

## CANCER DU SEIN : IMMUNOHISTOCHEMIE ET PRONOSTIC CHU GABRIEL TOURE DE BAMAKO-MALI.

### *Breast Cancer: Immunohistochemistry And Prognosis At Gabriel Touré Teaching Hospital In Bamako-Mali.*

Dembélé SB<sup>1</sup>, Diakité I<sup>1</sup>, Samaké M<sup>1</sup>, Coulibaly B<sup>2</sup>, Saye Z<sup>1</sup>, Bah A<sup>1</sup>, Konaté S<sup>1</sup>, Togo E<sup>3</sup>, Sidibé BY<sup>1</sup>, Coulibaly Z<sup>1</sup>, Kanté L<sup>1</sup>, Togo A<sup>1\*</sup>.

1. Service de chirurgie générale CHU Gabriel Touré ; 2. Service Anatomie pathologie CHU Point G ; 3. Service de Gynécologie Obstétrique CHU Point G ; \*Auteur correspondant: Togo Adégné Maître de Conférences Agrégé ; BP : 267 Bamako Téléphone : 00223 66 90 39 64 Email : ap.togo@yahoo.fr

**Adresse :** Service de chirurgie Générale CHU Gabriel Touré Bamako Mali

#### RESUME

Le sein est le deuxième siège du cancer chez la femme au Mali. Les examens immunohistochimiques sont peu réalisés dans nos pays africains. **Objectifs:** Décrire l'aspect immunohistochimique et déterminer le pronostic du cancer du sein. **Méthodologie :** C'est une étude descriptive à collecte rétrospective (mars 2006–juillet 2016) dans le service de chirurgie générale du CHU Gabriel TOURE de Bamako au Mali. L'examen immunohistochimique a été réalisé chez tous les malades grâce à la collaboration de nos partenaires allemands. **Résultats:** Nous avons colligé 98 malades (95 femmes et 3 hommes) avec un âge moyen de 40,04 ± 13,07 ans. Vingt-deux malades (22,44 %) avaient un antécédent personnel de pathologie bénigne du sein. Chez 16 malades (16,33 %), il y avait une notion familiale de cancer du sein. La prise d'œstrogènes a été évoquée chez 28 femmes (28,57%). Les types histologiques les plus fréquents étaient le carcinome canalaire infiltrant avec 84 (85,72%) et le carcinome lobulaire infiltrant dans 9 cas (9,18%). L'immunohistochimie a permis de trouver une prédominance du triple négatif avec quarante neuf malades (50%) suivi du sous type Luminal A avec 26 cas (26,23%). Selon la classification TNM, 44 patients (44,90 %) ont été reçus au stade III. La médiane de survie a été de 60 mois dans le groupe des patients ayant bénéficié d'une hormonothérapie versus 28 mois pour le groupe sans hormonothérapie (p=0.007). **Conclusion:** l'immunohistochimie est essentielle pour la prise en charge adéquate des cancers du sein. Sa réalisation nous a permis d'améliorer le pronostic des cancers hormono dépendant. **Mots clés:** Cancer, Sein, Immunohistochimie, Mali.

#### ABSTRACT

Breast cancer is the second cancer of women in Mali. Immunohistochemistry is poorly performed in our African countries. **Objectives:** To describe the immunohistochemical aspect and determine the prognosis of breast cancer. **Methodology:** This is a retrospective descriptive study (March 2006-July 2016) in the General Surgery Department of Gabriel Touré University Hospital in Bamako, Mali. Immunohistochemistry was performed in all patients through a collaboration of our German partners. **Results:** We collected 98 patients (95 women and 3 men) with an average age of 40.04 ± 13.07 years. Twenty-two patients (22.44%) had a personal history of benign breast disease. In 16 patients (16.33%), we found a family breast cancer. The most common histological types were intra ductal carcinoma with 84 (85.72%) and invasive lobular carcinoma in 9 cases (9.18%). Immunohistochemistry found a predominance of triple negative with forty nine patients (50%) followed by Luminal A subtype with 26 cases (26.23%). According to the TNM classification, 44 patients (44.90%) were received at stage III. The median survival was 60 months in the group of patients who received hormone therapy versus 28 months for the group without hormone therapy (p = 0.007). **Conclusion:** Immunohistochemistry is essential for the adequate management of breast cancer. Its realization has allowed us to improve the prognosis of hormone-dependent cancers. **Key words:** Cancer - Breast - Immunohistochemistry - Mali

#### INTRODUCTION

Le cancer du sein est un problème de santé publique à travers le monde, avec environ 1,3 millions de nouveaux cas/an et près de 465000 décès par an. Il reste la première cause de mortalité par cancer chez la femme [1]. Selon le registre des cancers du Mali, c'est le deuxième cancer le plus fréquent après celui du col chez la femme [2]. L'épidémiologie a depuis longtemps relié l'exposition œstrogénique endogène et exogène au risque de cancer du sein [3]. La description des récepteurs aux œstrogènes (RE) et à la progestérone (RP) est venue confirmer sur le

plan biologique ce lien organique entre œstrogènes et cancer du sein [3]. Le cancer du sein hormono-dépendant a fait l'objet d'un ciblage thérapeutique pendant longtemps [4]. Au Mali, l'immunohistochimie n'était pas encore réalisable et le profil hormonal des cancers du sein n'était pas encore estimé.

Ainsi, nous avons fait ce travail dans le but de déterminer l'aspect immunohistochimique et le pronostic des cancers du sein dans le service de chirurgie générale du CHU Gabriel TOURE.

#### MATERIEL ET METHODES

Nous avons réalisé une étude descriptive à collecte rétrospective allant de mars 2006 à

juillet 2016, dans le service de chirurgie générale du centre hospitalier universitaire Gabriel-Touré de Bamako. Ont été inclus dans l'étude, tous les malades admis, opérés dans le service pour cancer du sein confirmé par un examen anatomopathologique avec immunohistochimie. Nous avons utilisé les dossiers de malades, les registres de consultation, de compte rendu opératoire, d'hospitalisation et le registre de l'examen anatomopathologique. Grâce à la coopération allemande, les pièces opératoires de nos malades ont été fixées à Bamako avec du formol 10 % et envoyées en Allemagne pour un examen histologique et immunohistochimique. Les données recueillies ont été : les renseignements sociodémographiques, le stade TNM, les types histologiques, les récepteurs hormonaux, et les données de la survie. L'analyse des données a été effectuée sur Epi info version 3.5.3, Epi info version 6.0. Le test statistique de comparaison utilisé a été le Chi2 avec un seuil de signification  $p < 0,05$ .

## RESULTATS

Sur un total de 145 cas de cancers du sein, nous avons colligé les dossiers de 98 malades qui ont répondu aux critères. Ce qui a représenté 67,59 % des cancers du sein opérés durant la période d'étude. L'âge moyen des patients était de  $40,04 \pm 13,07$  ans, avec des extrêmes de 20ans et 73 ans. Nous avons recensé 95 femmes et 3 hommes soit un sexe ratio de 0,03. La ménopause tardive a été retrouvée chez 4 patientes (4,08 %) ainsi que la nulliparité chez une patiente (1,02%). 22 malades (22,44 %) avaient un antécédent personnel de pathologie bénigne du sein, et 16 malades (16,33 %) avaient un antécédent de cancer du sein dans la famille. La prise d'œstroprogestatifs a été retrouvée chez 28 femmes soit 28,57%. Le sein droit a été le siège de la tumeur chez 55 patients (56,12 %) et le sein gauche chez 43 patients (43,88 %). La tumeur a été classée PEV0 (potentiel évolutif) chez 80 (81,63 %) malades, PEV 1 chez 10 (10,20 %), PEV 2 chez 6 (6,12 %) et PEV3 chez 2 malades soit 2,05%. Le bilan d'extension a révélé des métastases pulmonaires chez 6 malades (6,12%), des métastases osseuses chez 2 malades (2,02 %), hépatiques chez 2 patients (2,04 %) et cérébrales chez une patiente (1,02%).

Les types histologiques sont résumés dans le tableau I. Nous avons recensé une lymphangite carcinomateuse chez 14 patients (7,45%), un embolie vasculaire chez 3 patients (1,60%). Selon la classification TNM, 3 malades (3,06 %) ont été classés stade I ; 40 patients (40,82 %) classés stade II ; 44 patients (44,90 %) classés stade III et 11 autres (11,22 %) classés stade IV.

Les résultats de l'immunohistochimie ont permis de classer les patients en sous type Luminal A, Luminal B, HER2 et triple négatifs résumé dans le tableau II.

**Traitement et pronostic :** La chimiothérapie, la radiothérapie, et l'hormonothérapie ont été effectuées selon le cas discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire. La mastectomie curative a été réalisée chez tous les malades. Trente cinq malades (35,71%) ont bénéficié d'une hormonothérapie à base de tamoxifène. La courbe de survie comparative, entre les malades ayant bénéficié d'une hormonothérapie et ceux sans hormonothérapie est résumée sur la figure 1.

La survie moyenne était de 61,50 mois avec un écart-type de 35,74 mois et des extrêmes de 5 mois et 130 mois. La mortalité globale est résumée dans la figure II.

## DISCUSSION

**Âge :** l'âge est un facteur de risque important de cancer du sein (facteur de mauvais pronostic si l'âge est inférieur à 35 ans) [5]. L'âge moyen de nos malades a été de  $40,04 \pm 13,07$  ans, ne présente pas de différence statistiquement significative avec l'étude d'Essiben Fet al au Cameroun qui a retrouvé un âge moyen de  $42,9 \pm 13,6$  ans ( $p = 0,7741$ ) [6]. En France Berman A et al ont rapporté un âge moyen de 59,8 ans, ( $p = 0,0035$ ) [7]. Cette différence d'âge s'expliquerait par l'espérance de vie plus élevée et l'existence d'un plateau technique plus performant dans les pays développés [5].

**Histologie :** le carcinome canalaire infiltrant (CCI) a été le type histologique prédominant dans notre étude avec 84 cas soit 85,72 %. Cette notion de prédominance ressort dans les séries marocaines [8] avec 95,84 % ( $n=265$ ), et espagnoles [9] avec 82 % ( $n=287$ ).

**Stadification :** le traitement du cancer du sein est moins agressif et plus efficace si le diagnostic est précoce [10]. Cette précocité diagnostique a été observée dans les séries Malaisiennes et marocaines avec une prédominance des stades I et II, respectivement 63,83% ( $n=3966$ ) [11] et 57% ( $n=628$ ) [12]. Par contre les séries maliennes de Togo [10], et la nôtre, ont retrouvé les plus fortes proportions de stades III et IV avec des taux de 72, 84% ( $n=210$ ) et 55, 85% ( $n=188$ ). Cette différence pourrait être expliquée par l'absence d'une réelle politique de dépistage précoce de cancer du sein dans notre pays.

## Immuno-histochimie

**RH :** selon la classification moléculaire dite de Sorlie et Pérou, on distingue plusieurs sous groupes de cancer du sein : Luminal A, Luminal B, HER2, triple négatifs (basal-like). Les tumeurs Luminal A, ont une bonne réponse à l'hormonothérapie, et les tumeurs

Luminal B ont une réponse variable à l'hormonothérapie mais répondent plutôt bien à la chimiothérapie. Les sous types Luminal A et Luminal B ont représenté respectivement 26, 53% et 9, 18% dans notre étude.

**HER2 :** La surexpression de HER2 apparaît associée à un risque plus élevé de récurrence et constitue un facteur prédictif de réponse au traitement par les anti-HER2 (trastuzumab) [1]. Ainsi, le taux de notre étude de 14,29% de surexpression de HER2 (HER2+), ne présente pas de différence statistiquement significative avec celui de Rharrassi I et al au Maroc[13] qui a rapporté 23,52% de surexpression de HER2 sur un effectif de 85 patients (p=0,0519).

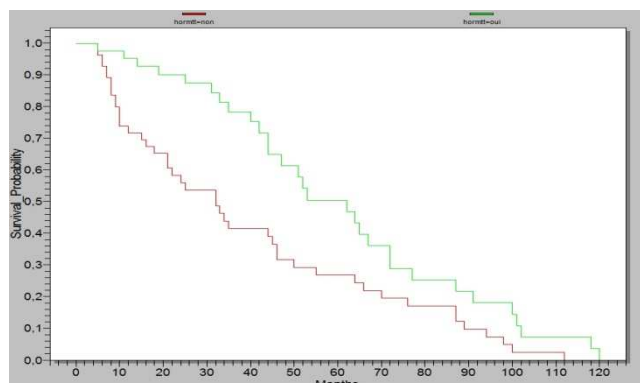
**Triple négatif :** Il est caractérisé par l'absence de récepteurs hormonaux et de l'absence d'expression du facteur de croissance HER2. Nous avons enregistré 49 cas (50%) de Triple négatifs ce qui ne diffère pas de l'étude multicentrique (Nigéria et Sénégal) de Huo D et al[14], qui a trouvé 55 % de triple négatifs sur un effectif de 507 patients, p=2396. En Suisse Rapiti E et al ont trouvé 7,4% de triple négatif (p=0,0000). Selon plusieurs études, la majorité des cancers du sein chez les femmes noires africaines appartiennent à ce sous groupe de triple négatif [14,15].

**Traitement :** la chirurgie est l'arme essentielle du traitement pour le contrôle locorégional de la maladie [16]. Elle a été réalisée chez tous nos malades, suivis de la radiothérapie, de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie selon le cas, discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Pour les tumeurs RH+, il est admis que le traitement de première intention est l'hormonothérapie [17]. Notre taux de 35,71% d'hormonothérapie ne diffère pas des taux retrouvés dans l'étude de Togo A et al[10] qui a trouvé 38,09% sur un effectif de 210 malades (p=0,564).

### CONCLUSION

Comme dans plusieurs études africaines, le sous type triple négatif a été prédominant dans notre étude. L'hormonothérapie a permis de modifier le pronostic des cancers hormono-dépendant. La recherche de nouveaux facteurs pronostiques (RE, RP, HER2, triple négatif) est devenue indispensable pour une meilleure prise en charge. Elle permet de faire une utilisation adéquate de tamoxifène, des anti-HER2 et des médicaments de la chimiothérapie.



**Figure 1.** Courbe de survie selon Kaplan-Meier en fonction de l'hormonothérapie (p=0,0007)

**Tableau I Types histologiques**  
**Table I Hystological types**

Type histologique	effectif	pourcentage
carcinome canalaire infiltrant	84	85,72
carcinome lobulaire infiltrant	9	9,18
lymphome malin	2	2,04
leimyosarcome à cellule fusiforme	1	1,02
adénocarcinome à cellule claire	1	1,02
carcinome papillaire infiltrant	1	1,02
<b>Total</b>	<b>98</b>	<b>100</b>

**Tableau II : Classification moléculaire des cancers du sein**

Sous types	Effectif	pourcentage
Luminal A	26	26,53
Luminal B	9	9,18
HER2	14	14,29
Triple négatif	49	50
Total	98	100

Luminal A = RO ou RP+ et HER2-, Ki67 <14 % ; Luminal B = RO ou RP+ et HER2+ ou ki67 ≥ 14 % ; HER2 = RO et RP-, HER2+ ; triple-négatifs = RO et RP-, HER2- , HIC = immunohistochimie .

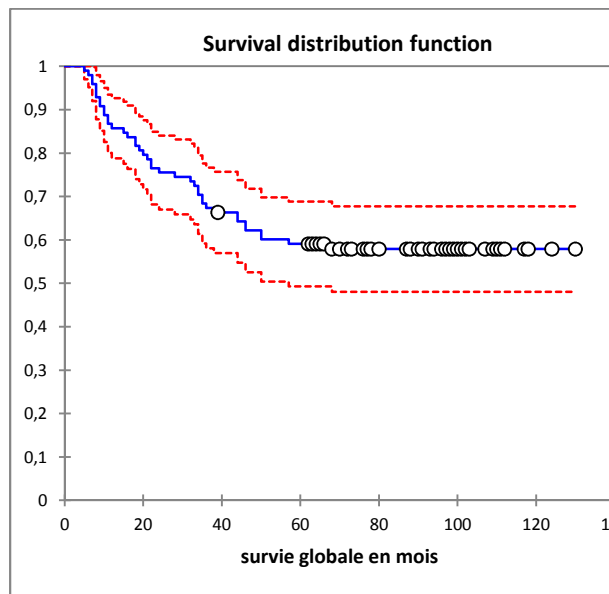


Figure II : Courbe de survie globale

## REFERENCES

- 1 **Gonçalves A, Vassilakopoulou M, Spano JP.** Petits cancers du sein surexprimant HER2 : quel pronostic et quel traitement adjuvant? *Bull cancer*, 2013; 100 (9):847-56.
- 2 **Traoré CB, Coulibaly B, Mallé B, Kamaté B, Keïta M, Koumaré S et al.** Cancer in Bamako from 2006 to 2010: data from the cancer registry of Mali. *RAP*, 2012;11(1):3-8.
- 3 **Delaloe S, Bachelot T, Bidard F-C, Espie M, Brain E, Bonnefoi H et al.** Dépistage du cancer du sein : en route vers le futur. *Bull Cancer*, 2016 ; 248 :1-11.
- 4 **Vilquin P, Cohen P, Maudelonde T, Tredan O, Treilleux I, Bachelot T et al.** Nouvelles stratégies thérapeutiques dans le cancer du sein hormono-dépendant métastatique. *Bull Cancer*. 2015 ; 102 (4) :367-380.
- 5 **Nayama M, Idi N, Garba M, Saloufou S, Oumara M, Guédé S et al.** Prise en charge des cancers gynécologiques et mammaires en Afrique de l'Ouest. *CNGOF*, 2013; 377-400.
- 6 **Essiben F, Foumane P, Mboudou E T, Dohbit J S, MveKoh V, Ndom P.** Diagnostic et traitement du cancer de sein au Cameroun: A propos de 65 cas. *Mali medical*, 2013 ; tome XXVIII n°1 :1-5.
- 7 **Berman A, Teig B, Duracinsky M, Gayet M, Bellin M F, Guettier C et al.** Diagnostic en un jour des lésions du sein : évaluation médicale et psychologique de la prise en charge-étude EVADIASEIN. *Journal de gynécologieobstétrique et biologie de la reproduction*, 2016 ; 45 : 21-28.
- 8 **Abbass F, Bennis S, Znati K, Akasbi Y, Amrani J K, El Mesbahi O et al.** Le profil épidémiologique et biologique du cancer du

sein à Fès-Boulemane (Maroc). *EMHJ*, 2011; 17(12):930-35

9 **Paredes-Aracil E, Palazon-Bru A, Folgado de la Rosa DM, Ots-Gutierrez R, Compan-Rosique AF, Gli-Guillen V.** A scoring system to predict breast cancer mortality at 5 and 10 years. *ScientificReports*, 2017; 7(415):1-8.

10 **Togo A, Traoré A, Traoré C, Dembélé B.T, Kanté L, Diakité I et al. A.** Cancer du sein dans deux centres hospitaliers de Bamako (Mali) : aspects diagnostiques et thérapeutiques. *J Afr Cancer*, 2010; 2:88-91.

11 **Kong YC, Bhoo-Pathy N, Subramaniam S, Bhoo-Pathy N, Taib NA, Jamaris S et al.** Advanced Stage at Presentation Remains a Major Factor Contributing to Breast Cancer Survival Disparity between Public and Private Hospitals in a Middle-Income Country. *Int.J.Environ.Res.PublicHealth*. 2017; 14(247):1-10.

12 **Mechita NB, Tazi MA, Er-Raki A, Mrabet M, Saadi A, Benjaafar N et al.** Survie au cancer du sein à Rabat (Maroc) 2005-2008. *Pan African Med Journal*. 2016; 25 (144):1-10

13 **Rharrassi I, Elktaibi A, Boudhas A, Albouzi A.** Etude du statut HER2/neu par méthode immunohistochimique chez 85 patients atteints du cancer du sein dans le service d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire Mohamed V, Rabat, Maroc. *Research fr*, 2017 ; 4:2111.

14 **Huo D, Ikpatt F, Khramtsov A, Dangou JM, Nanda R, Dignam J et al.** Population differences in breast cancer: survey in indigenous African women reveals over representation of triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*, 2009; 27: 4515-21.

15 **Ly M, Antoine M, André F, Callard P, Bernaudin JF, Diallo DA.** Le cancer du sein chez la femme de l'Afrique sub-saharienne : état actuel des connaissances. *Bull Cancer*, 2011 ; 98 : 797-806.

16 **Alleman I, Couvert-Mullot H, Béranger C, Gisserot O.** Prise en charge du cancer du sein en cas de récepteurs hormonaux négatifs. *Le Pharmacien hospitalier*, 2010;45:25-32.

17 **Debled M, Dalenc F, Mauriac L, Brain É.** Traitements médicaux des cancers du sein RH+ Her2-. *Bull Cancer*, 2011 ; 98(6) : 655-670.