



Article Original

Aspects Épidémiologiques, Anatomopathologiques et Cliniques du Cancer du Sein Triple Négatif au Cameroun

Epidemiological, Anatomopathological and Clinical Aspects of Triple Negative Breast Cancer in Cameroon

Dina Bell Esther⁶, Tonouo Wouoko Pamela², Atenguena Okobalemba³, Maison Mayeh Anne¹, Atangana Jean Paul⁴, Ateba Gilbert⁵, Ananga Noa Sidonie¹, Sango Anne⁵, Esson Mapoko Berthe⁹, Anaba Dominique¹, Mananga Jean Charles¹, Ntama Ambroise⁶, Mouelle Michel¹⁰, Mouelle Mbassi Wilfred⁸, Ndangue Ntone Nancy⁷, Mekah Mapenya R^{3,9}, Eloundou Albertine¹, Fewou Amadou¹, Essomba Biwole M¹, Ndom Paul⁵, Mouelle Sone A¹, Jacqueline Ferrand²

Affiliations

- Hôpital Général de Douala, Service de Radiothérapie
- Université Evangélique du Cameroun, Bandjoun,
- Hôpital General de Yaoundé, Département d'oncologie,
- Centre Pasteur du Cameroun
- Hôpital Gyneco-Obstétrique et Pédiatrique de Douala
- Faculté de Médecine et des Sciences Pharmaceutiques- Université de Douala
- Hôpital Laquintinie de Douala
- Faculté des Sciences de la Santé Université Marien Ngouabi – Congo
- Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales-Université de Yaoundé I
- Hôpital Gyneco-Obstétrique et Pédiatrique de Yaoundé

Auteur correspondant

Dina Bell Esther Hortense Murielle
Email: esther.dinabell@gmail.com

Mots clés : Cancer du sein triple négatif, Cameroun

Key words: triple negative breast cancer, Cameroon

RÉSUMÉ

Introduction. La classification moléculaire du cancer du sein compte quatre sous-types dont le sous-type "triple négatif" caractérisé par l'absence de récepteurs hormonaux et de surexpression du HER-2/Neu. Le but de notre étude est de décrire le profil épidémiologique, anatomopathologique et clinique des cancers du sein triple négatif au Cameroun. **Méthodologie.** Nous avons mené une étude descriptive transversale de février à août 2016 portant sur 217 patients avec un diagnostic de cancer du sein et un complément d'analyse immunohistochimique dans les services d'oncologie des hôpitaux généraux de Douala et de Yaoundé. **Résultats.** Nous avons enregistré 81 cas de cancer du sein triplement négatif soit une prévalence de 37,33% pour les 2 villes et des prévalences de 36,62% à Douala et 38,67% à Yaoundé. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 30 à 39 ans (37,5%, $p = 0,0001$) avec un sex ratio de 0,01. Les cancers les plus retrouvés étaient le carcinome canalaire invasif (82,09%) suivi du carcinome papillaire invasif (10,45%). Le grade SBR III (47,89%) était le plus fréquent. L'envahissement ganglionnaire était observé chez 49,18% des patients avec une différence significative ($p=0,02$). **Conclusion.** Les cancers du sein triple négatifs touchent les femmes jeunes camerounaises et sont associés à des facteurs pronostiques péjoratifs.

ABSTRACT

Introduction. The molecular classification of breast cancer has four subtypes, including the "triple negative" subtype characterized by the absence of hormonal receptors and overexpression of HER-2/Neu. The aim of our study is to report the epidemiological, anatomopathological, and clinical profile of triple negative breast cancer in Cameroon. **Methodology.** We conducted a descriptive cross-sectional study from February to August 2016, involving 217 patients diagnosed with breast cancer and additional immunohistochemical analysis in the oncology departments of general hospitals in Douala and Yaoundé. **Results.** We recorded 81 cases of triple negative breast cancer, with a prevalence of 37.33% in both cities and prevalences of 36.62% in Douala and 38.67% in Yaoundé. The most represented age group was 30-39 years (37.5%, $p = 0.0001$) with a sex ratio of 0.01. The most common cancers were invasive ductal carcinoma (82.09%) followed by invasive papillary carcinoma (10.45%). Grade III SBR (47.89%) was the most frequent. Lymph node involvement was observed in 49.18% of patients, with a significant difference ($p=0.02$). **Conclusion.** Triple negative breast cancers affect young Cameroonian women and are associated with poor prognostic factors.

INTRODUCTION

Au Cameroun, le cancer du sein est le premier cancer tout sexe confondu et le plus meurtrier. C'est une maladie hétérogène tant sur le point de vue biologique que clinique. L'immunohistochimie d'après la classification de Saint Gallen est basée sur la reconnaissance des sous

types biologiques intrinsèques et classe les cancers en cinq sous types moléculaires : luminal A, luminal B, luminal B-Like, HER2 Like et triple négatif (1). Le cancer du sein triple négatif se définit par l'absence d'expression des récepteurs aux hormones et de surexpression de la protéine HER2, il représente 15 à 20% des cancers du sein

et affecte particulièrement la femme jeune de moins de 50 ans d'origine africaine et américano-hispanique (2).

POUR LES LECTEURS PRESSÉS

Ce qui est connu du sujet

Le cancer triple négatif représente 15 à 20% des cancers du sein et affecte particulièrement la femme jeune de moins de 50 ans d'origine africaine et américano-hispanique.

La question abordée dans cette étude

Aspects épidémiologiques, anatomopathologiques et cliniques du cancer triple négatif au Cameroun.

Ce que cette étude apporte de nouveau

1. La prévalence du cancer triple négatif était de 37,33%.
2. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 30 à 39 ans (37,5%, $p = 0,0001$) avec un sex ratio de 0,01.
3. Les cancers les plus retrouvés étaient le carcinome canalaire invasif (82,09%) suivi du carcinome papillaire invasif (10,45%).
4. Le grade SBR III (47,89%) était le plus fréquent.
5. L'envahissement ganglionnaire était observé chez 49,18% des patients avec une différence significative ($p=0,02$).

Les implications pour la pratique, les politiques ou les recherches futures.

L'expansion et la vulgarisation de l'immunohistochimie au Cameroun permettrait d'améliorer la prise en charge personnalisée des patientes de cancer du sein.

De plus, il est associé à un profil clinique défavorable et un haut risque de rechute métastatique précoce. La technique immunohistochimique récemment introduite au Cameroun (en 2012), a permis de débiter des traitements personnalisés et d'améliorer le pronostic de patients atteints de cancer du sein. Cependant, cette technique reste onéreuse et n'est réalisée que par des malades nanties. Nous avons voulu à travers cette étude pilote décrire les caractéristiques épidémiologiques, anatomopathologiques et cliniques du cancer du sein triple négatif dans une population de patients diagnostiqués dans deux hôpitaux de référence du Cameroun dans l'optique de contribuer à l'amélioration de la prise en charge des cancers du sein en Afrique.

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agissait d'une étude descriptive conduite du 1^{er} Février au 31 Août 2016 dans les services d'oncologie des hôpitaux généraux de Douala (Douala, Région du Littoral, Cameroun) et de Yaoundé (Yaoundé, Région du Centre, Cameroun). Nous avons inclus de façon consécutive tous les dossiers médicaux des patients de cancer du sein ayant effectué une analyse immuno histochimique et admis dans les services de Radiothérapie-Oncologie de l'Hôpital Général de Douala et dans le service d'oncologie médicale de l'Hôpital Général de Yaoundé. A l'aide d'un questionnaire, les paramètres suivants ont été colligés à partir des dossiers médicaux : (i) données démographiques ; (ii) caractéristiques cliniques (localisation, stade clinique au diagnostic (iii) caractéristiques anatomopathologiques (type histologique, Grade de Scarff Bloom et Richardson ou SBR, invasion ganglionnaire, type moléculaire). La

classification de Carey a été utilisée pour la répartition des cancers selon le sous type moléculaire :

- Luminal A : 60% des cancers du sein, expression élevée des récepteurs aux œstrogènes, expression élevée des gènes régulés par les récepteurs aux œstrogènes, faible expression des gènes liés à la prolifération, p53 muté dans 13% des cas
- Luminal B : 20% des cancers du sein, expression plus faible des récepteurs aux œstrogènes, expression moindre des gènes régulés par les récepteurs aux œstrogènes, expression élevée des gènes liés à la prolifération, p53 muté dans 66% des cas
- HER2 Like : environ 10% des cancers du sein, pas d'expression des récepteurs aux œstrogènes, expression élevée du gène HER2, expression élevée des gènes liés à la prolifération, p53 muté dans 71% des cas
- Triple négatif : environ 10% des cancers du sein, pas d'expression des récepteurs aux œstrogènes, expression des gènes de kératine de haut poids moléculaire (CK5, CK14, CK17), expression élevée des gènes liés à la prolifération, p53 muté dans 82% des cas

Les stades cliniques au diagnostic ont été regroupées selon la classification TNM de l'Union Internationale contre le Cancer édition 2010 en : (i) stade I, (ii) stade II ; (iii) stade III et (iv) stade IV.

Les données ont été enregistrées à l'aide du Logiciel Excel (Microsoft Excel 2007) et analysées grâce au Logiciel SPSS 20 (SPSS, Chicago, IL, USA). Les résultats ont porté sur des paramètres de tendance centrale et de dispersion. Le test de Chi-square a été utilisé pour comparer les proportions et la différence a été notée significative pour $p < 0,05$.

RÉSULTATS

Au total, 227 dossiers médicaux ont été colligés, la figure synoptique suivante montre la distribution des dossiers médicaux obtenus dans les différents centres de prise en charge (Figure 1).

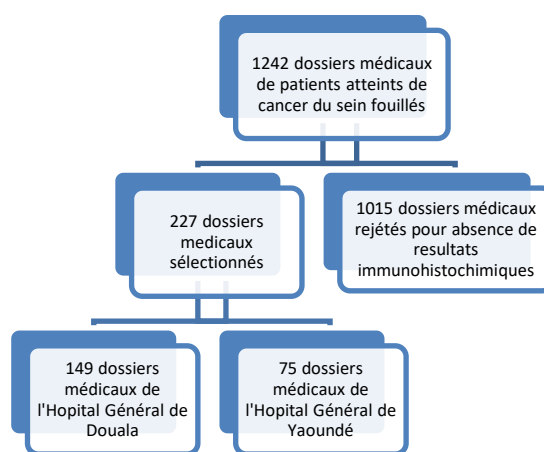


Figure 1. Flowchart

Cent quarante-neuf analyses immunohistochimiques avaient été effectuées au Centre Pasteur de Yaoundé (soit 65,63%) et soixante-huit effectués dans des laboratoires à l'étranger (soit 34,37%). Quarante-vingt et un cas de cancer triple négatif ont été enregistrés soit une prévalence

générale de 37,33% pour les 2 villes et des prévalences respectives de 36,62% et 38,67% dans les villes de Douala et Yaoundé (Figure 2). L'âge moyen de notre population était de 47,42 ± 13,74, avec des extrêmes de 24 et 39 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle 30 à 39 ans (p=0,0001). Le sexe féminin était bien évidemment prépondérant, toutefois un homme présentait un cancer du sein triple négatif soit un sex ratio de 0,01 :1 (Tableau I).

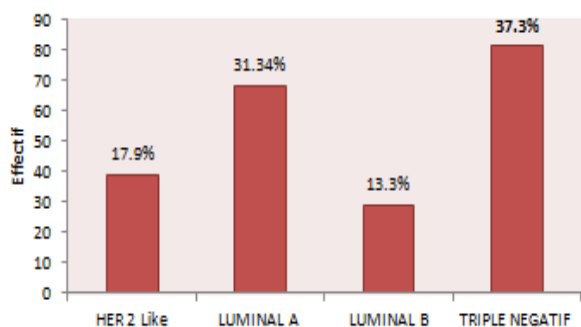


Figure 2. Distribution des patients selon les sous types moléculaires

L'âge moyen de notre population était de 47,42 ± 13,74, avec des extrêmes de 24 et 39 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle 30 à 39 ans (p=0,0001). Le sexe féminin était bien évidemment prépondérant, toutefois un homme présentait un cancer du sein triple négatif soit un sex ratio de 0,01 :1 (Tableau I). La majorité des patients présentaient un cancer du sein au stade III (33%) et les tumeurs classées T3 étaient prépondérantes avec une proportion de 28,39%. La figure 3 présente la distribution

des patients selon le stade au diagnostic, et la figure 4 la distribution des patients selon la taille tumorale (Figure 3,4).

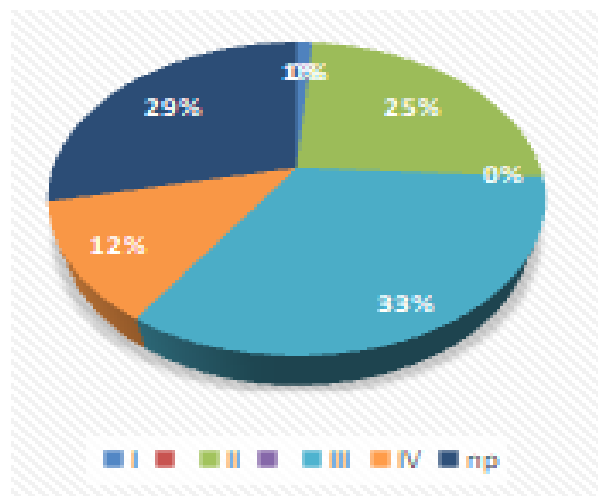


Figure 3. Distribution des patients selon le stade au diagnostic

Les types histologiques fréquents étaient les carcinomes canaux et papillaires infiltrant avec des fréquences respectives de 82,09% et 10,45%. La différence notée a été significative (p=0,03). Le grade SBR III était le plus représenté avec une proportion de 47,89%. L'envahissement ganglionnaire était observé chez 49,18% des patients avec une différence significative (p=0,02) (Tableau II).

Tableau I. Distribution des malades selon les caractéristiques démographiques

Variables	Douala (N= 51)		Yaoundé (N = 30)		Total (N= 81)		P value
	N	%	N	%	N	%	
Sexe							
Féminin	50	98.04	30	100	80	98.77	0,88
Masculin	1	1.96	0	0	1	1.23	
Age							
<30	2	3.85	0	0	2	2.50	
30-39	20	38.46	10	35.72	30	37.50	0,0001
40-49	12	23.08	4	14.29	16	20	
50-59	7	13.46	8	28.57	15	18.75	
60-69	5	9.61	3	10.71	8	10	
>=70	6	11.54	3	10.71	9	11.25	

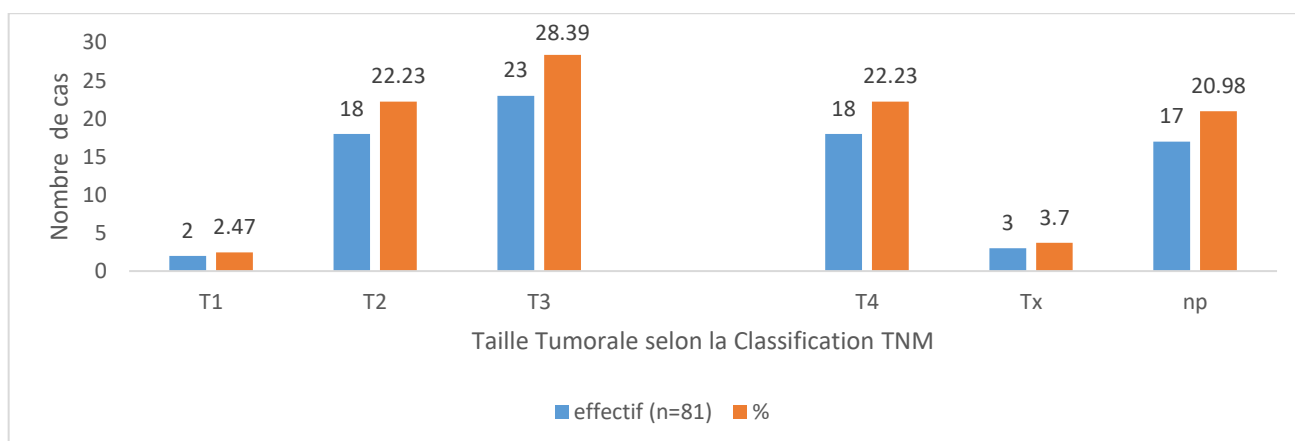


Figure 4. Distribution des patients selon la taille tumorale

Tableau II. Distribution des patients selon les caractéristiques anatomopathologiques							
Variables	Douala (n = 51)		Yaoundé (n = 30)		Total (n = 81)		P
	N	%	N	%	N	%	
Type histologique							
CCI	30	76.92	25	89.29	55	82.09	
CPI	4	10.27	3	10.71	7	10.45	
CLI	1	2.56	0	0	1	1.49	0,03
CMeI	1	2.56	0	0	1	1.49	
Autres Carcinomes	3	7.69	0	0	3	4.48	
SBR							
I	9	18.75	3	13.04	12	16.90	
II	16	33.33	9	39.13	25	35.21	0,28
III	23	47.92	11	47.83	34	47.89	
Envahissement ganglionnaire							
PN-	12	36.37	12	42.86	24	39.34	
PN+	15	45.45	15	53.57	30	49.18	0,02
PNx	6	18.18	1	3.57	7	11.48	
CCI: Carcinome Canalaire infiltrant; CPI: Carcinome Papillaire Infiltrant; CLI: Carcinome Lobulaire infiltrant ; CMeI: Carcinome Médullaire Infiltrant							

DISCUSSION

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent et le plus meurtrier tout sexe confondu au Cameroun. Malgré les progrès énormes réalisés ces dernières années en ce qui concerne la prise en charge, les taux de survie restent faibles dans les pays d'Afrique subsaharienne. Etant donné la disponibilité croissante de l'immunohistochimie au Cameroun, il est important d'affiner les indications thérapeutiques en vue d'améliorer le pronostic et d'augmenter le taux de survie.

Place de l'immunohistochimie au Cameroun

L'immunohistochimie est la technique utilisée pour la recherche des récepteurs hormonaux et d'une surexpression de l'oncogène HER2 en vue d'établir la classification moléculaire du cancer du sein (3). Au Cameroun, la pratique de l'immunohistochimie pour le diagnostic de précision des cancers du sein est récente, onéreuse et de ce fait ne constitue pas encore un examen de routine ce qui explique la faible proportion de patients ayant réalisés cet examen (217 sur 1232 patients). Il est donc nécessaire de vulgariser cette technique en réduisant son coût pour faciliter l'accès aux soins de qualité et aux traitements personnalisés.

Caractéristiques épidémiologiques

La prévalence du cancer triple négatif du sein dans cette étude était de 37,33%, il constituait dans notre population d'étude le sous type moléculaire le plus retrouvé. Khan et al (2010) aux Etats-Unis (5) qui dans leur série comparaient la prévalence du sous type moléculaire triple négatif chez les femmes caucasiennes et afro-américaines, retrouvent une prévalence de 39% chez les femmes afro-américaines contre 19% chez les femmes caucasiennes. Amirikia et col (2011) aux États-Unis décrivent également une prédominance du sous type moléculaire triple négatif dans la population de femmes afro-américaines (6). Cette prépondérance des cancers du sein triples négatifs chez les femmes de race noire pourrait être expliquée par des particularités génétiques qui restent toutefois à caractériser dans notre population camerounaise. En effet, le sous-type moléculaire d'un

cancer du sein est basé sur les gènes exprimés par les cellules cancéreuses, qui contrôlent le comportement des cellules. D'autre part, dans notre série tout comme dans la série Ghanéenne de Stark et coll (8), le cancer du sein triple négatif touche préférentiellement les femmes âgées de 30 à 39 ans ($P=0,0001$); il s'agit donc d'une population de femmes jeunes pour laquelle la présence d'une mutation germinale ou somatique des gènes BRCA devrait être recherchée car souvent retrouvée chez les patients présentant un cancer du sein triple négatif (7,8).

Caractéristiques anatomopathologiques

Le type histologique le plus représenté était le carcinome canalaire invasif avec une proportion de 82,09%, résultat proche de celui d'Abbas Fouad et col au Maroc qui retrouvent une proportion de 88% de carcinome canalaire invasif (9). Au plan histopronostique, le grade SBR III était plus fréquent (47,89%) dans notre série. En Algérie, Bekkouche et col décrivent également une prédominance du grade SBR III dans leur population de patientes de cancer de sein triple négatif avec une proportion beaucoup plus élevée que dans notre population (83,33%) (10). L'envahissement ganglionnaire, autre facteur histopronostique important est généralement associé à une survie à 10 ans de 25 à 30% contre 70% en absence d'envahissement ganglionnaire (11). Dans notre population d'étude, 49,18% des patients présentaient un envahissement ganglionnaire avec une différence significative ($P=0,02$), soit environ 1 patient sur 2. Ce résultat est corroboré par Ovcaricek et col aux Etats unis qui décrit la présence d'un envahissement ganglionnaire chez 95% des patientes présentant un cancer du sein triple négatif (11).

Caractéristiques cliniques

Les tumeurs classées T3 étaient les plus représentées avec une fréquence de 28,39% suivies des tumeurs T4 et T2 avec des fréquences équivalentes de 22,23%. Albergaria dans sa série brésilienne retrouve plutôt une prépondérance des tumeurs T2 avec une fréquence de 59,9% et de 24,1% pour les tumeurs T1 (12). Cette différence pourrait s'expliquer par la qualité du plateau technique et la stratégie de prévention secondaire des

cancers qui est meilleur dans les pays émergents comme le Brésil comparativement aux pays à ressources intermédiaires et faibles comme le Cameroun. La majorité des patientes (45%) présentaient des stades avancés au diagnostic (stade III et IV), ce qui s'expliquerait par des éléments communs aux pays d'Afrique subsaharienne notamment le retard à la première consultation du fait de la faible éducation des populations sur les signes d'alerte du cancer du sein, le faible niveau socio-économique, l'absence des programmes de dépistage organisés à l'échelle nationale, la faible sensibilisation des guérisseurs traditionnels qui sont pourtant les premiers à être consultés.

CONCLUSION

Le cancer du sein triple négatif est le sous type moléculaire le plus fréquent au Cameroun, il touche en majorité les femmes âgées de 30 à 39 ans et est caractérisé par un profil anatomopathologique et clinique particulièrement agressif. L'expansion et la vulgarisation de l'immunohistochimie au Cameroun permettrait d'améliorer la prise en charge personnalisée des patientes de cancer du sein.

Remerciements

Les auteurs expriment leur gratitude au staff officiel des services d'oncologie, de gynécologie et de cobaltothérapie de l'Hôpital général de Douala, des services d'oncologie de l'Hôpital général de Yaoundé et du service d'anatomie-pathologique du Centre Pasteur du Cameroun, pour leur assistance et leur collaboration.

Conflit d'intérêt

Au moment de la conception et de la rédaction de ce travail les auteurs ne déclaraient aucun conflit d'intérêt. L'auteur principal déclare travailler aux côtés du Laboratoire ROCHE dans le cadre de son programme ACCESS CANCER. Ce travail a été initié et finalisé 07 ans avant le début de cette collaboration. De ce fait le Laboratoire ROCHE n'est ni de près, ni de loin impliqué dans cette recherche qui relève exclusivement des activités académiques de recherches scientifiques de l'auteur

RÉFÉRENCES

- 1- Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs: Iarc; 2003.
- 2- A. Goldhirsch,1, E. P. Winer,2 A. S. Coates,3 R. D. Gelber,4 M. Piccart-Gebhart,5 B. Thürlimann et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013 Sep; 24(9): 2206–2223.
- 3- Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clinical Cancer Research.* 2007;13(15):4429-34.
- 4- Harvey, J. M., Clark, G. M., Osborne, C. K., & Allred, D. C. (1999). Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 17(5), 1474-1474.
- 5- Ismail-Khan R, Bui MM. A review of triple-negative breast cancer. *Cancer control: journal of the Moffitt Cancer Center.* 2010;17(3):173.
- 6- Amirikia KC, Mills P, Bush J, Newman LA. Higher population-based incidence rates of triple-negative breast cancer among young African-American women. *Cancer.* 2011;117(12):2747-53.
- 7- Amend, K., Hicks, D., & Ambrosone, C. B. (2006). Breast cancer in African-American women: differences in tumor biology from European-American women. *Cancer research*, 66(17), 8327-8330.
- 8- Stark, A., Kleer, C. G., Martin, I., Awuah, B., Nsiah-Asare, A., Takyi, V., ... & Newman, L. (2010). African ancestry and higher prevalence of triple-negative breast cancer. *Cancer*, 116(21), 4926-4932.
- 9- Abbass Fouad, Akasbi Yousra, Znati Kaoutar, El Mesbahi Omar, Amarti Afaf. Classification moléculaire du cancer du sein au Maroc. *Pan Afr Med J.* 2012; 13: 91.
- 10- Bekkouche Z, Guedouar Y, Ali FB, El Kebir F. Caractéristiques des carcinomes mammaires triple-négatifs dans l'Ouest-algérien. *Journal Africain du Cancer/African Journal of Cancer.* 2013;5(3):155-61.
- 11- Ovcaricek T, Frkovic S, Matos E, Mozina B, Borstnar S. Triple negative breast cancer-prognostic factors and survival. *Radiology and oncology.* 2011;45(1):46-52.
- 12- Albergaria A, Ricardo S, Milanezi F, Carneiro V, Amendoeira I, Vieira D, et al. Nottingham Prognostic Index in triple-negative breast cancer: a reliable prognostic tool? *BMC cancer.* 2011;11(1):299.