.



**Figure 22** : Répartition des patientes selon l'origine géographique.

### III.2.1.3 Parité

On note 50% des femmes jeunes de 35 ans et moins et 74,87% des femmes âgées plus de 35 ans ont des enfants.



**Figure 23** : Répartition des patientes en fonction de la parité.

### III.2.1.4 Ménarche

Les résultats illustrés dans le graphe présentent les fréquences des patientes en fonction de l'âge à la ménarche. La fréquence du CS chez les femmes ayant eu une ménarche située entre 13 et 20 ans représente la fréquence la plus élevée de 72,22% chez les patients ( $\leq 35$  ans) et 66,66% chez les patients ( $>35$  ans) contre 5,55% chez les patient ( $\leq 35$  ans) et 18,97% chez les patients ( $>35$  ans) à un âge située entre 9 à 12 ans.

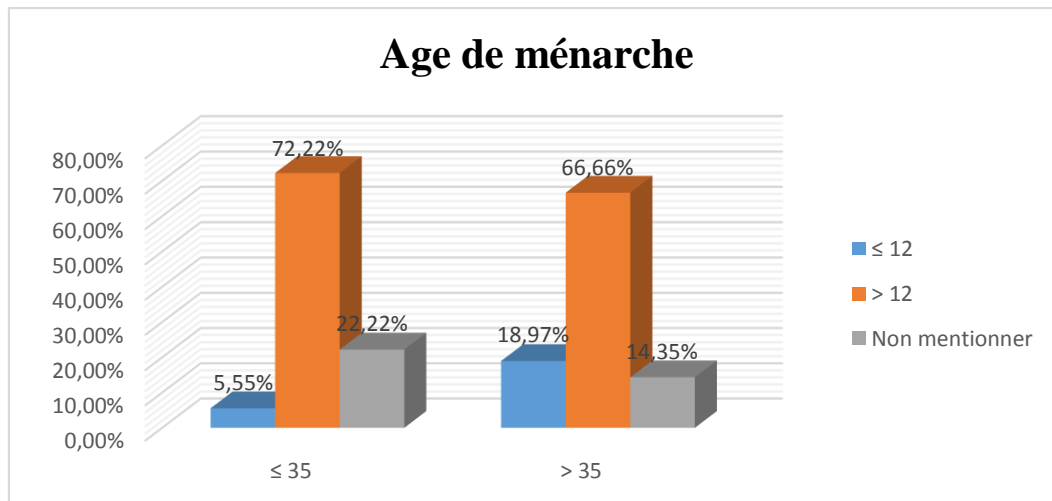


Figure 24 : Répartition des patientes selon l'âge des premières règles.

### III.2.1.5 L'allaitement

Nos données vise à analyser la relation entre la fréquence du CS et l'allaitement maternelle ; les résultats montrent que la fréquence la plus élevée est estimé chez les femmes qui allaitent 33,33% des femmes jeunes ( $\leq 35$  ans) et 55,38% des femmes âgées ( $>35$  ans) contre 16,66% des cas ( $\leq 35$  ans) et 9,74% des cas ( $>35$  ans) qui n'allaitent pas où non pas encore eu un accouchement à terme.

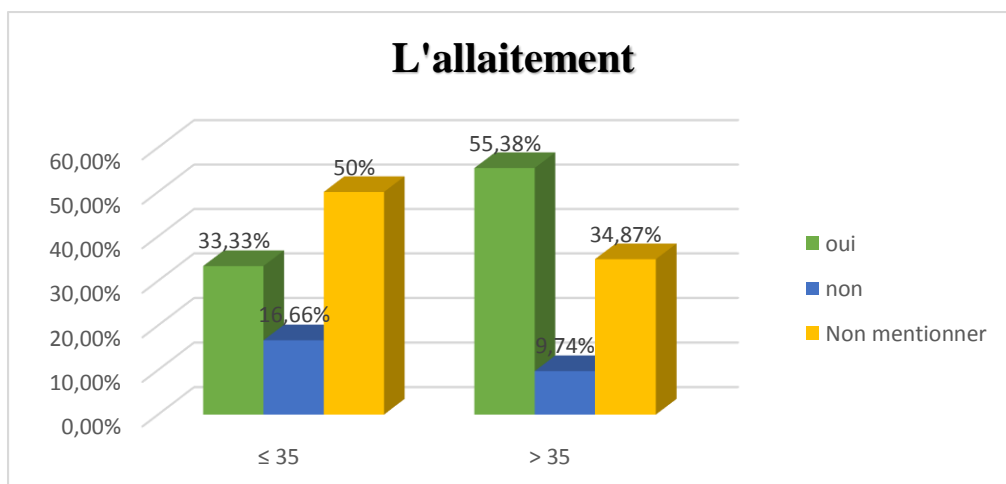


Figure 25 : Répartition des patientes en fonction de l'allaitement.

### III.2.1.6 Contraception

Dans notre étude, 38,88% des femmes ( $\leq 35$  ans) et 54,87% des femmes ( $>35$  ans) ont confirmé la prise de contraceptifs oraux alors que 11,11% des femmes ( $\leq 35$  ans) et 14,35% des femmes ( $>35$  ans) affirment n'avoir jamais eu recours à un moyen de contraception.

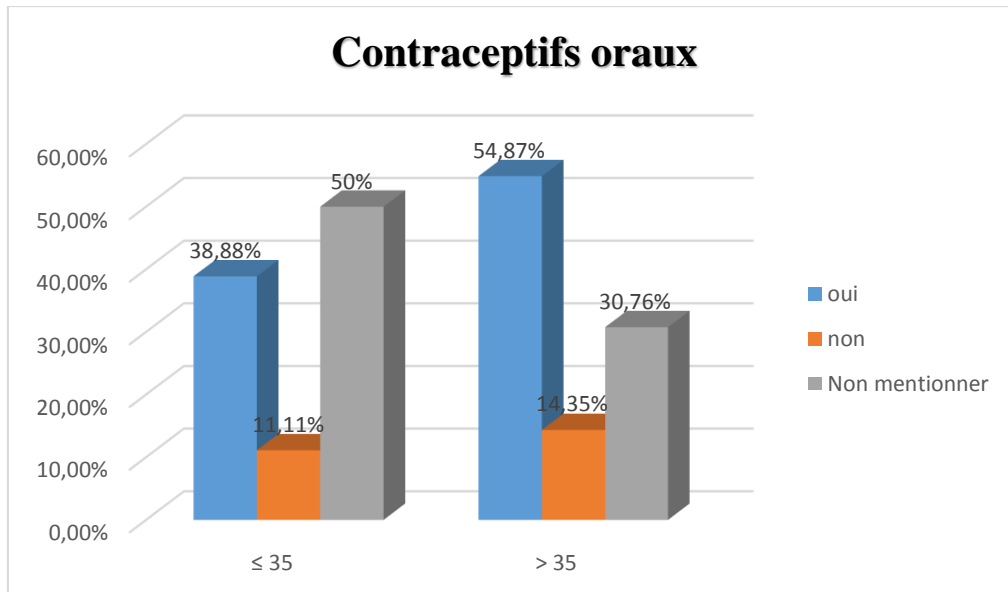


Figure 26 : Répartition des patientes en fonction de la prise de contraceptifs.

### III.2.1.7 Antécédents médicaux

Dans notre population, les antécédents médicaux a été trouvé chez 5,55% des femmes jeunes de 35 ans et moins et chez 43,07% des femmes âgées plus de 35 ans.

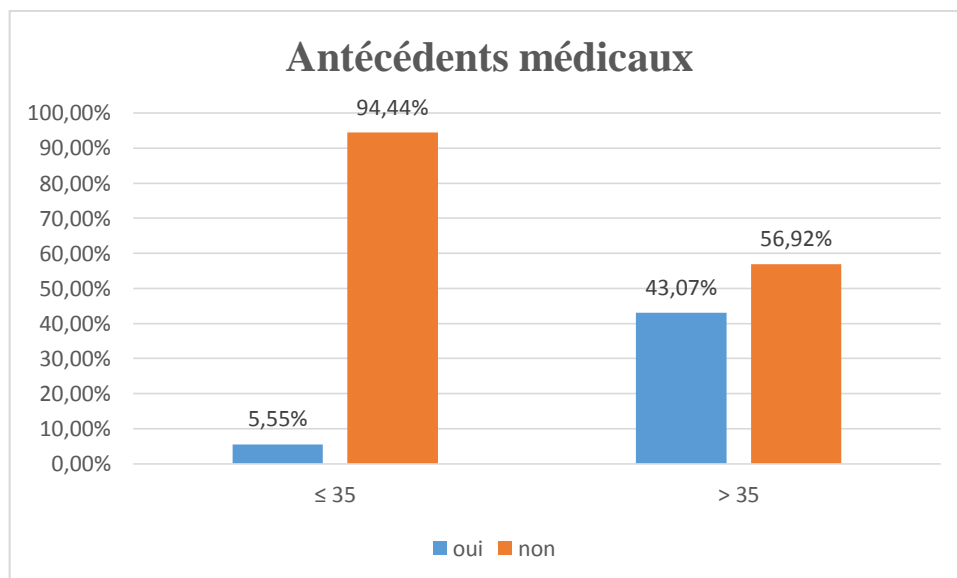


Figure 27 : Répartition des patientes par rapport aux antécédents médicaux.

### III.2.1.8 Antécédents chirurgicaux

Selon notre étude, 33,33% des femmes jeunes de 35 ans et moins et 36,92% des femmes âgées plus de 35 ans présentent des antécédents chirurgicaux (césarienne, adénofibrome, cholestectomie, appendectomie,...).

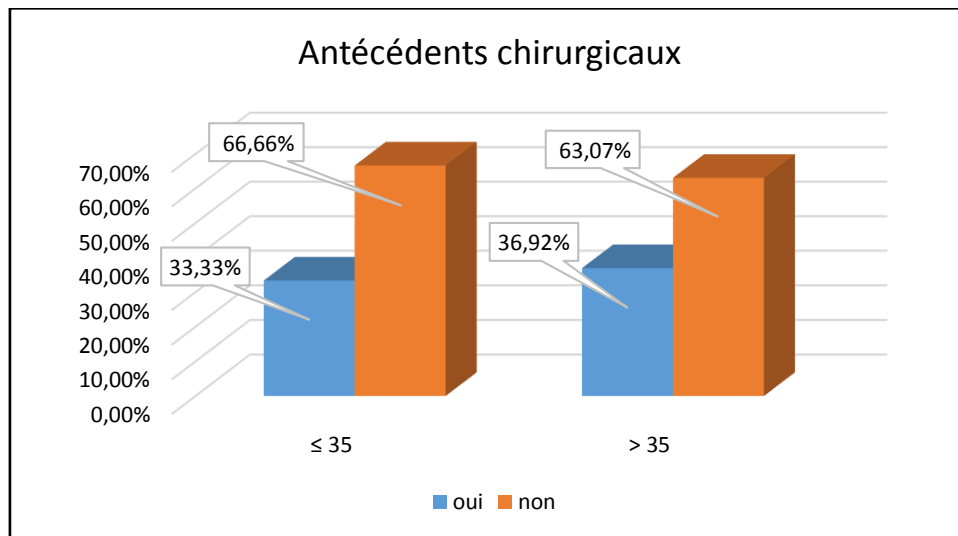


Figure 28 : Répartition des patientes par rapport aux antécédents chirurgicaux.

### III.2.1.9 Antécédents familiaux

On remarque que chez les femmes jeunes ( $\leq 35$  ans), 50% avaient des antécédents familiaux de différents cancers. Six patientes présentent des antécédents familiaux de CS.

Chez les femmes âgées ( $> 35$  ans), 38,97% avaient des antécédents familiaux de différents cancers (poumons, sein, estomac, vessie, prostate,...).

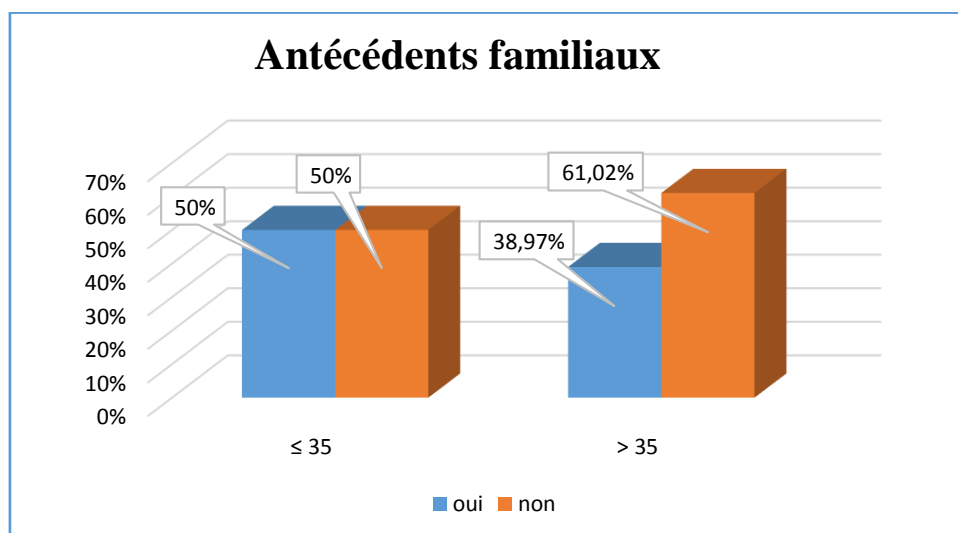


Figure 29 : Répartition des patientes par rapport aux antécédents familiaux.

### III.2.1.10 Localisation tumoral

Sur le graphe on remarque que le développement de CS intéresse toujours les deux cotés à savoir le droit et gauche. Le sein droit était le plus atteint avec une fréquence de 61,11% chez les femmes jeunes de 35 ans et moins par contre chez les femmes âgées plus de 35 ans, le sein gauche était le plus atteint avec une fréquence de 53,84%.

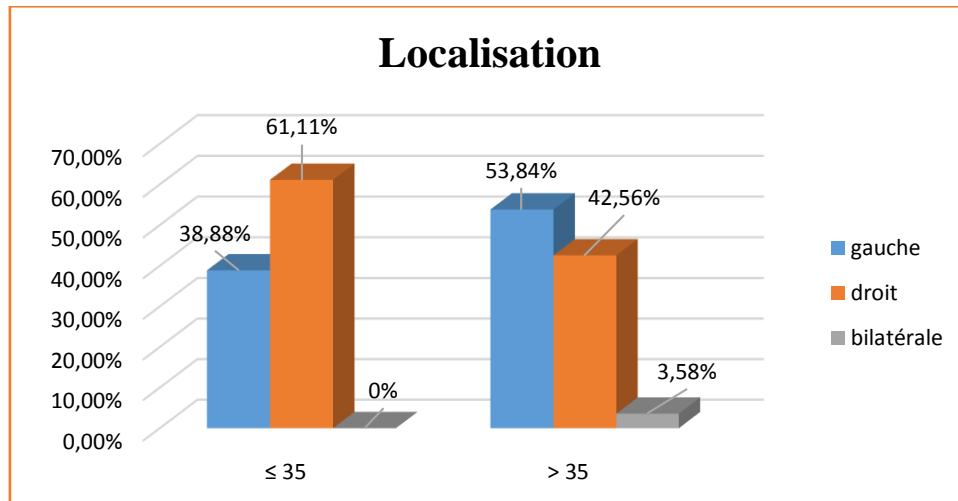


Figure 30 : Répartition des patientes selon localisation tumoral.

### III.2.1.11 Circonstance de diagnostic

L'auto-examen des seins par palpation - ou autopalpation - est une manière simple et éprouvée de déceler d'éventuelles modifications du tissu mammaire. Dans notre population, on remarque que 77,77% des patients (≤35 ans) et 61,53% des patients (>35 ans) ont été découvertes leur cancer par l'autopalpation.

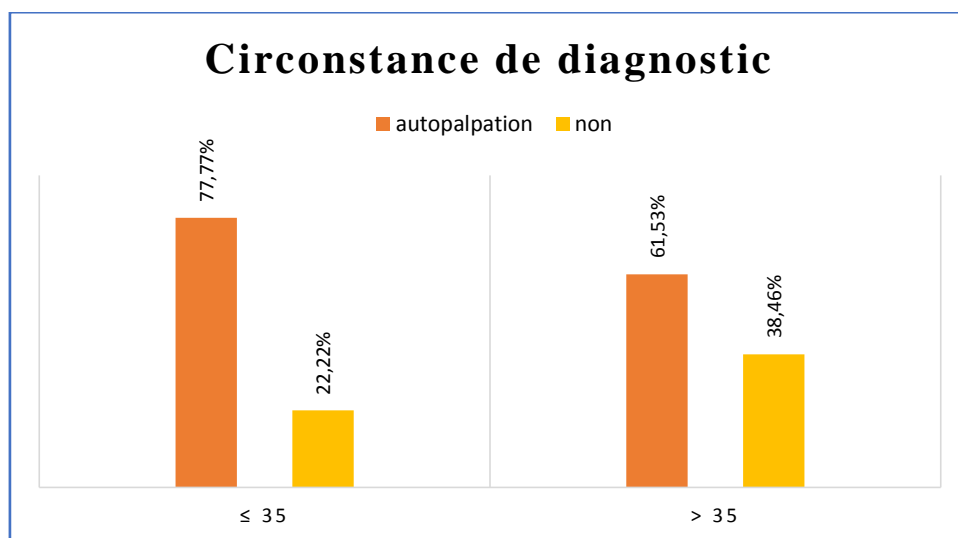


Figure 31 : Répartition des patientes selon le mode de découverte par l'autopalpation.

### III.2.1.12 Les signes cliniques

Nous avons constaté la prédominance des nodules du sein chez 88,88% des femmes jeunes de 35 ans et moins et chez 75,89% des femmes âgées plus de 35 ans par rapport aux autres signes tardifs.

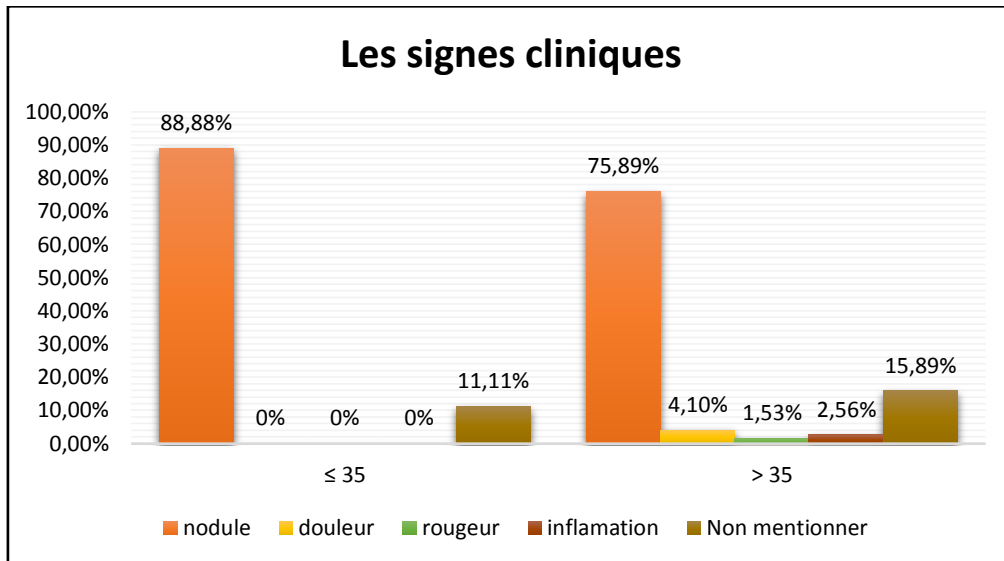


Figure 32 : Répartition des patientes selon les signes retrouvés à l'examen clinique.

### III.2.1.13 La taille tumorale (T)

On remarque que les tumeurs classées T2 ont été prédominantes à 61,11% des femmes (≤35 ans) et 43,58% des femmes (>35 ans) suivies T4 qui représente 22,22% des patients (≤35 ans) et 19,48% des patients (>35 ans) par ailleurs la taille T1 et T3 étaient retrouvés à des taux faible.

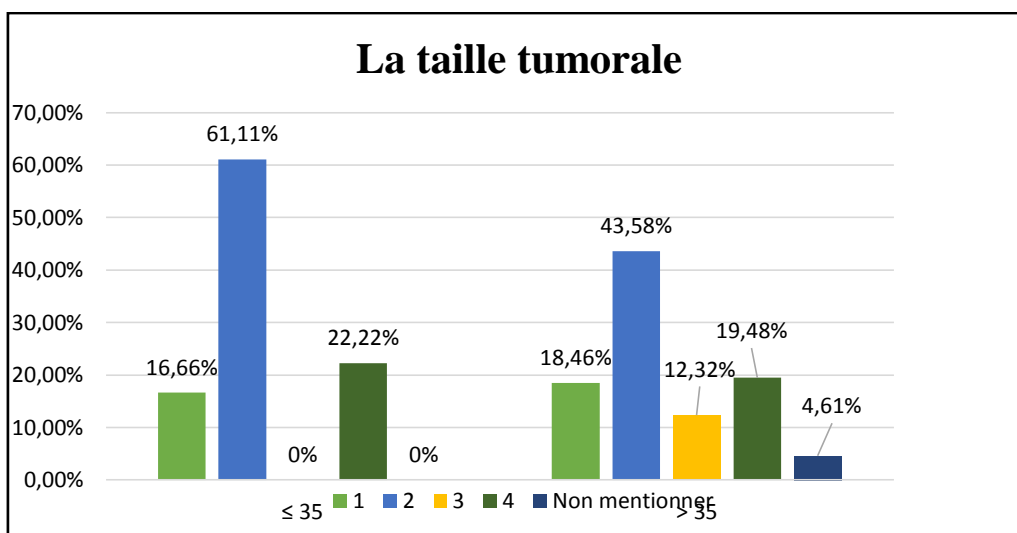


Figure 33 : Répartition des patientes en fonction de la taille tumorale.

### III.2.1.14 Atteinte ganglionnaire (N)

L'étude clinique de l'atteinte ganglionnaire a permis d'objectiver que les formes N0 étaient les plus fréquentes avec un taux de 44,44% chez les femmes ( $\leq 35$  ans) et 49,74% chez les femmes ( $>35$  ans) suivi des formes N1 à un taux de 38,88% des femmes ( $\leq 35$  ans) et 23,58% des femmes ( $>35$  ans). Les atteintes N2 et N3 étaient retrouvés à des taux plus faibles.

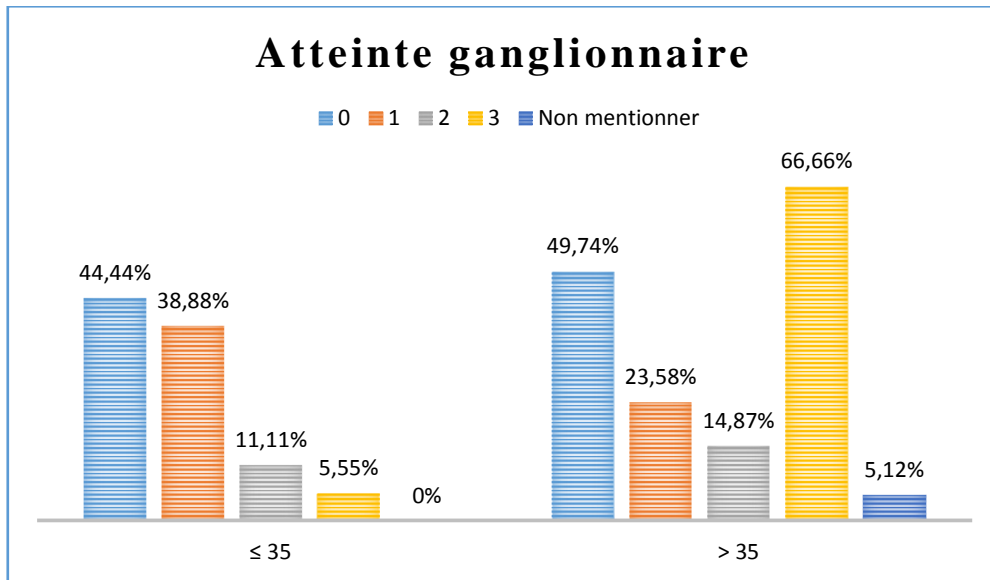


Figure 34 : Répartition des patientes selon les ganglions cliniquement palpables.

### III.2.1.15 Métastases (M)

Selon notre étude, les métastases ont été retrouvées chez une patiente ( $\leq 35$  ans) soit 5,55% et chez 27 patientes ( $>35$  ans) soit 13,84%.

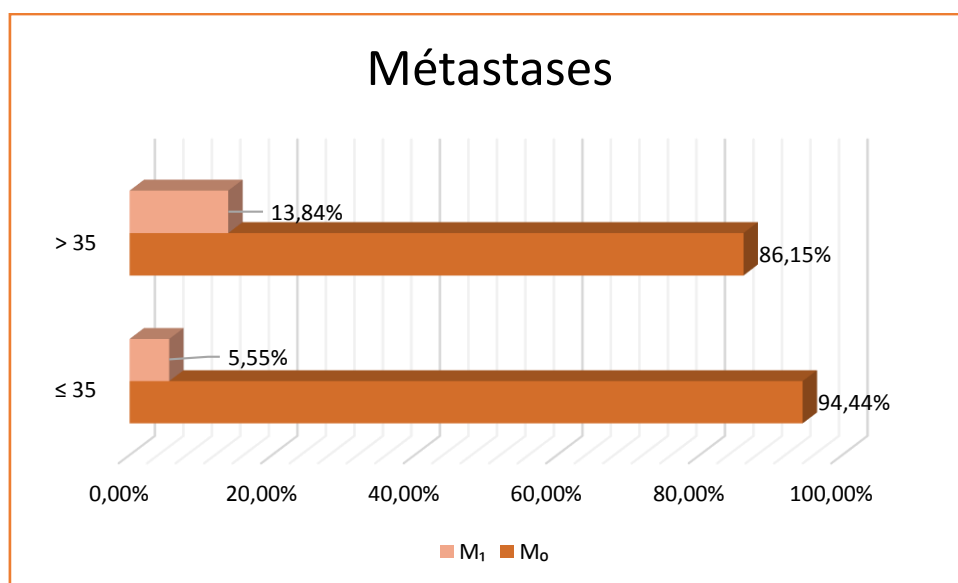
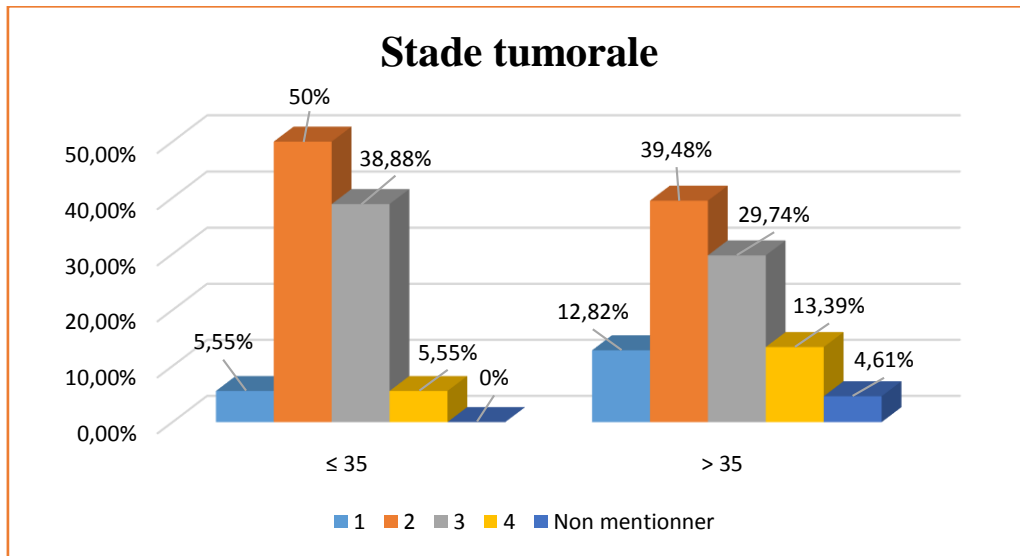


Figure 35 : Répartition des patientes selon la présence de métastases.

**III.2.1.16 Stade tumorale**

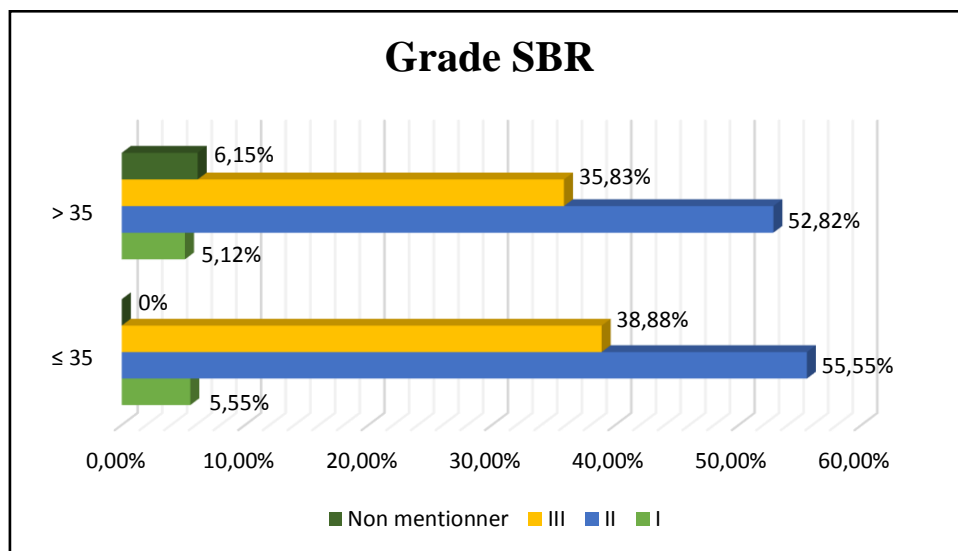
Le stade tumoral (S2) a été prédominant à 50% des femmes ( $\leq 35$  ans) et 39,48% des femmes ( $>35$  ans) suivi par le stade (S3) qui représente 38,88% des femmes jeunes de 35 ans et moins et 29,74% des femmes âgées plus de 35 ans.



**Figure 36** : Répartition des patientes en fonction du stade tumoral.

**III.2.1.17 Grade Scarf Bloom Richardson (SBR)**

Dans notre population, les tumeurs SBR de grade II était majoritaire, il représentait 55,55% chez les femmes jeunes de 35 ans et moins et 52,82% chez les femmes âgées plus de 35 ans suivi par le grade III qui représente 38,88% des patientes ( $\leq 35$  ans) et 35,89% des patientes ( $>35$  ans).



**Figure 37** : Répartition des cancers selon le grade SBR.

### III.2.1.18 Embole vasculaire

Dans notre série, les embolies vasculaires étaient présents dans 22,22% des femmes jeunes de 35 ans et moins et 13,84% des femmes âgées plus de 35 ans.

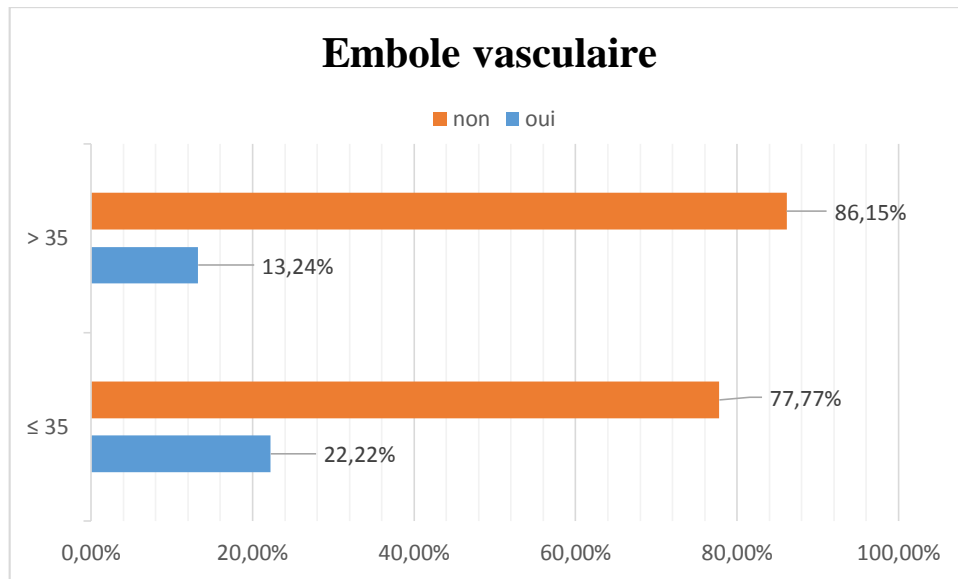


Figure 38 : Répartition selon la présence ou absence d'embolies vasculaires.

### III.2.1.19 Profil d'expression des récepteurs hormonaux RH

Chez les femmes jeunes ( $\leq 35$  ans), les récepteurs à l'œstrogène (ER) et à la progestérone (PR) étaient tous les deux positifs dans 77,77% et négatifs dans 22,22%.

Chez les femmes âgées ( $> 35$  ans), les récepteurs à l'œstrogène (ER) et à la progestérone (PR) étaient positifs dans 66,66% et 60% et négatifs dans 31,79% et 38,46%.

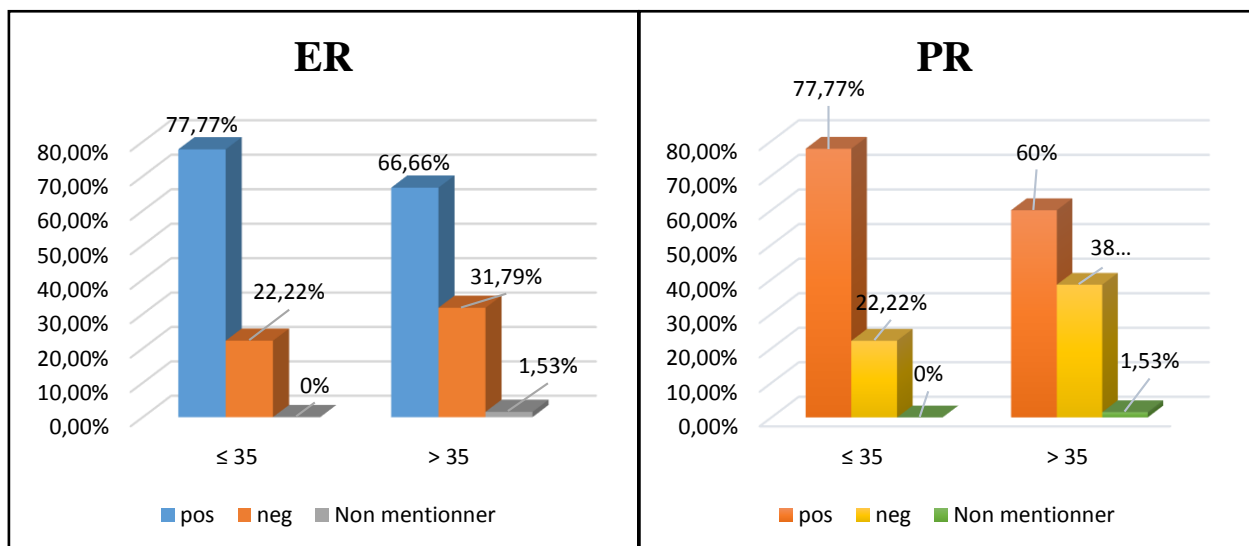


Figure 39 : Répartition des patientes selon l'expression des RH.

### III.2.1.20 Statut d'oncogène HER2

Les cellules tumorales surexprimaient HER2 étaient positifs dans 44,44% des femmes jeunes de 35 ans et moins et 31,28% des femmes âgées plus de 35 ans.

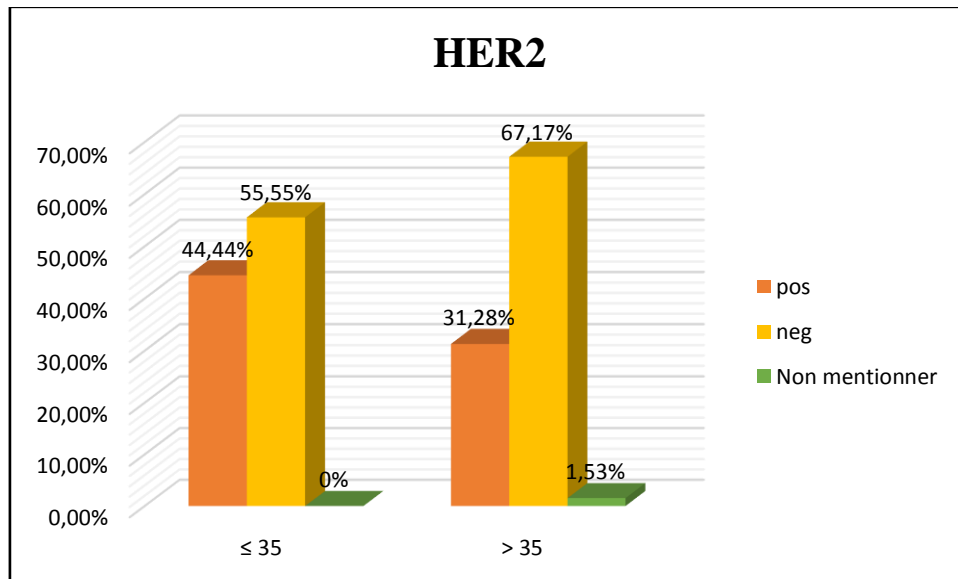


Figure 40 : Répartition des patientes selon le statut HER2.

### III.2.1.21 Index de prolifération Ki67

L'index de prolifération Ki67 était plus élevé (>14) chez 61,11% des femmes jeunes de 35 ans et moins et chez 55,89% des femmes âgées plus de 35 ans.

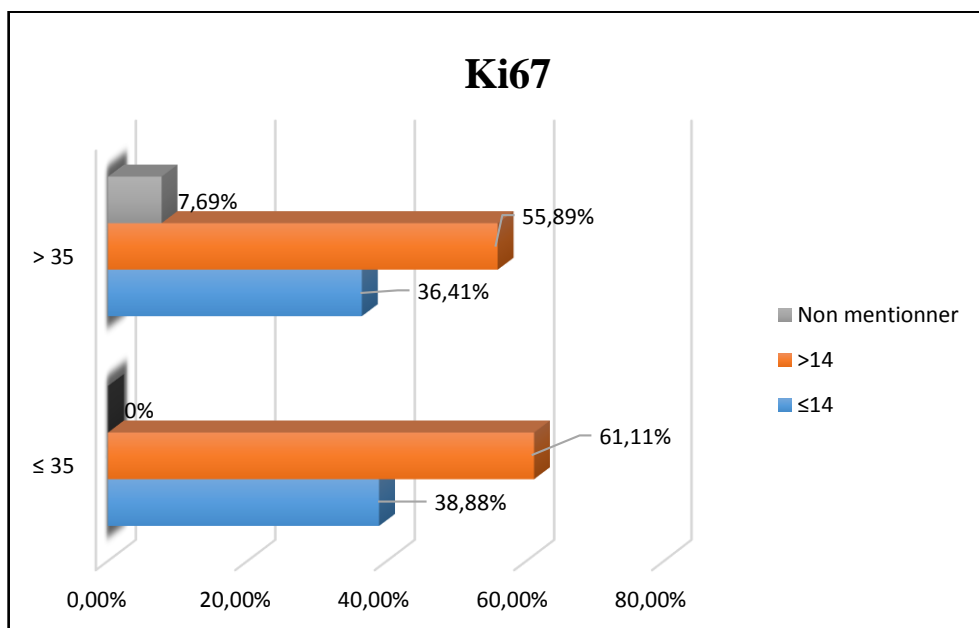


Figure 41 : Répartition des patientes selon l'expression de Ki67.

### III.2.1.22 Le dosage du marqueur tumoral 15–3 (CA15-3)

On constate sur le graphe que le dosage CA15-3 était élevé (>25U/ml) chez 11,11% des patientes (≤35 ans) et 14,35% des patientes (>35 ans).

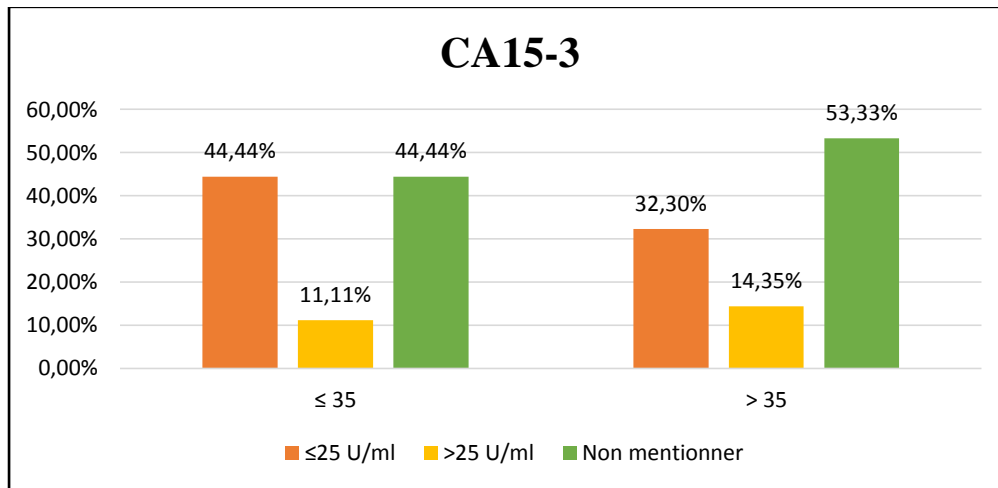


Figure 42 : Répartition des patientes selon la concentration du marqueur tumoral CA15-3.

### III.2.1.23 Type histologique :

Dans notre population, le carcinome infiltrant de type non spécifique est majoritaire et représente 55,55% des femmes jeunes de 35 ans et moins et 50,76% des femmes âgées plus de 35 ans. Le carcinome canalaire infiltrant a été trouvé chez 16,66% des cas qui ont 35 ans et moins et chez 26,66% des cas qui ont plus de 35 ans suivi du carcinome lobulaire infiltrant qui représente 11,11% des patientes (≤35 ans) et 14,87% des patientes (>35 ans). Les autres types histologiques étaient retrouvés chez 16,66% des femmes jeunes ≤35 ans et 7,69% des femmes âgées plus de 35 ans.

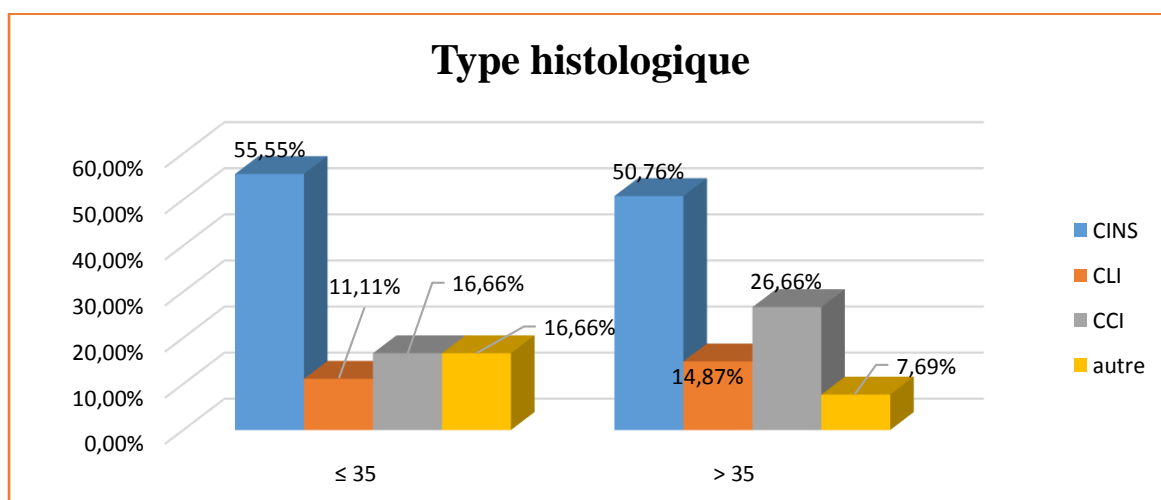


Figure 43 : Répartition selon le type histologique.

### III.2.1.24 Sous-types moléculaires des cancers du sein

La majorité de nos patientes jeunes ( $\leq 35$ ans) (77,77%) présentaient un CS de sous-type Luminal B suivi du Luminal A (16,66%) et 5,55% présentaient un CS de sous-type HER2+. Le sous-type TNBC n'a été retrouvé chez aucune de nos patientes.

Chez les patientes plus âgées ( $>35$  ans), 37,94% présentaient un CS de sous-type Luminal B suivi du Luminal A 29,74%, 20,51% présentaient un CS de sous-type TNBC et 10,25% un CS de sous-type HER2+.

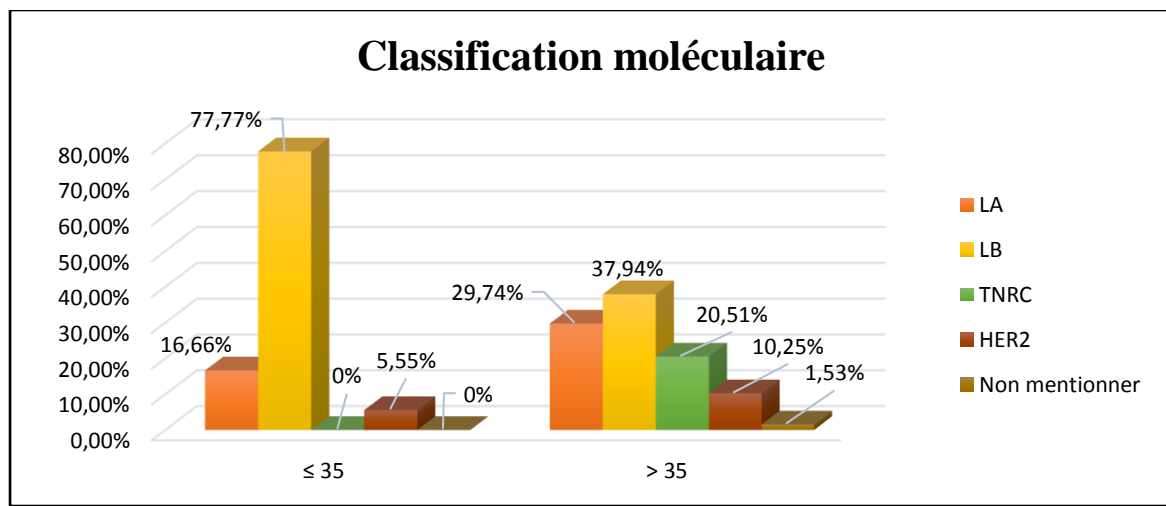


Figure 44 : Répartition des patientes selon les sous-types moléculaires des CS.

### III.2.1.25 Chirurgie

Au cours de la présente étude, nous avons colligé 72,21% des femmes jeunes de 35 ans et moins et 73,33% des femmes âgées plus de 35 ans qui ont bénéficié d'une chirurgie mammaire.

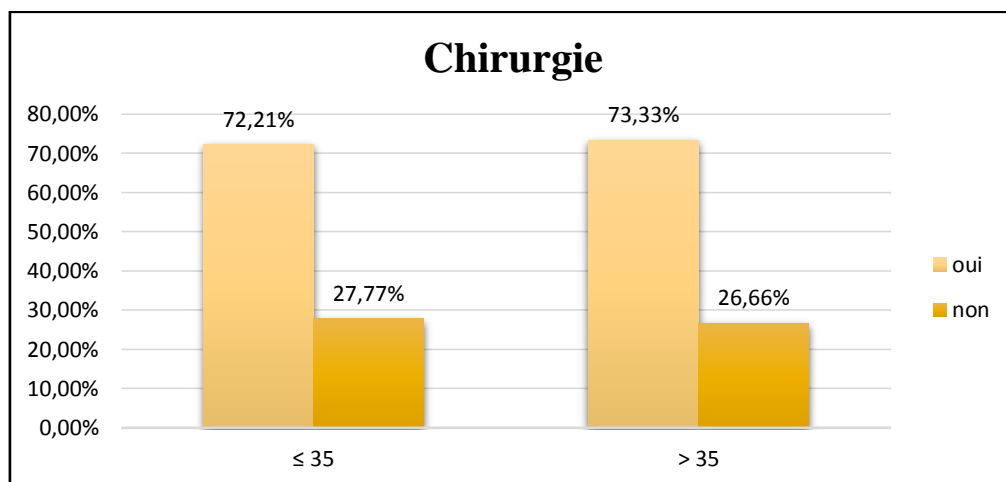


Figure 45 : Répartition des patientes en fonction du traitement chirurgical.

Un traitement radical par mastectomie plus curage des ganglions axillaires a été entrepris chez 53,84% des patientes ( $\leq 35$  ans) et 87,41% des patientes ( $>35$  ans), et 46,15% des patientes ( $\leq 35$  ans) et 12,58% des patientes ( $>35$  ans) ont bénéficié d'un traitement conservateur par tumorectomie.

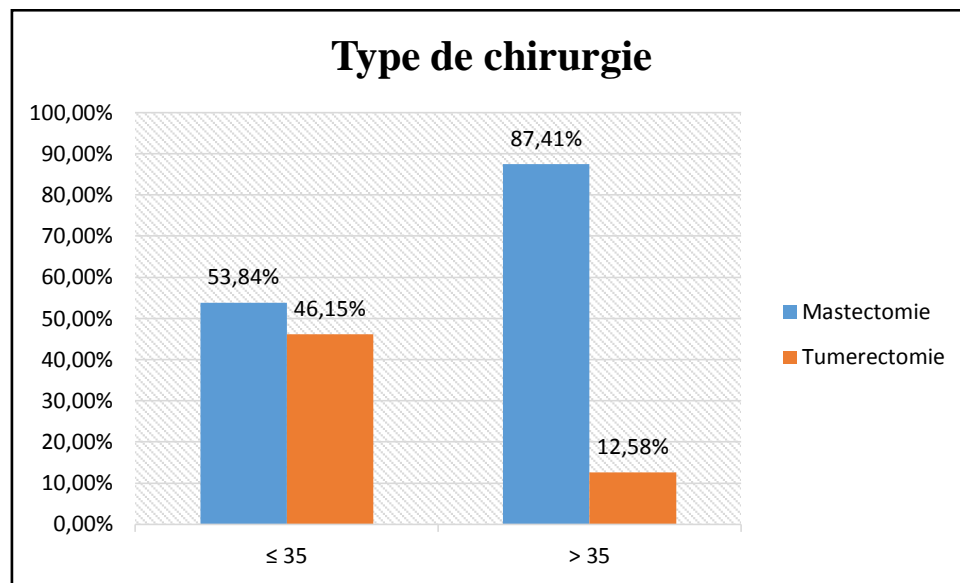


Figure 46 : Répartition des patientes selon le geste chirurgical.

### III.2.1.26 Chimiothérapie

La chimiothérapie adjuvante était prescrite chez 55,55% des femmes jeunes de 35 ans et moins et chez 55,89% des femmes âgées plus de 35 ans. Celle néoadjuvante était prescrite chez 22,22% des patientes ( $\leq 35$  ans) et chez 29,74% des patientes ( $>35$  ans).

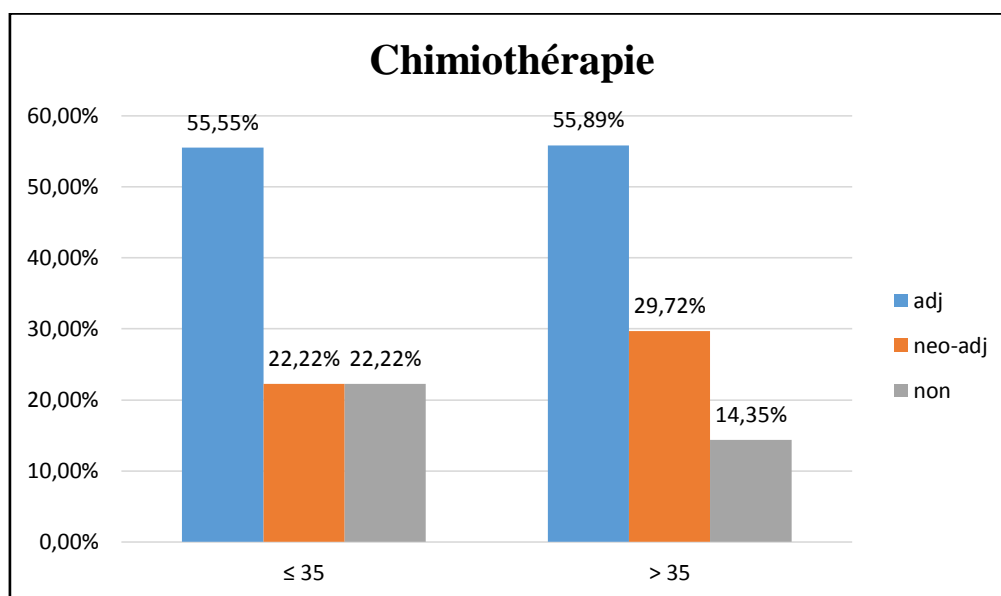


Figure 47 : Répartition des patientes bénéficiant de la chimiothérapie.

### III.2.1.27 Radiothérapie

On remarque que 22,22% des femmes jeunes de 35 ans et moins et 18,46% des femmes âgées plus de 35 ans ont reçu une radiothérapie.

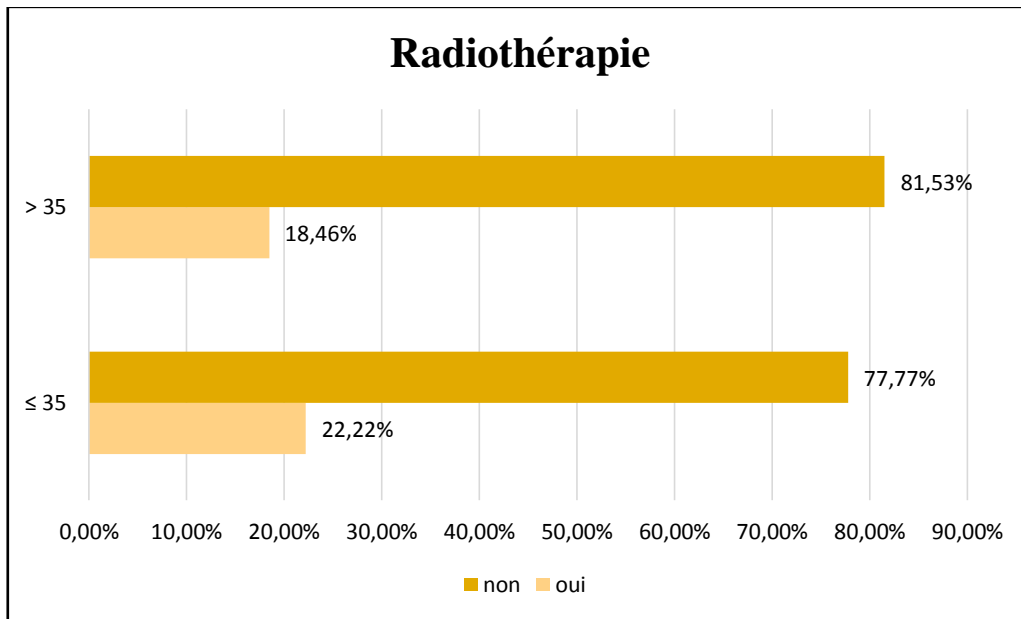


Figure 48 : Répartition des patientes bénéficiant de la radiothérapie.

### III.2.1.28 Hormonothérapie

Selon notre étude, seulement 5,55% des femmes jeunes de 35 ans et moins et 14,87% des femmes âgées plus de 35 ans ont bénéficiées de l'hormonothérapie (tamoxifène, fulvestrant, arimidex ou femara).

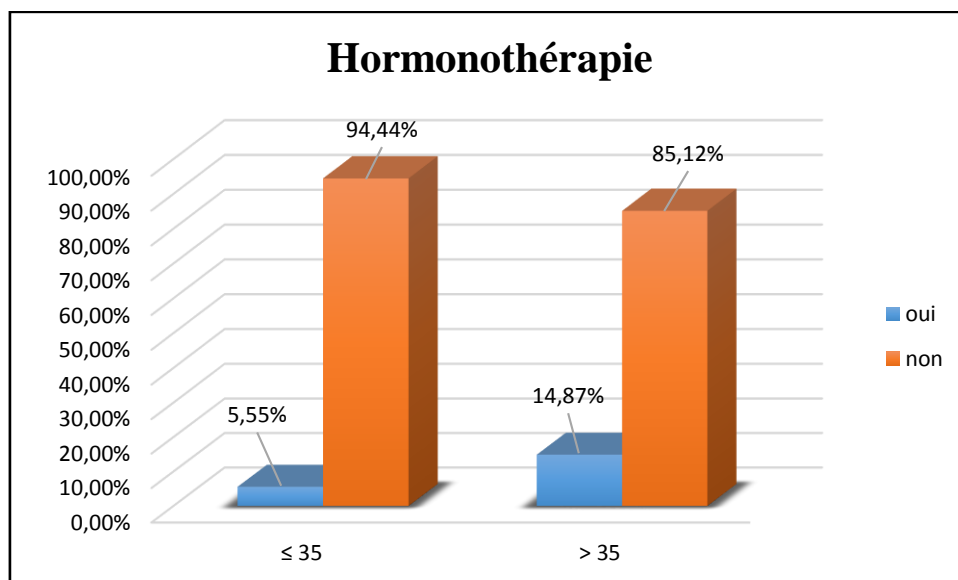


Figure 49 : Répartition des patientes selon l'administration de l'hormonothérapie.

### III.2.1.29 Thérapie ciblée

Selon les données de l'étude, 5,55% des patientes ( $\leq 35$  ans) et 3,07% des patientes ( $> 35$  ans) ont reçu une thérapie ciblée (trastusumab ou lapatinib).

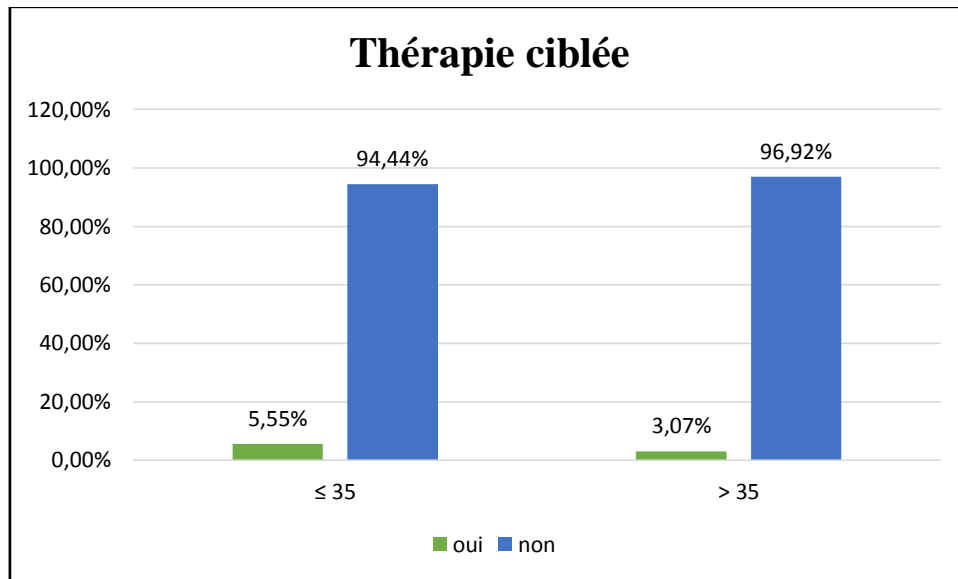


Figure 50 : Répartition des patientes ayant bénéficié de thérapie ciblée.

### III.2.2 Paramètre clinicopathologiques

**Tableau 6 :** Paramètres clinicopathologiques des 18 femmes jeunes atteintes de CS.

| Paramètres clinicopathologiques  |              | N (%)        |
|----------------------------------|--------------|--------------|
| <b>Age (Age moyen)</b>           |              | 32.3 (27-35) |
| <b>Origine géographique</b>      | SBA          | 12 (66.66%)  |
|                                  | Environ SBA  | 3 (16.66%)   |
|                                  | Autre wilaya | 1(5.55%)     |
|                                  | N.M          | 2 (11.11%)   |
| <b>Situation familial</b>        | Célibataire  | 2 (11.11%)   |
|                                  | Marie        | 10 (55.55%)  |
|                                  | Divorce      | 1 (5.55%)    |
|                                  | N.M          | 5 (27.77%)   |
| <b>Parité</b>                    | Oui          | 9 (50%)      |
|                                  | Non          | 3(16.66%)    |
|                                  | N.M          | 6 (33.33%)   |
| <b>Ménarche</b>                  | ≤ 12 ans     | 1 (5.55%)    |
|                                  | >12 ans      | 13 (72.22%)  |
|                                  | N.M          | 4 (22.22%)   |
| <b>L'allaitement</b>             | Oui          | 6 (33.33%)   |
|                                  | Non          | 3 (16.66%)   |
|                                  | N.M          | 9 (50%)      |
| <b>Contraceptifs oraux</b>       | Oui          | 7 (38.88%)   |
|                                  | Non          | 2 (11.11%)   |
|                                  | N.M          | 9 (50%)      |
| <b>Antécédents médicaux</b>      | Oui          | 1 (5.55%)    |
|                                  | Non          | 17 (94.44%)  |
| <b>Antécédents chirurgicaux.</b> | Oui          | 6 (33.33%)   |
|                                  | Non          | 12 (66.66%)  |
| <b>Antécédents familiaux</b>     | Oui          | 9 (50%)      |
|                                  | Non          | 9 (50%)      |
| <b>Localisation</b>              | Gauche       | 7 (38.88%)   |
|                                  | Droit        | 11 (61.11%)  |

|                          |                |             |
|--------------------------|----------------|-------------|
| <b>L'autopalpation</b>   | Oui            | 14 (77.77%) |
|                          | Non            | 4 (22.22%)  |
| <b>Signe clinique</b>    | Nodule         | 16 (88.88%) |
|                          | N.M            | 2 (11.11%)  |
| <b>T</b>                 | 1              | 3 (16.66%)  |
|                          | 2              | 11 (61.11%) |
|                          | 3              | 0 (0%)      |
|                          | 4              | 4 (22.22%)  |
| <b>N</b>                 | 0              | 8 (44.44%)  |
|                          | 1              | 7 (38.88%)  |
|                          | 2              | 2 (11.11%)  |
|                          | 3              | 1 (5.55%)   |
| <b>M</b>                 | M <sub>0</sub> | 17 (94.44%) |
|                          | M <sub>1</sub> | 1 (5.55%)   |
| <b>Stade</b>             | 1              | 1 (5.55%)   |
|                          | 2              | 9 (50%)     |
|                          | 3              | 7 (38.88%)  |
|                          | 4              | 1 (5.55%)   |
| <b>Grade SBR</b>         | I              | 1 (5.55%)   |
|                          | II             | 10 (55.55%) |
|                          | III            | 7 (38.88%)  |
| <b>Embole vasculaire</b> | Présence       | 4 (22.22%)  |
|                          | Absence        | 14 (77.77%) |
| <b>ER</b>                | Positif        | 14 (77.77%) |
|                          | Négatif        | 4 (22.22%)  |
| <b>PR</b>                | Positif        | 14 (77.77%) |
|                          | Négatif        | 4 (22.22%)  |
| <b>HER2</b>              | Positif        | 8 (44.44%)  |
|                          | Négatif        | 10 (55.55%) |
| <b>Ki67</b>              | ≤ 14           | 7 (38.88%)  |
|                          | >14            | 11 (61.11%) |
| <b>CA15-3</b>            | ≤ 25 U/ml      | 8 (44.44%)  |
|                          | >25 U/ml       | 2 (11.11%)  |

|                          |              |             |
|--------------------------|--------------|-------------|
|                          | N.M          | 8 (44.44%)  |
| <b>Type histologique</b> | CINS         | 10 (55.55%) |
|                          | CCI          | 2 (11.11%)  |
|                          | CLI          | 3 (16.66%)  |
|                          | Autre        | 3 (16.66%)  |
| <b>Type moléculaire</b>  | LA           | 3 (16.66%)  |
|                          | LB           | 14 (77.77%) |
|                          | HER2         | 1 (5.55%)   |
|                          | TNBC         | 0 (0%)      |
| <b>Chirurgie</b>         | Oui          | 13 (72.21%) |
|                          | Non          | 5 (27.77%)  |
| <b>Type chirurgie</b>    | Mastectomie  | 7 (53,84%)  |
|                          | Tumorectomie | 6 (46.15%)  |
| <b>Chimiothérapie</b>    | Adjuvant     | 10 (55.55%) |
|                          | Néo-adjuvant | 4 (22.22%)  |
|                          | Non          | 4 (22.22%)  |
| <b>Radiothérapie</b>     | Oui          | 4 (22.22%)  |
|                          | Non          | 14 (77.77%) |
| <b>Hormonothérapie</b>   | Oui          | 1 (5.55%)   |
|                          | Non          | 17 (94.44%) |
| <b>Thérapie ciblée</b>   | Oui          | 1 (5.55%)   |
|                          | Non          | 17 (94.44%) |

### III.3 Discussion

Le CS chez la femme de 35 ans et moins est rare. Dans cette tranche d'âge, il ne représente que 2 à 24%. Dans certains pays du Maghreb tel que l'Algérie, la Tunisie et le Maroc, ces taux sont plus élevés, respectivement de 24%, 11% et 22% contre 2 à 4% dans les pays occidentaux (**Ndounga et al; 2020**).

Dans notre étude, nous avons opté pour une limite d'âge de 35 ans. La fréquence de CS chez les femmes jeunes de 35 ans et moins était de 8,45% ce qui concorde avec les résultats de (**Farouk et al; 2016**) dont la fréquence était 8,19% et de (**Sabiani et al; 2016**) dont la fréquence était 8,7%.

Dans notre étude l'âge moyen au moment du diagnostic était de 32,3 ans (27 à 35). En Maroc, selon (**Znati et al; 2014**) l'âge moyen était 32 ans ce qui corrobore avec notre résultats.

L'âge de ménarche ou l'âge aux premières règles est un facteur de risque du CS bien établi. Dans la série présente, 5,55% ayant un âge de ménarche inférieur à 12 ans ce qui ne concorde pas avec les autres études comme celle de (**Boufettal et al; 2010**) qui ont montré qu'un âge de ménarche inférieur à 12 ans était 13,3%.

L'état matrimonial joue un rôle important dans le pronostic de divers carcinomes indépendamment (**Liu et al; 2019**). Dans notre étude, 11,11% des cas étaient célibataires et 55,55% étaient mariées. Selon (**Darwish et al; 2017**), 11,4% étaient célibataires et 88,6% étaient mariées. Ces résultats ne concordent pas avec la littérature.

En général, l'allaitement et la parité sont des facteurs protecteurs contre le CS. Seulement 16,66% de nos patientes étaient nullipares et 50% avaient au moins un enfant, ce qui est comparable avec les résultats de (**Darwish et al; 2017**) qui ont déclaré que 19% des cas était nullipares et de (**Martinez et al; 2019**) qui rapportent que 41,9% des patientes ont des enfants.

Concernant l'allaitement, dans les études de (**Martinez et al; 2019**) 22,9% des femmes jeunes ont allaitées. Dans notre population nous retrouvons 33,33% des femmes jeunes qui ont allaitées.

L'autopalpation d'un nodule mammaire était la circonstance la plus courante pour la révélation de la maladie. Dans cette étude, l'autopalpation était pratiquée par 77,77% des patientes, ce qui concorde avec les résultats de (**An et al; 2015**) (74%) et la majorité des femmes jeunes présentaient des masses palpables (nodules) (88,88%) ce qui corrobore avec les chiffres enregistrés (83,3%), (94%) et (97%) dans les études de (**An et al; 2015**), de (**Sabiani et al; 2016**)

et de **(Ndounga et al; 2020)** respectivement. La Fondation Maurer suggère que l'autopalpation soit pratiquée au moins une fois par mois à partir de 18 ans **(Rahman et al; 2019)**. Comme le montrent nos données, la plupart des CS chez les femmes jeunes moins de 35 ans étaient palpables et la palpabilité était associée à un stade avancé et à des caractéristiques plus agressives. Cela suggère qu'une jeune femme présentant des masses palpables devrait être évaluée de manière adéquate pour éviter les retards dans le diagnostic d'un CS palpable, quelle que soit la très faible incidence du CS avant 35 ans.

Concernant la localisation de la tumeur, 61,11% de nos femmes jeunes avaient une tumeur de sein droit et 38,88% avaient une tumeur du sein gauche, ce qui correspond avec l'étude de **(Znati et al; 2014)** qui exprime 58,10% des cas avaient une tumeur du sein droit et 40,54% des cas avaient une tumeur de sein gauche.

D'autre part, les tumeurs du sein chez la femme jeune sont caractérisées par une découverte plus tardive et une taille tumorale plus importante par rapport aux femmes plus âgées. Dans notre série, les tumeurs classées T2 étaient prédominantes 61,11% ce qui était supérieur aux chiffres enregistrés (55,3%) et (58,3%) dans les deux études de **(Zhao et al; 2015)** et de **(Farouk et al; 2016)**.

L'atteinte ganglionnaire (N+) était de 55,55% dans notre série comme pour les deux études de **(Wei et al; 2013)** et de **(Zhang et al; 2015)** qui rapportent une fréquence des N+ de 55,9% et 58,6% des cas.

Le taux de récurrence locale associé à des métastases à distance M1 dans notre étude a été observé dans 5,55%, ce qui était similaire aux chiffres enregistrés (4,7%) et (8%) dans les deux études de **(Farouk et al; 2016)** et de **(Bouزيد et al; 2013)**.

Concernant la répartition des tumeurs selon le stade de la maladie, le stade 2 était prédominant chez 50% des femmes jeunes ce qui est compatible avec les autres séries comme celle de **(Znati et al; 2014)**. Il s'agissait des cancers de stade 1 et 2 dans 54,06 % des cas.

Sur le plan histologique, **(Ndounga et al; 2020)** rapporte une prédominance du carcinome infiltrant de type non spécifique (60,6%) comme ce fût le cas dans notre étude (55,55%). La présence d'embolies vasculaires était 22,22% ce qui était inférieur aux chiffres enregistrés (33,78%) et (39,6%) dans les deux études **(Znati et al; 2014)** et **(Quan et al; 2017)**.

Dans la présente étude, les femmes plus jeunes étaient plus susceptibles de développer des tumeurs de grade 2 (55,55%). Ceci est similaire à l'étude de **(Thapa et al; 2013)** qui a révélé que les tumeurs de grade 2 étaient présentes dans 55,9% des cas, respectivement.

Sur le plan moléculaire, le phénotype Luminal B était majoritaire avec 77,77%, ce qui corrobore avec les résultats décrits dans d'autres études comme celle de **(Cancello et al; 2013)** qui a révélé que les tumeurs Luminales B étaient présentes dans 67,6% des cas.

Les résultats dans notre étude ont montré qu'un nombre important des patientes avaient des tumeurs dont les niveaux d'expression ER et PR étaient élevés (77,77% et 77,77%), ce qui était similaire aux chiffres enregistrés 70% (ER) et 78,7% (PR) dans les études de **(Martinez et al; 2019)** et **(Park et al; 2019)**. Lorsque nous examinons les facteurs pronostiques moléculaires, nos données montrent que les tumeurs chez les femmes jeunes expriment un pourcentage de HER2 dans 44,44% des cas, ce qui est compatible avec la proportion décrite dans d'autres séries comme celle de **(Wei et al; 2013)** qui exprime 49,2% d'HER2. Le marqueur tumoral 15-3 (CA15-3) est largement utilisé pour surveiller le CS métastatique **(Terava J et al;. ,2019)**. Dans notre série, 44,44% des cas étaient inférieur à la valeur seuil (<25 U/ml), ce qui corrobore avec les résultats de **(Cancello et al; 2013)** qui exprime 53,92% de CA15-3(<25 U/ml).

Dans notre série, le Ki67 qui est l'index de prolifération était exprimé chez 61,11% des femmes jeunes, ce qui concorde avec les résultats de **(Vasseur et al; 2013)** (69,7%).

La chirurgie reste une étape incontournable du traitement des CS qui sont très majoritairement diagnostiqués à des stades précoces en particulier, grâce au dépistage **(Chauvet, Marie-Pierre, 2019)**. Dans la présente série, presque la majorité des femmes jeunes avaient subi une chirurgie (72,21%). Selon **(Darwish et al; 2017)**, 80,4% des patientes avaient bénéficié d'une chirurgie

La mastectomie reste l'une des interventions chirurgicales les plus radicales pour les femmes, ayant de grandes conséquences sur la qualité de vie, qui peuvent être améliorées en réalisant une reconstruction mammaire immédiate ou retardée **(Avino et al; 2020)**. Dans la présente étude, une mastectomie a été réalisée dans 53,1% des cas, ce qui est comparable avec les autres études comme celle de **(Farouk et al; 2016)** (46,9%).

Le CS est le plus souvent traité par la chimiothérapie **(Manissolle et al; 2020)**. Dans notre série, 55,55% des femmes jeunes ont bénéficié d'un traitement par chimiothérapie ce qui est similaire aux chiffres enregistrés (51,3%) et (68%) dans les deux études de **(Farouk et al; 2016)** et de **(Znati et al; 2014)**.

L'hormonothérapie est une arme majeure dans le traitement du CS « hormono-dépendant », (**Lesur et al; 2019**). Dans notre série, 5,5% des cas ont bénéficié d'une hormonothérapie (tamoxifène) ce qui correspond au résultat de (**Martinez et al; 2019**) (3,9%). Un taux de 22,22% a bénéficié d'une radiothérapie et 5,55% ont bénéficié d'une thérapie ciblée (trastuzumab). Selon (**Znati et al; 2014**) 38,9% des femmes jeunes ont bénéficiés d'une radiothérapie. Selon (**Sabiani et al; 2016**), 8% des cas ont bénéficiés d'une thérapie ciblée (trastuzumab). Ces résultats ne reflètent pas ceux de la littérature.

## Conclusion et perspectives

Le CS fait partie des maladies graves qui bouleversent totalement la vie des femmes qu'il affecte, sur tous les plans, la vie quotidienne, les relations sociales, et la vie professionnelle. De plus, il représente un véritable problème de santé publique.

Notre travail avait pour but d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques, moléculaires, histologiques et thérapeutiques du CS chez les femmes jeunes de 35 ans et moins, diagnostiquées au niveau du CAC de Sidi Bel Abbes durant l'année 2019. Une étude comparative, en fonction de l'âge des patientes ( $\leq 35$  et  $> 35$  ans) a été réalisée.

Dans notre région, le CS affecte également les femmes jeunes même s'il touche plus fréquemment les femmes plus âgées. Chez la femme jeune, il est associé à des caractéristiques biologiques souvent plus agressives et un stade avancé au moment du diagnostic. Nous retrouvons une taille tumorale plus importante, un envahissement ganglionnaire fréquent, un grade histologique élevé, la présence des récepteurs hormonaux et un taux plus élevé de tumeurs Luminales B, particulièrement associées à une évolution clinique péjorative.

Pour mettre en œuvre des actions de dépistage et de prévention raisonnables et efficaces, il est important de connaître les facteurs de risque, génétiques, reproductifs et environnementaux du CS.

Devant la fréquence croissante du CS chez la femme jeune, il serait intéressant d'inclure dans le dépistage cette tranche d'âge.

Il faudrait également sensibiliser les femmes jeunes à pratiquer régulièrement une autopalpation mammaire. Ceci pourrait permettre un dépistage plus précoce du CS et donc une prise en charge thérapeutique moins agressive et plus conservatrice pour les patientes.

Nous ne cesserons jamais de rappeler qu'un diagnostic anticipé a donc un impact majeur dans le traitement du CS.

## BIBLIOGRAPHIE

Abay, Mebrahtu, et al;.. "Breast self-examination practice and associated factors among women aged 20–70 years attending public health institutions of Adwa town, North Ethiopia." *BMC research notes* 11.1 (2018): 622.

Abubakar M, Guo C, Koka H, Sung H, Shao N, Guida J, Deng J, Li M, Hu N, Zhou B, Lu N, Yang XR. Clinicopathological and epidemiological significance of breast cancer subtype reclassification based on p53 immunohistochemical expression. *NPJ Breast Cancer*. 2019 Jul 25;5:20. doi: 10.1038/s41523-019-0117-7. PMID: 31372496; PMCID: PMC6658470.

Aceto, Nicola. "Bring along your friends: homotypic and heterotypic circulating tumor cell clustering to accelerate metastasis." *biomedical journal* (2020).

Adank MA, Hes FJ, van Zelst-Stams WA, van den Tol MP, Seynaeve C, Oosterwijk JC. CHEK2-mutatie in Nederlandse borstkankerfamilies: uitbreiding van de genetische diagnostiek op borstkanker [CHEK2-mutation in Dutch breast cancer families: expanding genetic testing for breast cancer]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2015;159:A8910. Dutch.

Ades F, Zardavas D, Bozovic-Spasojevic I, Pugliano L, Fumagalli D, de Azambuja E, Viale G, Sotiriou C, Piccart M. Luminal B breast cancer: molecular characterization, clinical management, and future perspectives. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 1;32(25):2794-803. doi: 10.1200/JCO.2013.54.1870. Epub 2014 Jul 21. PMID: 25049332.

Ahn S, Woo JW, Lee K, Park SY. HER2 status in breast cancer: changes in guidelines and complicating factors for interpretation. *J Pathol Transl Med*. 2020 Jan;54(1):34-44. doi: 10.4132/jptm.2019.11.03. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31693827; PMCID: PMC6986968.

Akbari ME, Khayamzadeh M, Mirzaei HR, Moradi A, Akbari A, Moradian F, Khalili N. Saving the Breast Saves the Lives of Breast Cancer Patients. *Int J Surg Oncol*. 2020 Feb 27;2020:8709231. doi: 10.1155/2020/8709231. PMID: 32181017; PMCID: PMC7063187.

Akram, Muhammad, et al;.. "Awareness and current knowledge of breast cancer." *Biological research* 50.1 (2017): 33.

Aksoy A, Odabas H, Kaya S, Bozkurt O, Degirmenci M, Topcu TO, Aytekin A, Arpaci E, Avci N, Pilanci KN, Cinkir HY, Bozkaya Y, Cirak Y, Gumus M. Hormone receptor status and survival of medullary breast cancer patients. A Turkish cohort. *Saudi Med J*. 2017 Feb;38(2):156-162. doi: 10.15537/smj.2017.2.18055. PMID: 28133688; PMCID: PMC5329627.

Alothman S, Saeed S, Khan K, Ramcharan A, DePaz H. Giant Mucinous Carcinoma of the Breast. *Cureus*. 2018 Nov 17;10(11):e3606. doi: 10.7759/cureus.3606. PMID: 30680267; PMCID: PMC6338408.

Amintas, Samuel, et al;.. "Circulating Tumor Cell Clusters: United We Stand Divided We Fall." *International Journal of Molecular Sciences* 21.7 (2020): 2653.

An Y, Adams JR, Hollern DP, Zhao A, Chang SG, Gams MS, Chung PED, He X, Jangra R, Shah JS, Yang J, Beck LA, Raghuram N, Kozma KJ, Loch AJ, Wang W, Fan C, Done SJ, Zacksenhaus E, Guidos CJ, Perou CM, Egan SE. Cdh1 and Pik3ca Mutations Cooperate to Induce Immune-Related Invasive Lobular Carcinoma of the Breast. *Cell Rep*. 2018 Oct 16;25(3):702-714.e6. doi: 10.1016/j.celrep.2018.09.056. PMID: 30332649; PMCID: PMC6276789

An, Yeong Yi, et al;.. "Breast cancer in very young women (< 30 years): Correlation of imaging features with clinicopathological features and immunohistochemical subtypes." *European journal of radiology* 84.10 (2015): 1894-1902.

Anastasiadi, Zoi, et al;.. "Breast cancer in young women: an overview." *Updates in surgery* 69.3 (2017): 313-317.

Anstey EH, Shoemaker ML, Barrera CM, O'Neil ME, Verma AB, Holman DM. Breastfeeding and Breast Cancer Risk Reduction: Implications for Black Mothers. *Am J Prev Med*. 2017 Sep;53(3S1):S40-S46. doi: 10.1016/j.amepre.2017.04.024. PMID: 28818244; PMCID: PMC6069526.

Arafah, Maria, et al;.. "Molecular subtyping of mammary Paget's disease using immunohistochemistry." *Saudi medical journal* 40.5 (2019): 440.

Arias VEA, Gobbi H, Ioshii SO, Scapulatempo C, Paz ARD, Silva VDD, Uchôa D, Zettler C, Soares FA. Assessment of HER-2 status in invasive breast cancer in Brazil. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2017 Jul;63(7):566-574. doi: 10.1590/1806-9282.63.07.566. PMID: 28977081.

Arnould, Laurent, et al;.. "Cancer du sein de la femme jeune. Spécificités histologiques, pronostiques: en quoi sont-elles différentes des femmes plus âgées?." *Bulletin du Cancer* 106.12 (2019): S10-S18

Arora, Jay, et al;.. "Inflammatory breast cancer tumor emboli express high levels of anti-apoptotic proteins: use of a quantitative high content and high-throughput 3D IBC spheroid assay to identify targeting strategies." *Oncotarget* 8.16 (2017): 25848.

Asif HM, Sultana S, Ahmed S, Akhtar N, Tariq M. HER-2 Positive Breast Cancer - a Mini-Review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(4):1609-15. doi: 10.7314/apjcp.2016.17.4.1609. PMID: 27221828.

Avino A, Răducu L, Brîndușe LA, Jecan CR, Lascăr I. Timing between Breast Reconstruction and Oncologic Mastectomy-One Center Experience. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Feb 20;56(2):86. doi: 10.3390/medicina56020086. PMID: 32093278; PMCID: PMC7073902.

Ayoub NM, Al-Shami KM, Yaghan RJ. Immunotherapy for HER2-positive breast cancer: recent advances and combination therapeutic approaches. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2019 Jan 17;11:53-69. doi: 10.2147/BCTT.S175360. PMID: 30697064; PMCID: PMC6340364.

Badve, Sunil S., and Yesim Gökmen-Polar. "Ductal carcinoma in situ of breast: update 2019." *Pathology* (2019).

Baglia ML, Cook LS, Mei-Tzu C, Wiggins C, Hill D, Porter P, Li CI. Alcohol, smoking, and risk of Her2-overexpressing and triple-negative breast cancer relative to estrogen receptor-positive breast cancer. *Int J Cancer*. 2018 Oct 15;143(8):1849-1857. doi: 10.1002/ijc.31575. Epub 2018 Jul 26. PMID: 29708591; PMCID: PMC6158121.

Bakhuizen JJ, Velthuis ME, Stehouwer S, Bleiker EM, Ausems MG. Genetic counselling of young women with breast cancer for Li-Fraumeni syndrome: a nationwide survey on the experiences and attitudes of genetics professionals. *Fam Cancer*. 2019 Apr;18(2):231-239. doi: 10.1007/s10689-018-0103-5. PMID: 30238178; PMCID: PMC6449299.

Barricelli BR, Casiraghi E, Gliozzo J, Huber V, Leone BE, Rizzi A, Vergani B. ki67 nuclei detection and ki67-index estimation: a novel automatic approach based on human vision modeling. *BMC Bioinformatics*. 2019 Dec 27;20(1):733. doi: 10.1186/s12859-019-3285-4. PMID: 31881821; PMCID: PMC6935242.

Bataille, B., et al;.. "Risque de récurrence locale en fonction de la classification moléculaire, exemple du cancer du sein." *Oncologie* 19.3-4 (2017): 85-91.

Behjati S, Gundem G, Wedge DC, Roberts ND, Tarpey PS, Cooke SL, Van Loo P, Alexandrov LB, Ramakrishna M, Davies H, Nik-Zainal S, Hardy C, Latimer C, Raine KM, Stebbings L, Menzies A, Jones D, Shepherd R, Butler AP, Teague JW, Jorgensen M, Khatri B, Pillay N, Shlien A, Futreal PA, Badie C; ICGC Prostate Group, McDermott U, Bova GS, Richardson AL, Flanagan AM, Stratton MR, Campbell PJ. Mutational signatures of ionizing radiation in second malignancies. *Nat Commun*. 2016 Sep 12;7:12605. doi: 10.1038/ncomms12605. PMID: 27615322; PMCID: PMC5027243.

Bland, Kirby I., Edward M. Copeland III, and V. Suzanne Klimberg. "Anatomy of the Breast, Axilla, Chest Wall, and Related Metastatic Sites." *The Breast*. Elsevier, 2018. 20-36.

Boufettal, H., M. Noun, and N. Samouh. "Cancer du sein chez la femme jeune au Maroc." *Cancer/Radiothérapie* 14.8 (2010): 698-703.

Brentnall AR, Cuzick J, Buist DSM, Bowles EJA. Long-term Accuracy of Breast Cancer Risk Assessment Combining Classic Risk Factors and Breast Density. *JAMA Oncol.* 2018 Sep 1;4(9):e180174. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0174. Epub 2018 Sep 13. PMID: 29621362; PMCID: PMC6143016.

Brentnall AR, Cuzick J. Risk Models for Breast Cancer and Their Validation. *Stat Sci.* 2020 Mar 3;35(1):14-30. doi: 10.1214/19-STS729. PMID: 32226220; PMCID: PMC7100774.

Brentnall AR, Harkness EF, Astley SM, Donnelly LS, Stavrinou P, Sampson S, Fox L, Sergeant JC, Harvie MN, Wilson M, Beetles U, Gadde S, Lim Y, Jain A, Bundred S, Barr N, Reece V, Howell A, Cuzick J, Evans DG. Mammographic density adds accuracy to both the Tyrer-Cuzick and Gail breast cancer risk models in a prospective UK screening cohort. *Breast Cancer Res.* 2015 Dec 1;17(1):147. doi: 10.1186/s13058-015-0653-5. PMID: 26627479; PMCID: PMC4665886.

Brouckaert, Olivier, et al;.. "Reproductive profiles and risk of breast cancer subtypes: a multi-center case-only study." *Breast Cancer Research* 19.1 (2017): 119.

Campbell EJ, Tesson M, Doogan F, Mohammed ZMA, Mallon E, Edwards J. The combined endocrine receptor in breast cancer, a novel approach to traditional hormone receptor interpretation and a better discriminator of outcome than ER and PR alone. *Br J Cancer.* 2016 Oct 11;115(8):967-973. doi: 10.1038/bjc.2016.206. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27657341; PMCID: PMC5061898.

Canello, Giuseppe, et al;.. "Pathological features and survival outcomes of very young patients with early breast cancer: how much is "very young"?" *The Breast* 22.6 (2013): 1046-1051.

Casasent AK, Schalck A, Gao R, Sei E, Long A, Pangburn W, Casasent T, Meric-Bernstam F, Edgerton ME, Navin NE. Multiclonal Invasion in Breast Tumors Identified by Topographic Single Cell Sequencing. *Cell.* 2018 Jan 11;172(1-2):205-217.e12. doi: 10.1016/j.cell.2017.12.007. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29307488; PMCID: PMC5766405.

Casaubon, Jesse T., and John-Paul Regan. "Fine Needle Aspiration Of Breast Masses." *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing, 2019.

Chauvet, Marie-Pierre. "Nouvelle chirurgie du cancer du sein." *La Presse Médicale* 48.10 (2019): 1123-1130.

Chen JX, Zhang WW, Dong Y, Sun JY, He ZY, Wu SG. The effects of postoperative radiotherapy on survival outcomes in patients under 65 with estrogen receptor positive tubular breast carcinoma. *Radiat Oncol.* 2018 Nov 20;13(1):226. doi: 10.1186/s13014-018-1177-9. PMID: 30458816; PMCID: PMC6247775.

Chen L, Li CI, Tang MT, Porter P, Hill DA, Wiggins CL, Cook LS. Reproductive Factors and Risk of Luminal, HER2-Overexpressing, and Triple-Negative Breast Cancer Among Multiethnic Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016 Sep;25(9):1297-304. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-1104. Epub 2016 Jun 15. PMID: 27307466; PMCID: PMC5010505.

Chen SL, Zhang WW, Wang J, Sun JY, Wu SG, He ZY. The Role of Axillary Lymph Node Dissection in Tubular Carcinoma of the Breast: A Population Database Study. *Med Sci Monit.* 2019 Jan 31;25:880-887. doi: 10.12659/MSM.913077. PMID: 30700694; PMCID: PMC6366300.

Ciriello G, Gatza ML, Beck AH, Wilkerson MD, Rhie SK, Pastore A, Zhang H, McLellan M, Yau C, Kandoth C, Bowlby R, Shen H, Hayat S, Fieldhouse R, Lester SC, Tse GM, Factor RE, Collins LC, Allison KH, Chen YY, Jensen K, Johnson NB, Oesterreich S, Mills GB, Cherniack AD, Robertson G, Benz C, Sander C, Laird PW, Hoadley KA, King TA; TCGA Research Network, Perou CM. Comprehensive Molecular Portraits of Invasive Lobular Breast Cancer. *Cell.* 2015 Oct 8;163(2):506-19. doi: 10.1016/j.cell.2015.09.033. PMID: 26451490; PMCID: PMC4603750

Coleman WB. Breast Ductal Carcinoma in Situ: Precursor to Invasive Breast Cancer. *Am J Pathol.* 2019 May;189(5):942-945. doi: 10.1016/j.ajpath.2019.03.002. PMID: 31029232.

Crawford, Bridget M., et al;.. "Photothermal ablation of inflammatory breast cancer tumor emboli using plasmonic gold nanostars." *International journal of nanomedicine* 12 (2017): 6259.

Dadzi R, Adam A. Assessment of knowledge and practice of breast self-examination among reproductive age women in Akatsi South district of Volta region of Ghana. *PLoS One.* 2019 Dec 30;14(12):e0226925. doi: 10.1371/journal.pone.0226925. PMID: 31887161; PMCID: PMC6936838.

Dai D, Shi R, Wang Z, Zhong Y, Shin VY, Jin H, Wang X. Competing Risk Analyses of Medullary Carcinoma of Breast in Comparison to Infiltrating Ductal Carcinoma. *Sci Rep.* 2020 Jan 17;10(1):560. doi: 10.1038/s41598-019-57168-2. PMID: 31953417; PM Zangouri, Vahid, et al;.. "Medullary breast carcinoma and invasive ductal carcinoma: a review study." *Iranian journal of medical sciences* 43.4 (2018): 365.

Darwish, A. D., et al;.. "Breast cancer in women aging 35 years old and younger: The Egyptian National Cancer Institute (NCI) experience." *The Breast* 31 (2017): 1-8.

De Cicco P, Catani MV, Gasperi V, Sibilano M, Quaglietta M, Savini I. Nutrition and Breast Cancer: A Literature Review on Prevention, Treatment and Recurrence. *Nutrients.* 2019 Jul 3;11(7):1514. doi: 10.3390/nu11071514. PMID: 31277273; PMCID: PMC6682953.

de Nonneville, A., and A. Goncalves. "Triple-Negative Breast Cancer: Current Data and Future Prospects." *ONCOLOGIE* 21.1-4 (2019): 33-39.

De Santis R. Anti-ErbB2 immunotherapeutics: struggling to make better antibodies for cancer therapy. *MAbs*. 2020 Jan-Dec;12(1):1725346. doi: 10.1080/19420862.2020.1725346. PMID: 32054397; PMCID: PMC7039626.

Dent S, Ammendolea C, Christofides A, Edwards S, Incekol D, Pourmirza B, Kfoury S, Poirier B. A multidisciplinary perspective on the subcutaneous administration of trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *Curr Oncol*. 2019 Feb;26(1):e70-e80. doi: 10.3747/co.26.4220. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30853812; PMCID: PMC6380645.

Derek G. Waller BSc (HONS), DM, MBBS (HONS), FRCP, Anthony P. Sampson MA, PhD, FHEA, FBPhS. *Chemotherapy of malignancy*. in *Medical Pharmacology and Therapeutics (Fifth Edition)*, 2018

Deshmukh SK, Srivastava SK, Poosarla T, Dyess DL, Holliday NP, Singh AP, Singh S. Inflammation, immunosuppressive microenvironment and breast cancer: opportunities for cancer prevention and therapy. *Ann Transl Med*. 2019 Oct;7(20):593. doi: 10.21037/atm.2019.09.68. PMID: 31807574; PMCID: PMC6861749.

Dierssen-Sotos T, Palazuelos-Calderón C, Jiménez-Moleón JJ, Aragonés N, Altzibar JM, Castaño-Vinyals G, Martín-Sánchez V, Gómez-Acebo I, Guevara M, Tardón A, Pérez-Gómez B, Amiano P, Moreno V, Molina AJ, Alonso-Molero J, Moreno-Iribas C, Kogevinas M, Pollán M, Llorca J. Reproductive risk factors in breast cancer and genetic hormonal pathways: a gene-environment interaction in the MCC-Spain project. *BMC Cancer*. 2018 Mar 12;18(1):280. doi: 10.1186/s12885-018-4182-3. PMID: 29530003; PMCID: PMC5848450.

Drăgănescu M, Carmocan C. Hormone Therapy in Breast Cancer. *Chirurgia (Bucur)*. 2017 Jul-Aug;112(4):413-417. doi: 10.21614/chirurgia.112.4.413. PMID: 28862117.

Dydjow-Bendek D, Zagożdżon P. Total Dietary Fats, Fatty Acids, and Omega-3/Omega-6 Ratio as Risk Factors of Breast Cancer in the Polish Population - a Case-Control Study. *In Vivo*. 2020 Jan-Feb;34(1):423-431. doi: 10.21873/invivo.11791. PMID: 31882509; PMCID: PMC6984116.

Evans DGR, Harkness EF, Brentnall AR, van Veen EM, Astley SM, Byers H, Sampson S, Southworth J, Stavrinou P, Howell SJ, Maxwell AJ, Howell A, Newman WG, Cuzick J. Breast cancer pathology and stage are better predicted by risk stratification models that include mammographic density and common genetic variants. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Jul;176(1):141-148. doi: 10.1007/s10549-019-05210-2. Epub 2019 Apr 2. PMID: 30941651; PMCID: PMC6548748.

Ewert, Nicole, Darren Brenner, and Edwin Wang. "An analysis of mutational signatures in breast cancer among young women." *URSCA Proceedings* 4 (2018).

Farouk O, Ebrahim MA, Senbel A, Emarah Z, Abozeed W, Seisa MO, Mackisack S, Abdel Jalil S, Abdelhady S. Breast cancer characteristics in very young Egyptian women  $\leq 35$  years. *Breast Cancer* (Dove Med Press). 2016 Apr 5;8:53-8. doi: 10.2147/BCTT.S99350. PMID: 27103842; PMCID: PMC4827892.

Feng X, Li J, Li H, Chen H, Li F, Liu Q, You ZH, Zhou F. Age Is Important for the Early-Stage Detection of Breast Cancer on Both Transcriptomic and Methylopic Biomarkers. *Front Genet*. 2019 Mar 26;10:212. doi: 10.3389/fgene.2019.00212. PMID: 30984234; PMCID: PMC6448048.

Fouad TM, Barrera AMG, Reuben JM, Lucci A, Woodward WA, Stauder MC, Lim B, DeSnyder SM, Arun B, Gildy B, Valero V, Hortobagyi GN, Ueno NT. Inflammatory breast cancer: a proposed conceptual shift in the UICC-AJCC TNM staging system. *Lancet Oncol*. 2017 Apr;18(4):e228-e232. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30192-4. PMID: 28368261; PMCID: PMC6140765.

Fresques T, Zirbes A, Shalabi S, Samson S, Preto S, Stampfer MR, LaBarge MA. Breast Tissue Biology Expands the Possibilities for Prevention of Age-Related Breast Cancers. *Front Cell Dev Biol*. 2019 Aug 28;7:174. doi: 10.3389/fcell.2019.00174. PMID: 31555644; PMCID: PMC6722426.

Gallardo-Alvarado LN, Tusié-Luna MT, Tusié-Luna MI, Díaz-Chávez J, Segura YX, Bargallo-Rocha E, Villarreal C, Herrera-Montalvo LA, Herrera-Medina EM, Cantu-de Leon DF. Prevalence of germline mutations in the TP53 gene in patients with early-onset breast cancer in the Mexican population. *BMC Cancer*. 2019 Feb 1;19(1):118. doi: 10.1186/s12885-019-5312-2. PMID: 30709381; PMCID: PMC6359755.

Gandhi N, Das GM. Metabolic Reprogramming in Breast Cancer and Its Therapeutic Implications. *Cells*. 2019 Jan 26;8(2):89. doi: 10.3390/cells8020089. PMID: 30691108; PMCID: PMC6406734.

Gao JJ, Swain SM. Luminal A Cancer du sein et analyses moléculaires: une revue. *Oncologist*. Mai 2018; 23 (5): 556-565. doi: 10.1634 / theoncologist.2017-0535. En ligne du 22 février 2018. PMID: 29472313; PMCID: PMC5947456.

Gao, Jennifer J., and Sandra M. Swain. "Luminal a breast cancer and molecular assays: a review." *The oncologist* 23.5 (2018): 556.

Gerratana L, Basile D, Buono G, De Placido S, Giuliano M, Minichillo S, Coinu A, Martorana F, De Santo I, Del Mastro L, De Laurentiis M, Puglisi F, Arpino G. Androgen receptor in triple negative breast cancer: A potential target for the targetless subtype. *Cancer Treat Rev*. 2018 Jul;68:102-110. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.06.005. Epub 2018 Jun 11. PMID: 29940524.

Giudici F, Scaggiante B, Scomersi S, Bortul M, Tonutti M, Zanconati F. Breastfeeding: a reproductive factor able to reduce the risk of luminal B breast cancer in premenopausal White women. *Eur J Cancer Prev.* 2017 May;26(3):217-224. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000220. PMID: 26849393.

Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, Weaver DL, Winchester DJ, Hortobagyi GN. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017 Jul 8;67(4):290-303. doi: 10.3322/caac.21393. Epub 2017 Mar 14. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2017 Jul 8;67(4):345. PMID: 28294295

Gkountela, Sofia, et al;.. "Circulating tumor cell clustering shapes DNA methylation to enable metastasis seeding." *Cell* 176.1-2 (2019): 98-112.

Hamdan, Diaddin, et al;.. "Génomique du cancer du sein appliquée aux traitements." *Revue Francophone des Laboratoires* 2018.506 (2018): 52-60.

Hamdi-Cherif, M., et al;.. "Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014." *J Cancer Res Ther* 3.9 (2015): 100-104.

Hamer J, Warner E. Lifestyle modifications for patients with breast cancer to improve prognosis and optimize overall health. *CMAJ.* 2017 Feb 21;189(7):E268-E274. doi: 10.1503/cmaj.160464. PMID: 28246240; PMCID: PMC5318212.

Harold J Burstein, MD, PhD.Tumor, Node, Metastasis (TNM) staging classification for breast cancer.(2020).[https://www.uptodate.com/contents/tumor-node-metastasis-tnm-staging-classification-for-breast-cancer?search=breast%20cancer&topicRef=737&source=see\\_link#H2477246995](https://www.uptodate.com/contents/tumor-node-metastasis-tnm-staging-classification-for-breast-cancer?search=breast%20cancer&topicRef=737&source=see_link#H2477246995)

Hashmi, Atif Ali, et al;.. "Ki67 index in intrinsic breast cancer subtypes and its association with prognostic parameters." *BMC research notes* 12.1 (2019): 1-5.

Hashmi, Atif Ali, et al;.. "Prognostic parameters of luminal A and luminal B intrinsic breast cancer subtypes of Pakistani patients." *World journal of surgical oncology* 16.1 (2018): 1.

Hironaka-Mitsuhashi A, Matsuzaki J, Takahashi RU, Yoshida M, Nezu Y, Yamamoto Y, Shiino S, Kinoshita T, Ushijima T, Hiraoka N, Shimizu C, Tamura K, Ochiya T. A tissue microRNA signature that predicts the prognosis of breast cancer in young women. *PLoS One.* 2017 Nov 15;12(11):e0187638. doi: 10.1371/journal.pone.0187638. PMID: 29141042; PMCID: PMC5687766.

Holli-Helenius, Kirsi, et al;.. "MRI texture analysis in differentiating luminal A and luminal B breast cancer molecular subtypes-a feasibility study." *BMC medical imaging* 17.1 (2017): 69.

Hung, Mao-Chin, and Yu-Yi Huang. "Three Nuclear Medicine diagnostic procedures and breast cancer mortality in women. A population-analysis in Taiwan based upon National Health Insurance database." *Hellenic journal of nuclear medicine* 22.2 (2019): 111-115.

Hunt, K. Kelly, and E. A. Mittendorf. "Diseases of the breast." *Sabiston Textbook of Surgery. 20th ed. Philadelphia, PA: Elsevier* (2017).

Huss L, Butt ST, Almgren P, Borgquist S, Brandt J, Försti A, Melander O, Manjer J. SNPs related to vitamin D and breast cancer risk: a case-control study. *Breast Cancer Res.* 2018 Jan 2;20(1):1. doi: 10.1186/s13058-017-0925-3. PMID: 29291743; PMCID: PMC5748964.

I Mohammed S, Utturkar S, Lee M, Yang HH, Cui Z, Atallah Lanman N, Zhang G, Ramos Cardona XE, Mittal SK, Miller MA. Ductal Carcinoma In Situ Progression in Dog Model of Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2020 Feb 11;12(2):418. doi: 10.3390/cancers12020418. PMID: 32053966; PMCID: PMC7072653.

Iacoviello, Licia, et al;.. "Epidemiology of breast cancer, a paradigm of the" common soil" hypothesis." *Seminars in Cancer Biology.* Academic Press, 2020.

Joglekar-Javadekar, Madhura, et al;.. "Characterization and targeting of platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) in inflammatory breast cancer (IBC)." *Neoplasia* 19.7 (2017): 564-573. Chen S, Chen H, Yi Y, Jiang X, Lei H, Luo X, Chen Y, Liu S, Yuan D, Jia X, Li J. Comparative study of breast cancer with or without concomitant Paget disease: An analysis of the SEER database. *Cancer Med.* 2019 Jul;8(8):4043-4054. doi: 10.1002/cam4.2242. Epub 2019 May 28. PMID: 31134761; PMCID: PMC6639179.

Johnson RH, Anders CK, Litton JK, Ruddy KJ, Bleyer A. Breast cancer in adolescents and young adults. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Dec;65(12):e27397. doi: 10.1002/pbc.27397. Epub 2018 Aug 28. PMID: 30156052; PMCID: PMC6192832.

Jolly TA, Williams GR, Bushan S, Pergolotti M, Nyrop KA, Jones EL, Muss HB. Adjuvant treatment for older women with invasive breast cancer. *Womens Health (Lond).* 2016 Jan;12(1):129-45; quiz 145-6. doi: 10.2217/whe.15.92. PMID: 26767315; PMCID: PMC5779574.

Jordan RM, Vandeverveken RL, Oxenberg J. Breast Cancer Conservation Therapy. 2019 Sep 23. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–.* PMID: 31613488.

Kanbayashi C, Iwata H. Current approach and future perspective for ductal carcinoma in situ of the breast. *Jpn J Clin Oncol.* 2017 Aug 1;47(8):671-677. doi: 10.1093/jjco/hyx059. PMID: 28486668; PMCID: PMC5896693

Kapil U, Bhadoria AS, Sareen N, Singh P, Dwivedi SN. Reproductive factors and risk of breast cancer: A Review. *Indian J Cancer*. 2014 Oct-Dec;51(4):571-6. doi: 10.4103/0019-509X.175345. PMID: 26842199

Khaja, Anam, and Nirupama DeSilva. "The female adolescent breast: disorders of development." *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 31.5 (2019): 293-297.

Kim C, Gao R, Sei E, Brandt R, Hartman J, Hatschek T, Crosetto N, Foukakis T, Navin NE. Chemoresistance Evolution in Triple-Negative Breast Cancer Delineated by Single-Cell Sequencing. *Cell*. 2018 May 3;173(4):879-893.e13. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.041. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29681456; PMCID: PMC6132060.

Kim EJ, Park HS, Kim JY, Kim SI, Cho YU, Park BW. Évaluation du système de stadification pronostique de l'American Joint Committee on Cancer 8th Edition for Breast Cancer: Comparisons with the Conventional Anatomic Staging System. *J Cancer du sein*. 2020 9 janvier; 23 (1): 59-68. doi: 10.4048 / jbc.2020.23.e9. PMID: 32140270; PMCID: PMC7043951.

Koh J, Kim MJ. Introduction of a New Staging System of Breast Cancer for Radiologists: An Emphasis on the Prognostic Stage. *Korean J Radiol*. 2019 Jan;20(1):69-82. doi: 10.3348/kjr.2018.0231. Epub 2018 Dec 27. PMID: 30627023; PMCID: PMC6315072.

Koopman T, Buikema HJ, Hollema H, de Bock GH, van der Vegt B. Digital image analysis of Ki67 proliferation index in breast cancer using virtual dual staining on whole tissue sections: clinical validation and inter-platform agreement. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 May;169(1):33-42. doi: 10.1007/s10549-018-4669-2. Epub 2018 Jan 18. PMID: 29349710; PMCID: PMC5882622.

Krusinska B, Hawrysz I, Wadolowska L, Slowinska MA, Biernacki M, Czerwinska A, Golota JJ. Associations of Mediterranean Diet and a Posteriori Derived Dietary Patterns with Breast and Lung Cancer Risk: A Case-Control Study. *Nutrients*. 2018 Apr 11;10(4):470. doi: 10.3390/nu10040470. PMID: 29641468; PMCID: PMC5946255.

Kudela E, Samec M, Kubatka P, Nachajova M, Laucekova Z, Liskova A, Dokus K, Biringer K, Simova D, Gabonova E, Dankova Z, Biskupska Bodova K, Zubor P, Trog D. Breast Cancer in Young Women: Status Quo and Advanced Disease Management by a Predictive, Preventive, and Personalized Approach. *Cancers (Basel)*. 2019 Nov 14;11(11):1791. doi: 10.3390/cancers11111791. PMID: 31739537; PMCID: PMC6896106.

Kurozumi S, Matsumoto H, Inoue K, Tozuka K, Hayashi Y, Kurosumi M, Oyama T, Fujii T, Horiguchi J, Kuwano H. Impact of combining the progesterone receptor and preoperative endocrine prognostic index (PEPI) as a prognostic factor after neoadjuvant endocrine therapy using aromatase inhibitors in

postmenopausal ER positive and HER2 negative breast cancer. *PLoS One*. 2018 Aug 6;13(8):e0201846. doi: 10.1371/journal.pone.0201846. PMID: 30080878; PMCID: PMC6078304.

Lanta, Quitterie, Patrick Arveux, and Bernard Asselain. "Epidemiology and socio-cultural specificities of young women with breast cancer." *Bulletin du Cancer* 106.12S1 (2019): S4-S9.

Lee CI, Goodwin A, Wilcken N. Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 3;1(1):CD011093. doi: 10.1002/14651858.CD011093.pub2. PMID: 28043088; PMCID: PMC6464820.

Lee J, Oh M, Ko S, Park C, Lee ES, Kim HA, Jung Y, Lee J; Korean Breast Cancer Society. Parity Differently Affects the Breast Cancer Specific Survival from Ductal Carcinoma In Situ to Invasive Cancer: A Registry-Based Retrospective Study from Korea. *Breast Cancer (Auckl)*. 2019 Jan 27;13:1178223418825134. doi: 10.1177/1178223418825134. PMID: 30728717; PMCID: PMC6350119.

Lee J, Oh M; Korean Breast Cancer Society. Effects of interval between age at first pregnancy and age at diagnosis on breast cancer survival according to menopausal status: a register-based study in Korea. *BMC Womens Health*. 2014 Sep 18;14:113. doi: 10.1186/1472-6874-14-113. PMID: 25231360; PMCID: PMC4180146.

Leehy KA, Truong TH, Mauro LJ, Lange CA. Progesterone receptors (PR) mediate STAT actions: PR and prolactin receptor signaling crosstalk in breast cancer models. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Feb;176:88-93. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.04.011. Epub 2017 Apr 23. PMID: 28442393; PMCID: PMC5653461.

Lesur, Anne, Florence Dalenc, and Marie Beguignot. "Consultation dédiée de prescription d'une hormonothérapie adjuvante chez la femme jeune traitée pour cancer du sein hormonosensible: une clé pour améliorer l'adhésion?." *Bulletin du Cancer* 106.12 (2019): S28-S36.

Li M, Han M, Chen Z, Tang Y, Ma J, Zhang Z, Liu Z, Zhang N, Xi C, Liu J, Tian D, Wang X, Huang X, Chen J, Wang W, Zhai S. Does marital status correlate with the female breast cancer risk? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2020 Mar 5;15(3):e0229899. doi: 10.1371/journal.pone.0229899. PMID: 32134997; PMCID: PMC7058335.

Li ZH, Hu PH, Tu JH, Yu NS. Luminal B breast cancer: patterns of recurrence and clinical outcome. *Oncotarget*. 2016 Oct 4;7(40):65024-65033. doi: 10.18632/oncotarget.11344. PMID: 27542253; PMCID: PMC5323135.

Lim B, Woodward WA, Wang X, Reuben JM, Ueno NT. Inflammatory breast cancer biology: the tumour microenvironment is key. *Nat Rev Cancer*. 2018 Aug;18(8):485-499. doi: 10.1038/s41568-018-0010-y. Erratum in: *Nat Rev Cancer*. 2018 May 10;; PMID: 29703913.

Lim E, Palmieri C, Tilley WD. Renewed interest in the progesterone receptor in breast cancer. *Br J Cancer*. 2016 Oct 11;115(8):909-911. doi: 10.1038/bjc.2016.303. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27657336; PMCID: PMC5061913.

Lim LY, Ho PJ, Liu J, Chay WY, Tan MH, Hartman M, Li J. Determinants of breast size in Asian women. *Sci Rep*. 2018 Jan 19;8(1):1201. doi: 10.1038/s41598-018-19437-4. PMID: 29352164; PMCID: PMC5775321.

Limaïem F, Ahmad F. Cancer, Mucinous Breast Carcinoma. 2019 Nov 18. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PMID: 30855918.

Liu C, Li H, Zhuo R, Wang L, He L, Ruan Q, Luan X, Mo X, Sun Y. Le rapport ganglions lymphatiques de grade prédit la survie du cancer du sein dans différents types moléculaires: surveillance, épidémiologie et fin résultats analyse basée sur la population. *Médecine (Baltimore)*. 2019 Jul; 98 (28): e16436. doi: 10.1097 / MD.0000000000016436. PMID: 31305469; PMCID: PMC6641679

Liu YL, Wang DW, Yang ZC, Ma R, Li Z, Suo W, Zhao Z, Li ZW. Marital status is an independent prognostic factor in inflammatory breast cancer patients: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Nov;178(2):379-388. doi: 10.1007/s10549-019-05385-8. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31414242; PMCID: PMC6797700.

Løberg M, Lousdal ML, Bretthauer M, Kalager M. Benefits and harms of mammography screening. *Breast Cancer Res*. 2015 May 1;17(1):63. doi: 10.1186/s13058-015-0525-z. PMID: 25928287; PMCID: PMC4415291.

Lopez, Monica E., and Oluyinka O. Olutoye. "Breast embryology, anatomy, and physiology." *Endocrine Surgery in Children*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2018. 365-376.

Ma H, Ursin G, Xu X, Lee E, Togawa K, Duan L, Lu Y, Malone KE, Marchbanks PA, McDonald JA, Simon MS, Folger SG, Sullivan-Halley J, Deapen DM, Press MF, Bernstein L. Reproductive factors and the risk of triple-negative breast cancer in white women and African-American women: a pooled analysis. *Breast Cancer Res*. 2017 Jan 13;19(1):6. doi: 10.1186/s13058-016-0799-9. PMID: 28086982; PMCID: PMC5237290.

Manissolle, Chloé, et al;.. "Femmes traitées pour un cancer du sein: retentissement sur la qualité de vie de la chimiothérapie." *Médecine* 16.4 (2020): 182-186.

Manso L, Sanchez-Muñoz A, Calvo I, Izarzugaza Y, Plata J, Rodriguez C. Late Administration of Trastuzumab Emtansine Might Lead to Loss of Chance for Better Outcome in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2018 Aug;13(4):277-283. doi: 10.1159/000488794. Epub 2018 Jul 13. PMID: 30319330; PMCID: PMC6170918.

Maran-Gonzalez, Aurélie, et al;.. "Recommandations du GEFPICS pour la prise en charge des prélèvements dans le cadre du traitement néoadjuvant du cancer du sein." *Annales de Pathologie*. Vol. 39. No. 6. Elsevier Masson, 2019.

Martínez ME, Unkart JT, Tao L, Kroenke CH, Schwab R, Komenaka I, Gomez SL. Prognostic significance of marital status in breast cancer survival: A population-based study. *PLoS One*. 2017 May 5;12(5):e0175515. doi: 10.1371/journal.pone.0175515. PMID: 28475579; PMCID: PMC5419505.

Martínez, María Teresa, et al;.. "Breast Cancer in Very Young Patients in a Spanish Cohort: Age as an Independent Bad Prognostic Indicator." *Breast cancer: basic and clinical research* 13 (2019): 1178223419828766.

McGhee, Deirdre E., and Julie R. Steele. "Breast Biomechanics: What Do We Really Know?." *Physiology* 35.2 (2020): 144-156.

Mehemmai, Chiraz, et al;.. "BRCA1 and BRCA2 Germline Mutation Analysis in Hereditary Breast/Ovarian Cancer Families from the Aures Region (Eastern Algeria): First Report." *Pathology & Oncology Research* (2019): 1-12.

Mehemmai, Chiraz, et al;.. "BRCA1 and BRCA2 Germline Mutation Analysis in Hereditary Breast/Ovarian Cancer Families from the Aures Region (Eastern Algeria): First Report." *Pathology & Oncology Research* (2019): 1-12.

Meng Y, Sun J, Wang X, Hu T, Ma Y, Kong C, Piao H, Yu T, Zhang G. Exosomes: A Promising Avenue for the Diagnosis of Breast Cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2019 Jan 1;18:1533033818821421. doi: 10.1177/1533033818821421. PMID: 30760122; PMCID: PMC6373987.

Menta A, Fouad TM, Lucci A, Le-Petross H, Stauder MC, Woodward WA, Ueno NT, Lim B. Inflammatory Breast Cancer: What to Know About This Unique, Aggressive Breast Cancer. *Surg Clin North Am*. 2018 Aug;98(4):787-800. doi: 10.1016/j.suc.2018.03.009. Epub 2018 May 24. PMID: 30005774.

Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2019 Apr 10;11:151-164. doi: 10.2147/BCTT.S176070. PMID: 31040712; PMCID: PMC6462164.

Mueller C, Haymond A, Davis JB, Williams A, Espina V. Protein biomarkers for subtyping breast cancer and implications for future research. *Expert Rev Proteomics*. 2018 Feb;15(2):131-152. doi: 10.1080/14789450.2018.1421071. Epub 2018 Jan 3. PMID: 29271260; PMCID: PMC6104835.

Ndounga, Eliane, et al;.. "Cancer du sein chez la femme de 35 ans et moins au CHU de Brazzaville." *PAMJ-Clinical Medicine* 2.94 (2020).

Niazi MKK, Senaras C, Pennell M, Arole V, Tozbikian G, Gurcan MN. Relationship between the Ki67 index and its area based approximation in breast cancer. *BMC Cancer*. 2018 Sep 3;18(1):867. doi: 10.1186/s12885-018-4735-5. PMID: 30176814; PMCID: PMC6122570.

Noordhoek I, de Groot AF, Cohen D, Liefers GJ, Portielje JEA, Kroep JR. Higher ER load is not associated with better outcome in stage 1-3 breast cancer: a descriptive overview of quantitative HR analysis in operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Jul;176(1):27-36. doi: 10.1007/s10549-019-05233-9. Epub 2019 Apr 17. PMID: 30997625; PMCID: PMC6548750.

Padilla-Raygoza N, Monroy-Torres R, Sandoval-Salazar C, Vera-Becerra LE, Patiño-López ME, de Lourdes García-Campos M, Campos VB, Del Carmen Ortega Jiménez M, Del Carmen Delgado-Sandoval S, Ramírez-Gómez XS, Jimenez-García SN, Lemus HLL. Cancer prevention programmes in Mexico: are we doing enough? *Ecancermedicalscience*. 2020 Jan 6;14:997. doi: 10.3332/ecancer.2020.997. PMID: 32153652; PMCID: PMC7032937.

Pakdel F. Molecular Pathways of Estrogen Receptor Action. *Int J Mol Sci*. 2018 Aug 31;19(9):2591. doi: 10.3390/ijms19092591. PMID: 30200344; PMCID: PMC6164862.

Palomeras S, Ruiz-Martínez S, Puig T. Targeting Breast Cancer Stem Cells to Overcome Treatment Resistance. *Molecules*. 2018 Aug 30;23(9):2193. doi: 10.3390/molecules23092193. PMID: 30200262; PMCID: PMC6225226.

Paluch-Shimon, Shani, et al;.. "ESO-ESMO 4rd International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4)." *Annals of Oncology* (2020).

Papanastasiou A, Seliniotaki T, Rizos E, Kampoli K, Ntavatzikos A, Arkadopoulos N, Tsionou C, Spandidos DA, Koumarianou A. Role of stress, age and adjuvant therapy in the cognitive function of patients with breast cancer. *Oncol Lett*. 2019 Jul;18(1):507-517. doi: 10.3892/ol.2019.10361. Epub 2019 May 15. PMID: 31289522; PMCID: PMC6540331.

Parise C, Caggiano V. The influence of marital status and race/ethnicity on risk of mortality for triple negative breast cancer. *PLoS One*. 2018 Apr 26;13(4):e0196134. doi: 10.1371/journal.pone.0196134. PMID: 29698415; PMCID: PMC5919436.

Parsons J, Francavilla C. 'Omics Approaches to Explore the Breast Cancer Landscape. *Front Cell Dev Biol.* 2020 Jan 22;7:395. doi: 10.3389/fcell.2019.00395. PMID: 32039208; PMCID: PMC6987401.

Prat, Aleix, et al;.. "Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer." *The Breast* 24 (2015): S26-S35.

Priya, V., and P. Prasaad. "Tubulo-lobular carcinoma: a rare mixed invasive carcinoma of breast." *Int J Res Med Sci* 5 (2017): 2818-20.

Quan, May Lynn, et al;.. "The effect of surgery type on survival and recurrence in very young women with breast cancer." *Journal of surgical oncology* 115.2 (2017): 122-130.

Radhi, S. "Molecular Changes During Breast Cancer and Mechanisms of Endocrine Therapy Resistance." *Progress in molecular biology and translational science.* Vol. 144. Academic Press, 2016. 539-562.

Rahman SA, Al-Marzouki A, Otim M, Khalil Khayat NEH, Yousuf R, Rahman P. Awareness about Breast Cancer and Breast Self-Examination among Female Students at the University of Sharjah: A Cross-Sectional Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019 Jun 1;20(6):1901-1908. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.6.1901. PMID: 31244316; PMCID: PMC7021607.

Rehnke RD, Groening RM, Van Buskirk ER, Clarke JM. Anatomy of the Superficial Fascia System of the Breast: A Comprehensive Theory of Breast Fascial Anatomy. *Plast Reconstr Surg.* 2018 Nov;142(5):1135-1144. doi: 10.1097/PRS.0000000000004948. PMID: 30511967; PMCID: PMC6211786.

Reisenbichler ES, Zynger D. Staging of breast carcinoma (AJCC 8th Edition). PathologyOutlines.com website. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantstaging.html>. Accessed May 14th, 2020

Rimawi MF, De Angelis C, Contreras A, Pareja F, Geyer FC, Burke KA, Herrera S, Wang T, Mayer IA, Forero A, Nanda R, Goetz MP, Chang JC, Krop IE, Wolff AC, Pavlick AC, Fuqua SAW, Gutierrez C, Hilsenbeck SG, Li MM, Weigelt B, Reis-Filho JS, Kent Osborne C, Schiff R. Low PTEN levels and PIK3CA mutations predict resistance to neoadjuvant lapatinib and trastuzumab without chemotherapy in patients with HER2 over-expressing breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Feb;167(3):731-740. doi: 10.1007/s10549-017-4533-9. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29110152; PMCID: PMC5821069.

Rinnerthaler G, Gampenrieder SP, Greil R. HER2 Directed Antibody-Drug-Conjugates beyond T-DM1 in Breast Cancer. *Int J Mol Sci.* 2019 Mar 5;20(5):1115. doi: 10.3390/ijms20051115. PMID: 30841523; PMCID: PMC6429068.

Rivard AB, Galarza-Paez L, Peterson DC. Anatomy, Thorax, Breast. 2019 Jun 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PMID: 30137859.

Rocha-Brischiliari, Sheila Cristina, et al;.. "The rise in mortality from breast cancer in young women: trend analysis in Brazil." *PLoS One* 12.1 (2017).

Romero P, Benhamo V, Deniziaut G, Fuhrmann L, Berger F, Manié E, Bhalshankar J, Vacher S, Laurent C, Marangoni E, Gruel N, MacGrogan G, Rouzier R, Delattre O, Popova T, Reyat F, Stern MH, Stoppa-Lyonnet D, Marchiò C, Bièche I, Vincent-Salomon A. Medullary Breast Carcinoma, a Triple-Negative Breast Cancer Associated with BCLG Overexpression. *Am J Pathol.* 2018 Oct;188(10):2378-2391. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.06.021. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30075151.

Romieu I, Biessy C, Carayol M, His M, Torres-Mejía G, Ángeles-Llerenas A, Sánchez GI, Jaramillo R, Navarro E, Porrás C, Ocampo R, Rodríguez AC, Garmendia ML, Bustamante E, Olivier M, Porter P, Rinaldi S; PRECAMA team. Reproductive factors and molecular subtypes of breast cancer among premenopausal women in Latin America: the PRECAMA study. *Sci Rep.* 2018 Aug 30;8(1):13109. doi: 10.1038/s41598-018-31393-7. PMID: 30166604; PMCID: PMC6117299.

Romieu II, Amadou A, Chajes V. The Role of Diet, Physical Activity, Body Fatness, and Breastfeeding in Breast Cancer in Young Women: Epidemiological Evidence. *Rev Invest Clin.* 2017 Jul-Aug;69(4):193-203. doi: 10.24875/ric.17002263. PMID: 28776604.

Rosenberg SM, Partridge AH. Management of breast cancer in very young women. *Breast.* 2015 Nov;24 Suppl 2:S154-8. doi: 10.1016/j.breast.2015.07.036. PMID: 26255745.

Roychowdhury M. Carcinome invasif sans type particulier (SAI canalaire). Site Web de PathologyOutlines.com. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantductalNOS.html>. Consulté le 27 mars 2020.

Rudolph A, Chang-Claude J, Schmidt MK. Gene-environment interaction and risk of breast cancer. *Br J Cancer.* 2016 Jan 19;114(2):125-33. doi: 10.1038/bjc.2015.439. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26757262; PMCID: PMC4815812.

S. Radhi. Molecular and cellular changes in the cancer cell. in *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 2016

Sabiani, Laura, et al;.. "Breast cancer in young women: Pathologic features and molecular phenotype." *The Breast* 29 (2016): 109-116.

Saghatchian, Mahasti, and Anne Lesur. "Management of side effects related to adjuvant hormone therapy in young women with breast cancer." *Bulletin du Cancer* 106.12S1 (2019): S37-S42.

Sama CB, Dzekem B, Kehbila J, Ekabe CJ, Vofo B, Abua NL, Dingana TN, Angwafo F III. Awareness of breast cancer and breast self-examination among female undergraduate students in a higher teachers training college in Cameroon. *Pan Afr Med J.* 2017 Sep 29;28:91. doi: 10.11604/pamj.2017.28.91.10986. PMID: 29255561; PMCID: PMC5724944.

Samavat H, Kurzer MS. Estrogen metabolism and breast cancer. *Cancer Lett.* 2015 Jan 28;356(2 Pt A):231-43. doi: 10.1016/j.canlet.2014.04.018. Epub 2014 Apr 28. PMID: 24784887; PMCID: PMC4505810.

Sánchez-Bayona R, Gea A, Gardeazabal I, Romanos-Nanclares A, Martínez-González MÁ, Bes-Rastrollo M, Santisteban M, Toledo E. Binge Drinking and Risk of Breast Cancer: Results from the SUN ('Seguimiento Universidad de Navarra') Project. *Nutrients.* 2020 Mar 10;12(3):731. doi: 10.3390/nu12030731. PMID: 32164388; PMCID: PMC7146187.

Schon K, Tischkowitz M. Clinical implications of germline mutations in breast cancer: TP53. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Jan;167(2):417-423. doi: 10.1007/s10549-017-4531-y. Epub 2017 Oct 16. PMID: 29039119; PMCID: PMC5790840.

Seiler A, Chen MA, Brown RL, Fagundes CP. Obesity, Dietary Factors, Nutrition, and Breast Cancer Risk. *Curr Breast Cancer Rep.* 2018 Mar;10(1):14-27. doi: 10.1007/s12609-018-0264-0. Epub 2018 Jan 19. PMID: 30662586; PMCID: PMC6335046.

Shahrokh S, Mansouri V, Razzaghi M. Assessment of the SRC Inhibition Role in the Efficacy of Breast Cancer Radiotherapy. *J Lasers Med Sci.* 2019 Fall;10(Suppl 1):S18-S22. doi: 10.15171/jlms.2019.S4. Epub 2019 Dec 1. PMID: 32021668; PMCID: PMC6983874.

Shallo, Seifadin Ahmed, and Jibril Dori Boru. "Breast self-examination practice and associated factors among female healthcare workers in West Shoa Zone, Western Ethiopia 2019: a cross-sectional study." *BMC research notes* 12.1 (2019): 637.

Shapira N. The potential contribution of dietary factors to breast cancer prevention. *Eur J Cancer Prev.* 2017 Sep;26(5):385-395. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000406. PMID: 28746163; PMCID: PMC5553235.

Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, Shi W, Jiang J, Yao PP, Zhu HP. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci.* 2017 Nov 1;13(11):1387-1397. doi: 10.7150/ijbs.21635. PMID: 29209143; PMCID: PMC5715522.

Tahari, Z., et al;.. "Study of Serum Carcinoembryonic antigen's Profile for Breast Cancer in Western algeria: 100 cases." *The Gulf journal of oncology* 1.23 (2017): 33-36.

Tao M, Chen S, Zhang X, Zhou Q. Ki-67 labeling index is a predictive marker for a pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(51):e9384. doi: 10.1097/MD.00000000000009384. PMID: 29390540; PMCID: PMC5758242.

Tasdemir N, Bossart EA, Li Z, Zhu L, Sikora MJ, Levine KM, Jacobsen BM, Tseng GC, Davidson NE, Oesterreich S. Comprehensive Phenotypic Characterization of Human Invasive Lobular Carcinoma Cell Lines in 2D and 3D Cultures. *Cancer Res*. 2018 Nov 1;78(21):6209-6222. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-1416. Epub 2018 Sep 18. PMID: 30228172; PMCID: PMC6507416.

Taskaynatan H, Kucukzeybek Y, Alacacioglu A, Yildiz Y, Salman T, Oflazoglu U, Varol U, Bolat Kucukzeybek B, Kemal Atahan M, Oktay Tarhan M. Is adjuvant chemotherapy necessary for Luminal A-like breast cancer? *J BUON*. 2018 Jul-Aug;23(4):877-882. PMID: 30358189.

Terävä J, Tiainen L, Lamminmäki U, Kellokumpu-Lehtinen PL, Pettersson K, Gidwani K. Lectin nanoparticle assays for detecting breast cancer-associated glycovariants of cancer antigen 15-3 (CA15-3) in human plasma. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219480. Published 2019 Jul 25. doi:10.1371/journal.pone.0219480

Thapa B, Singh Y, Sayami P, Shrestha UK, Sapkota R, Sayami G. Breast cancer in young women from a low risk population in Nepal. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(9):5095e9.

Tian JM, Ran B, Zhang CL, Yan DM, Li XH. Estrogen and progesterone promote breast cancer cell proliferation by inducing cyclin G1 expression. *Braz J Med Biol Res*. 2018 Jan 23;51(3):1-7. doi: 10.1590/1414-431X20175612. PMID: 29513878; PMCID: PMC5912097.

Toss A, Venturelli M, Peterle C, Piacentini F, Cascinu S, Cortesi L. Molecular Biomarkers for Prediction of Targeted Therapy Response in Metastatic Breast Cancer: Trick or Treat? *Int J Mol Sci*. 2017 Jan 4;18(1):85. doi: 10.3390/ijms18010085. PMID: 28054957; PMCID: PMC5297719.

Tsoukalas, N., et al;.. "Mucinous breast carcinoma with tall columnar cells." *The Annals of The Royal College of Surgeons of England* 100.5 (2018): e132-e135.

Urbina-Jara LK, Rojas-Martinez A, Martinez-Ledesma E, Aguilar D, Villarreal-Garza C, Ortiz-Lopez R. Landscape of Germline Mutations in DNA Repair Genes for Breast Cancer in Latin America: Opportunities for PARP-Like Inhibitors and Immunotherapy. *Genes (Basel)*. 2019 Oct 10;10(10):786. doi: 10.3390/genes10100786. PMID: PMID: 26332814.31658756; PMCID: PMC6827033.

van Veen EM, Brentnall AR, Byers H, Harkness EF, Astley SM, Sampson S, Howell A, Newman WG, Cuzick J, Evans DGR. Use of Single-Nucleotide Polymorphisms and Mammographic Density Plus

Classic Risk Factors for Breast Cancer Risk Prediction. *JAMA Oncol.* 2018 Apr 1;4(4):476-482. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.4881. PMID: 29346471; PMCID: PMC5885189.

Vasseur, F., et al;.. "Ki67 chez les patientes jeunes présentant un cancer du sein." *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 41.1 (2013): 16-19.

Venturelli, Marta, et al;.. "Spotlight on triptorelin in the treatment of premenopausal women with early-stage breast cancer." *Breast Cancer: Targets and Therapy* 10 (2018): 39.

Villarreal-Garza C, Lopez-Martinez EA, Muñoz-Lozano JF, Unger-Saldaña K. Locally advanced breast cancer in young women in Latin America. *Ecancermedicalscience.* 2019 Jan 22;13:894. doi: 10.3332/ecancer.2019.894. PMID: 30792811; PMCID: PMC6372300.

VoPham T, DuPré N, Tamimi RM, James P, Bertrand KA, Vieira V, Laden F, Hart JE. Environmental radon exposure and breast cancer risk in the Nurses' Health Study II. *Environ Health.* 2017 Sep 7;16(1):97. doi: 10.1186/s12940-017-0305-6. PMID: 28882148; PMCID: PMC5590193.

Wang Y, Xu M, Ke ZJ, Luo J. Cellular and molecular mechanisms underlying alcohol-induced aggressiveness of breast cancer. *Pharmacol Res.* 2017 Jan;115:299-308. doi: 10.1016/j.phrs.2016.12.005. Epub 2016 Dec 8. PMID: 27939360; PMCID: PMC5205572.

Ward EM, DeSantis CE, Lin CC, Kramer JL, Jemal A, Kohler B, Brawley OW, Gansler T. Cancer statistics: Breast cancer in situ. *CA Cancer J Clin.* 2015 Nov-Dec;65(6):481-95. doi: 10.3322/caac.21321. Epub 2015 Oct 2. PMID: 26431342.

Ward, Sue E., et al;.. "Adjuvant chemotherapy for breast cancer in older women: an analysis of retrospective english cancer registration data." *Clinical Oncology* 31.7 (2019): 444-452.

Wei, Xue-Qing, et al;.. "Clinical features and survival analysis of very young (age< 35) breast cancer patients." *Asian Pac J Cancer Prev* 14.10 (2013): 5949-5952.

Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma In Situ. *Surg Pathol Clin.* 2018 Mar;11(1):123-145. doi: 10.1016/j.path.2017.09.009. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29413653; PMCID: PMC5841603.

Westhoff CL, Pike MC. Hormonal contraception and breast cancer. *Contraception.* 2018 Sep;98(3):171-173. doi: 10.1016/j.contraception.2018.05.002. PMID: 30193687; PMCID: PMC6666389.

Yao M, Fu P. Advances in anti-HER2 therapy in metastatic breast cancer. *Chin Clin Oncol.* 2018 Jun;7(3):27. doi: 10.21037/cco.2018.05.04. PMID: 30056729.

Yedjou CG, Sims JN, Miele L, Noubissi F, Lowe L, Fonseca DD, Alo RA, Payton M, Tchounwou PB. Health and Racial Disparity in Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1152:31-49. doi: 10.1007/978-3-030-20301-6\_3. PMID: 31456178; PMCID: PMC6941147.

Zamoiski RD, Freedman DM, Linet MS, Kitahara CM, Liu W, Cahoon EK. Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of breast cancer in the United States. *Environ Res.* 2016 Nov;151:419-427. doi: 10.1016/j.envres.2016.08.013. Epub 2016 Aug 18. PMID: 27544330; PMCID: PMC5071147.

Zangouri V MD, Akrami M MD, Tahmasebi S MD, Talei A MD, Ghaeini Hesarooeih A MD. Medullary Breast Carcinoma and Invasive Ductal Carcinoma: A Review Study. *Iran J Med Sci.* 2018 Jul;43(4):365-371. PMID: 30046204; PMCID: PMC6055214.

Zhai Z, Zhang F, Zheng Y, Zhou L, Tian T, Lin S, Deng Y, Xu P, Hao Q, Li N, Yang P, Li H, Dai Z. Effects of marital status on breast cancer survival by age, race, and hormone receptor status: A population-based Study. *Cancer Med.* 2019 Aug;8(10):4906-4917. doi: 10.1002/cam4.2352. Epub 2019 Jul 2. PMID: 31267686; PMCID: PMC6712463.

Zhang JY, Wang MX, Wang X, Li YL, Liang ZZ, Lin Y, Liu Q, Xie XM, Tang LY, Ren ZF. Associations of reproductive factors with breast cancer prognosis and the modifying effects of menopausal status. *Cancer Med.* 2020 Jan;9(1):385-393. doi: 10.1002/cam4.2707. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31724329; PMCID: PMC6943140.

Zhang Q, Ma B, Kang M. A retrospective comparative study of clinicopathological features between young and elderly women with breast cancer. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Apr 15;8(4):5869-75. PMID: 26131178; PMCID: PMC4483854.

Zhao S, Shao G, Chen P, Li L, Yang Y, Zhao X, Guo W. Diagnostic performance of minimum apparent diffusion coefficient value in differentiating the invasive breast cancer and ductal carcinoma *in situ*. *J Cancer Res Ther.* 2019;15(4):871-875. doi: 10.4103/jcrt.JCRT\_607\_18. PMID: 31436245.

Zhao Y, Dong X, Li R, Song J, Zhang D. Correlation between clinical-pathologic factors and long-term follow-up in young breast Cancer patients. *Transl Oncol* 2015;8(4):265e72.

Zheng K, Tan JX, Li F, Li HY, Zeng XH, Ma BL, Ou JH, Li H, Yang SS, Jiang AM, Ni Q, Liu JL, Liu JP, Zheng H, Yue-Yang, Ling R, He JJ, Li ZG, Zeng J, Zou TN, Jiang J, Song ZJ, Liu QL, Ren GS. Clinicopathologic Factors Related to the Histological Tumor Grade of Breast Cancer in Western China: An Epidemiological Multicenter Study of 8619 Female Patients. *Transl Oncol.* 2018 Aug;11(4):1023-1033. doi: 10.1016/j.tranon.2018.06.005. Epub 2018 Jul 3. PMID: 29982100; PMCID: PMC6051940.

Zhi, Xiangcheng, et al;.. "Correlation of radiotherapy with prognosis of elderly patients with hormone receptor-positive breast cancer according to immunohistochemical subtyping." *Chinese Journal of Cancer Research* 31.3 (2019): 471.

Zimmer, Alexandra S., et al;.. "Analysis of breast cancer in young women in the Department of Defense (DOD) database." *Breast cancer research and treatment* 168.2 (2018): 501-511.

Znati, K., et al;.. "Cancer du sein chez la femme jeune dans le Nord-Est du Maroc." *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 42.3 (2014): 149-154.

Zubor P, Kubatka P, Kajo K, Dankova Z, Polacek H, Bielik T, Kudela E, Samec M, Liskova A, Vlckova D, Kulkovska T, Stastny I, Holubekova V, Bujnak J, Laucekova Z, Büsselberg D, Adamek M, Kuhn W, Danko J, Golubnitschaja O. Why the Gold Standard Approach by Mammography Demands Extension by Multiomics? Application of Liquid Biopsy miRNA Profiles to Breast Cancer Disease Management. *Int J Mol Sci.* 2019 Jun 13;20(12):2878. doi: 10.3390/ijms20122878. PMID: 31200461; PMCID: PMC6627787.

Zucca-Matthes G, Urban C, Vallejo A. Anatomy of the nipple and breast ducts. *Gland Surg.* 2016 Feb;5(1):32-6. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2015.05.10. PMID: 26855906; PMCID: PMC4716863.