



## Article Original

## Aspects Immunohistochimiques des Cancers du Sein à Douala et Yaoundé

*Immunohistochemical pattern of breast cancer in Douala and Yaounde*

Atangana Paul Jean A<sup>1,2</sup>, Tchenté Nguefack C<sup>1,3</sup>, Kabeyene Okono Angèle C<sup>5,6</sup>, Totoum Fotsing C<sup>1</sup>, Dina Bell E<sup>3</sup>, Tayou Rachel<sup>1</sup>, Ngasoua Tomfeu C<sup>4</sup>, Seme Engoumou Ambroise M<sup>5</sup>, Njifou Njimah A<sup>1</sup>, Sando Z<sup>6</sup>, Fewou A<sup>3,6</sup>.

## RÉSUMÉ

**Introduction.** Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent au monde. Il représente 23% de tous les cancers de la femme. Au Cameroun, il est le premier cancer et représente 18,5% de l'ensemble des cancers. Il peut être classé selon l'expression des marqueurs tumoraux en cinq sous-types moléculaires aux pronostics différents. L'objectif de ce travail était de décrire les aspects immunohistochimiques des cancers du sein. **Méthodologie.** Cette étude rétrospective, descriptive et analytique a concerné tous les cas de carcinomes mammaires invasifs ayant bénéficié d'un examen immunohistochimique dans des centres de prise en charge de Douala et Yaoundé. Les associations entre les sous-types moléculaires et les caractéristiques cliniques et histologiques ont été mesurées par un modèle de régression logistique et exprimées grâce à l'Odd ratio avec intervalle de confiance à 95%. **Résultats.** Nous avons colligé 208 cas. L'âge moyen était de 47,83 ± 13,57 ans. La tranche d'âge la plus atteinte était celle de 30-39 ans. Le type histologique le plus représenté était le carcinome canalaire infiltrant NOS. Le triple négatif était le sous-type le plus représenté (37,98%), suivi des tumeurs lumineuses A (36,06%), HER2 (12,98%), luminal B (7,21%). L'index de prolifération Ki67 était non significatif. Les tumeurs HER2 avaient les plus forts taux d'emboles vasculaires et de métastases ganglionnaires. **Conclusion.** Le cancer du sein survient dans notre milieu à un âge relativement jeune. Le phénotype triple négatif est dominant. Le groupe luminal A présente un profil moins agressif que les autres groupes. Nous recommandons la recherche systématique des récepteurs hormonaux et de l'oncoprotéine HER2.

## ABSTRACT

**Introduction.** Breast cancer is the commonest female cancer in the world. It represents 23% of all female cancers. It is the first cancer in Cameroon, with 18.5%. Breast cancer can be classified according to the expression of tumor markers in 5 molecular subtypes including luminal A, luminal B, HER2, triple negative and non-classified. The objective of this work was to determine immunohistochemical aspects of breast cancer in Douala and Yaounde. **Materials and Methods.** We carried out a retrospective, descriptive and analytical study which concerned all cases of invasive breast carcinomas which underwent an immunohistochemical examination. We analyzed histopathological and immunohistochemistry reports from some breast cancer centres of Douala and Yaounde. The associations between molecular subtypes, clinical and histological characteristics were measured by a logistic regression model and expressed thanks to the Odd ratio and 95% confidence interval. **Results.** We collected 208 cases; the mean age was 47.83 years ± 13.57 years. The most affected age group was 30-39 years. The most represented histological type was invasive ductal carcinoma. Triple negative was the most represented subtype (37.98%), followed by luminal tumors A (36.06%), HER2 (12.98%), luminal B (7.21%). The proliferation index Ki67 was low. HER2 tumors were had the highest vascular invasion and lymph node metastasis. **Conclusion.** The breast cancer occurs at a relatively young age in our milieu. The triple-negative phenotype is dominant. The luminal A group has a less aggressive profile. Thus, we recommend the systematic search of hormone receptors and HER2 protein in breast cancers.

<sup>1</sup> Faculté de Médecine et des Sciences

Pharmaceutiques, Université de Douala

<sup>2</sup> Centre Pasteur du Cameroun, service d'anatomie et cytologie pathologiques

<sup>3</sup> Hôpital Général de Douala

<sup>4</sup> Institut Supérieur de Technologie Médicale de Yaoundé

<sup>5</sup> Centre de recherche et d'application en chirurgie endoscopique et reproduction humaine

<sup>6</sup> Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales de l'Université de Yaoundé I

**Auteur correspondant :** Dr Atangana Paul Jean Adrien, Chef de service d'anatomie et cytologie pathologiques du Centre Pasteur du Cameroun. B.P. 1274 Yaoundé.

Tel : 699997599

E-mail : pauljeanadrien@yahoo.fr

**Mots-clés :** Cancer du sein, groupes moléculaires, biomarqueurs, immunohistochimie.

**Keywords:** Breast cancer, molecular groups, biomarkers, immunohistochemistry

N.B : Les auteurs ne déclarent pas de conflit d'intérêt.

## INTRODUCTION

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent dans le monde. Il représente 23% des cancers de la femme [1] avec plus de 1,7 million de nouveaux cas en 2012 [2]. Il se situe au deuxième rang parmi tous les cancers dans les deux sexes (11,9%) avec un taux d'augmentation annuel de plus de 5% depuis 2008. Il est la cause la plus fréquente de décès par cancer chez les femmes avec 522.000 décès en 2012 [2]. Au Cameroun, le cancer du sein est le cancer le plus représenté avec une fréquence de 18,5% de l'ensemble des cancers [3].

Le cancer du sein est une maladie complexe et hétérogène caractérisée par l'accumulation de multiples altérations moléculaires qui confèrent à chaque tumeur un phénotype et un potentiel évolutif propres [4]. Ainsi, l'OMS et les sociétés savantes recommandent la détermination au niveau des cellules tumorales par le biais de l'immunohistochimie, du statut des récepteurs hormonaux et de l'oncoprotéine HER2 qui sont des marqueurs prédictifs et pronostics du cancer du sein. Leur détermination a permis la mise en place d'une nouvelle classification du cancer du sein, affinée lors de la conférence de consensus de 2013 où cette néoplasie a été classée selon les profils d'expression génique en cinq sous-types : luminal A ; luminal B ; luminal B-like ; HER2 positif et triple négatif. Les tumeurs de type luminal sont associées à un meilleur pronostic en comparaison avec les tumeurs de type basal ou HER-2 qui ont un profil clinique plus agressif [5].

Malgré l'évolution considérable qu'a connue depuis une quinzaine d'années la prise en charge du cancer du sein, les facteurs moléculaires ont globalement peu évolué dans notre contexte. Il apparait qu'affiner les indications thérapeutiques et améliorer les taux de survie des patients ne seraient possibles qu'à travers une caractérisation moléculaire plus globale, détaillée et objective de la maladie. Au Cameroun, peu d'études à grande échelle ont porté sur l'expression des récepteurs hormonaux et de la protéine HER2 dans les carcinomes mammaires. La présente étude visait ainsi à préciser le profil immunohistochimique des cancers du sein à Douala et à Yaoundé.

## MATERIELS ET METHODES

Pour les pièces ayant bénéficié d'un examen immunohistochimique, la technique a été réalisée manuellement et les anticorps utilisés étaient : RP (lot 9102R1401B, clone SP2) et RO (lot 9101R1406B, clone SP1), Her2 (lot9103R1312A). Tous les anticorps utilisés, ainsi que les tampons provenaient des laboratoires Thermo scientifique.

Les blocs d'inclusion tissulaire en paraffine sont coupés à 4-5µm d'épaisseur la bande tissulaire apposée sur lame et laissée sécher à température ambiante. Les lames sont ensuite déparaffinées dans trois bacs de xylène successifs pendant 3 minutes chacun. Elles sont ensuite été réhydratées progressivement dans des solutions d'alcool pur, alcool à 95°, alcool à 80°, alcool à 70°, alcool à 50°

et d'eau déminéralisée, puis trempés dans deux bacs de PBS. Les bruits de fond ont par la suite été réduits à l'aide de "hydrogen peroxydase block". Les lames ont ensuite été rincées dans du tampon PBS. Le démasquage à chaud a été fait dans un tampon citrate pH 6.0 puis laissé refroidir à la température ambiante et lavées deux fois dans du PBS.

Ensuite, nous avons procédé à l'incubation dans ULTRA V BLOCK pendant 5 minutes puis dans le PBS à température ambiante pour le blocage de la fixation non-spécifique des anticorps. Puis nous avons réalisé des incubations successives pendant 20 minutes avec l'anticorps primaire et 10 minutes avec l'anticorps anti-polyvalent biotinylé par la peroxydase streptavidine. Après chaque incubation, nous avons effectué un rinçage dans du PBS. Après l'ajout d'une goutte (40 µl) de chromogène DAB et dans 2 ml de substrat DAB plus, nous avons appliqué le mélange sur les préparations pendant 5-15 mn suivant l'intensité du marquage voulu puis rincé dans du PBS. Nous avons ensuite coloré à l'hémalum pendant 15 à 20 secondes, puis contre-coloré et rincé dans de l'eau déminéralisée. Nous avons ensuite déshydraté puis monté les lames pour la lecture.

### Interprétation de l'immunohistochimie

Les tumeurs ont été classées en cinq groupes moléculaires en se basant sur les résultats immunohistochimiques : triple négatif (ER-/PR-/Her2-), luminal A (ER+ et/ou PR+/HER2-), luminal B (ER+ et/ou PR+/Her2+), HER2 (ER-/PR-/Her2+) et non classables (tumeurs pour lesquelles le statut de la protéine HER2 est équivoque à l'immunohistochimie).

L'expression des récepteurs hormonaux a été évaluée en pourcentage du marquage nucléaire des cellules tumorales et un pourcentage de plus de 10% était considéré comme positif. L'expression du Her2/neu était évaluée selon le protocole du laboratoire d'origine et les résultats étaient exprimés en score selon les recommandations de l'ASCO 2013. Les tumeurs avec un Ki-67 > 10% étaient considérées comme des tumeurs avec un index de prolifération élevé.

Cette expression immunohistochimique a été corrélée aux sous types histopathologiques des cancers du sein diagnostiqués.

### Analyse statistique

Les données ont été enregistrées et traitées à l'aide des logiciels Excel 2010. Les données ont ensuite été analysées à l'aide du logiciel SPSS 20. La différence entre les sous types moléculaires a été faite par un modèle de régression logistique et exprimé grâce à l'Odd ratio et son intervalle de confiance à 95%. La comparaison entre les variables qualitatives a été effectuée à l'aide du test de Chi 2. Les différences ont été considérées significatives pour  $p < 0.05$ .

Nous avons effectué cette étude dans le respect strict des principes fondamentaux de l'éthique de la recherche médicale.

## RESULTATS

208 cas de carcinomes mammaires invasifs avec des résultats de l'immunohistochimie recensés de janvier 2003 à décembre 2015. Le sex- ratio hommes/femmes était de 0,01. (Tableau 1). L'âge moyen était de 47,83 ans  $\pm$  13,57 ans avec une médiane à 45 ans et des extrêmes à 24 ans et 89 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 30-39 ans soit 30,29% et la moins représentée était celle des moins de 30 ans avec 3,84 %.

Sur le plan histologique, le carcinome canalaire infiltrant était prédominant, représentant (84,13 %) des cas, suivis par le carcinome mucineux infiltrant (4,81%) et le carcinome lobulaire infiltrant (2,9 %). Les autres types étaient rares. Il a été noté la prépondérance des tumeurs de grade II et de grade III (45,67%et 29,33% respectivement). Le diagnostic de cancer était fait à des stades tardifs avec un pourcentage élevé des tumeurs classées T4 (31,73%), suivies par les tumeurs classées T2 (31,25 %). 57,21% présentaient des métastases ganglionnaires au moment du diagnostic et 11,09% avaient d'autres localisations. La prédominance du stade IIIB (20,67%) a été observée, suivie du stade IIB (13,5%). Seuls 2,88% étaient diagnostiqués à un stade précoce (stade I) de la maladie. Les embolies vasculaires tumorales étaient observés dans 60,09% des cas. (Tableau 1).

L'étude immunohistochimique a révélé que le sous-type moléculaire le plus représenté était le triple négatif avec 37,98% des cas, suivi des tumeurs luminal A (36,06%), HER 2+ (12,98%), luminal B (7,21%) et non classables 5,77% (HER 2 à 2+ sans FISH).

Les sous types moléculaires ne présentaient pas de différence significative selon l'âge des patients (Tableau 2) et le type histologique des tumeurs ( $p=0,754$ ). (Tableau 3).

Il a été noté une différence significative entre les différents sous types moléculaires et la présence d'embolies vasculaires ( $p=0,008$ ). Les tumeurs luminal B ( $p=0,001$ . OR=0,59. IC [61,37-2,56]) et HER 2 ( $p=0,022$ . OR=4,38. IC [2,38-6,33]) sont associées à une forte proportion d'embolies vasculaires péri-tumorales. De même, ces tumeurs présentaient des proportions importantes d'envahissement vasculaire lymphatique.

Les tumeurs de type luminal A ( $p=0,001$ . OR=0,59. IC [61,37-2,56]) étaient de petite taille (T1 ou < 2 cm) en comparaison avec les tumeurs HER 2 ( $p=0,022$ . OR=4,38. IC= [2,38-6,33]) qui étaient de taille plus grande (T2).

**Tableau 1 : Caractéristiques des patients**

Variables	Nombre	Pourcentage
<b>Age</b>		
< 30	8	3,84%
30-39	63	30,29%
40-49	51	24,52%
50-59	45	21,63%
60-69	24	11,54%
$\geq 70$	17	8,17%
<b>Type histologique</b>		
Canalaire	175	84,13%
Mucineux	10	4,81%
Lobulaire	7	3,37%
Papillaire	5	2,40%
Autres	11	5,29%
<b>Grade histologique</b>		
G1	40	19,23%
G2	95	45,67%
G3	61	29,33%
Gx	12	5,77%
<b>Embolies vasculaires</b>		
Présent	125	60,10%
Absent	83	39,90%
<b>Taille (T)</b>		
T1	13	6,25%
T2	65	31,25%
T3	51	24,52%
T4	65	31,73%
Tx	13	6,25%
<b>Envahissement ganglionnaire (N)</b>		
N0	64	30,77%
N1	68	32,69%
N2	39	18,75%
N3	12	5,77%
Nx	25	12,02%
<b>Métastases à distance</b>		
M0	152	73,08%
M1	23	11,06%
Mx	33	15,87%
<b>Stade UICC</b>		
I	6	2,88%
II	57	27,40%
III	79	37,98%
IV	23	11,06%
Stade x	43	20,67%

Par ailleurs, il a été noté une différence significative entre les sous-types moléculaires et le stade pathologique ( $p=0,001$ ). Le sous-type luminal A était diagnostiqué au stade II ( $p= 0,0205$  ;  $OR=0,886$ .  $IC95\%$  [0,64-2,41]) comparativement aux tumeurs triples négatives qui étaient diagnostiquées au stade IV ( $p= 0,0329$  ;  $OR= 1,0257$  ;  $IC95\%$  [0,71-2,76]).

**Tableau 2 : Prévalence des sous types moléculaires selon les caractéristiques histologiques des tumeurs**

Sous-type	P value	Luminal A N=75	Luminal B N=15	HER2 N=27	Triple négatif N=79	Non classables N=12	Total
Type histologique							
canalaire		35%	7%	13%	38%	7%	100%
cribriforme		33%	33%	0%	33%	0%	100%
lobulaire		57%	0%	0%	43%	0%	100%
médullaire		50%	0%	0%	50%	0%	100%
micropapillaire		67%	0%	0%	33%	0%	100%
mucineux	0,754	50%	10%	20%	20%	0%	100%
neuroendocrine		0%	0%	0%	100%	0%	100%
papillaire		0%	0%	40%	60%	0%	100%
tubuleux		0%	0%	100%	0%	0%	100%
Grade histologique							
G1		43%	3%	13%	35%	8%	100%
G2	0,009	43%	14%	12%	26%	5%	100%
G3		25%	2%	13%	56%	5%	100%
Gx		17%	0%	25%	50%	8%	100%
Ki67							
≤10%	0,0001	32%	9%	14%	38%	7%	100%
>10%		46%	4%	15%	33%	2%	100%
Emboles vasculaires							
Présent	0,008	32%	8%	13%	41%	6%	100%
Absent		42%	6%	13%	34%	5%	100%
Carcinome in situ							100%
Absent		34%	8%	18%	37%	4%	100%
Présent	0,135	37%	9%	11%	39%	4%	100%

Les sous types moléculaires présentaient une différence significative par rapport au grade histologique ( $p=0,009$ ). Le sous-type luminal A était associé à une forte proportion de tumeurs de grade I ( $p= 0,004$  ;  $OR= 3,643$  ;  $IC95\%$  [2,15-5,13]) et triple négatif de grade III ( $p= 0,024$ ;  $OR=0,529$  ;  $IC95\%$  [1,01-2,06]) (Tableau 3).

Dans cette étude, on a noté une différence significative entre les sous-types moléculaires et l'index de prolifération Ki 67 ( $p=0,001$ ). Les tumeurs luminal A étaient associées à un Ki 67 bas ( $\leq 10\%$ ) avec  $p=0,0001$  ;  $OR= 1,63$ .  $IC95\%$  [0,74-3,59]

**Tableau 3 : Répartition des sous types moléculaires en fonction de la classification TNM et du stade UICC**

Sous-type	P value	Luminal A N=75	Luminal B N=15	HER2 N=27	Triple négatif N=79	Non classables N=12	Total
Taille (T)							
T1		54%	23%	23%	0%	0%	100%
T2		28%	9%	11%	40%	12%	100%
T3		33%	8%	14%	41%	4%	100%
T4	0,034	41%	2%	15%	41%	2%	100%
Tx		46%	8%	0%	38%	8%	100%



**Tableau 3 (suite) : Répartition des sous types moléculaires en fonction de la classification TNM et du stade UICC**

Sous-type	P value	Luminal A N=75	Luminal B N=15	HER2 N=27	Triple négatif N=79	Non classables N=12	Total
Envahissement ganglionnaire							
<b>N+</b>	0.001	34%	9%	14%	37%	7%	<b>100%</b>
<b>N0</b>		39%	5%	13%	42%	2%	<b>100%</b>
<b>Nx</b>		50%	0%	0%	17%	33%	<b>100%</b>
Métastases à distance (M)							
<b>M0</b>	0.425	34%	7%	14%	39%	6%	<b>100%</b>
<b>M1</b>		30%	13%	9%	43%	4%	<b>100%</b>
<b>Mx</b>		48%	6%	9%	30%	6%	<b>100%</b>
Stade pathologique							
<b>I</b>	0.001	33%	17%	50%	0%	0%	<b>100%</b>
<b>II</b>		39%	7%	11%	37%	7%	<b>100%</b>
<b>III</b>		32%	6%	16%	41%	5%	<b>100%</b>
<b>IV</b>		30%	13%	9%	43%	4%	<b>100%</b>
<b>Stade x</b>		44%	5%	7%	37%	7%	<b>100%</b>

## DISCUSSION

La présente étude avait pour but d'apporter une contribution par l'établissement d'un profil immunohistochimique des cancers du sein pouvant aider dans le cadre de la prise en charge des patientes dans notre pays. Il ressort de notre travail que le cancer du sein survient à un âge relativement jeune. En effet, l'âge moyen était de 47,83 ans  $\pm$  13,57 ans. Ces chiffres se rapprochent de ceux d'Abbass Fouad et al [1].

Nous avons noté une prédominance des tumeurs de mauvais pronostic marquée par la prépondérance du grade II (45,67%) et du grade III (29, 33%). De même, le diagnostic était fait à des stades avancés de la maladie, avec un pourcentage élevé des tumeurs classées T4 (31,73 %). Par ailleurs, 69,23% des patients présentaient un envahissement ganglionnaire au moment du diagnostic et 26,92% avaient des métastases à distance. Ceci était marqué par une proportion élevée du stade tumoral III qui représentait 37,98%. Ces chiffres sont différents de ceux rencontrés dans la littérature occidentale [2 ; 3] mais proches de ceux retrouvés dans les études africaines [4]. Le diagnostic à des stades avancés dans les pays en développement s'explique par la rareté des campagnes de dépistage et une faible connaissance du cancer du sein par les femmes.

Le sous-type moléculaire le plus fréquent était le triple négatif (37,98%), suivi par les tumeurs luminal A (36,06%), HER2 (12,98%) et le luminal B (7,21%). Ces résultats étaient superposables à ceux retrouvés dans des études menées sur des populations d'Afrique subsaharienne. Ainsi, pour Titloye NA et al [5] au Nigéria le phénotype le plus fréquent était le triple négatif avec 47,65% des cas. Au Kenya, il était de 20,2% des cas dans l'étude de Sayed S et al [6]. La fréquence

élevée du phénotype triple négatif chez les populations noires pourrait également être liée à la fréquence élevée des mutations BRCA1 et BRCA2 dans cette population. En effet, 80% des patientes ayant cette mutation ont des tumeurs triples négatives et 11 à 16% de ces dernières sont associées à une mutation BRCA1 ou BRCA2. Par contre, les études réalisées auprès des populations de race blanche montrent une prédominance du sous type luminal A [3, 7]. Dans notre étude, 1% de la population était du genre masculin avec 100% de tumeurs du sous-type luminal A. Ceci est comparable aux résultats retrouvés par Kornegoor R et al [13].

Il n'y avait pas de différence significative entre les sous-types moléculaires et l'âge des patientes ( $p=0,172$ ), comme observé par Masumi Yanagawa et al [8].

La proportion élevée de tumeurs triples négatives explique le Ki67 élevé ( $> 10\%$ ) chez près de la moitié des patients (45,67%). Wei Wang et al [14] en Chine et Eramah Ermiah et al [15] en Libye, ont retrouvé la même tendance.

Les sous types moléculaires présentaient une différence significative selon le grade histologique ( $p=0,009$ ). Le sous type luminal A était associé à une forte proportion de tumeurs de grade I et le sous type triple négatif au grade II. Ce résultat est différent de celui d'Abbass Fouad et al [1] qui ont trouvé que les tumeurs luminal A étaient de grade II. Ana Cláudia de Macêdo Andrade et al [2], au Brésil et Taghipour Zahir Shokouh et al [9], ont retrouvé que le type HER2 était le plus associé aux tumeurs de grade III. En effet, les tumeurs HER2 et triple négatif, qui n'expriment pas les récepteurs hormonaux, sont des tumeurs de mauvais pronostic et sont généralement associées aux tumeurs indifférenciées (grade III).

Les tumeurs HER2 et luminal B présentait des proportions d'embolus vasculaires plus élevées, la différence était statistiquement significative. Maryam Kadivar [10] et S. Aloudou et al [11] ont retrouvé une association entre les tumeurs HER2 et la présence d'embolus vasculaires.

Les tumeurs luminal A étaient caractérisées par une taille plus petite (T1) et les tumeurs HER2 par une taille plus grande (T2). Des résultats similaires ont été retrouvés par Rulla M. Tamimi et al [12] où les tumeurs luminal A étaient plus petites comparées aux luminal B et HER2.

Notre série montre une différence significative entre les sous types moléculaires et l'envahissement ganglionnaire. Les tumeurs HER2 et luminal B étaient associées à une proportion élevée de métastases ganglionnaires. Ceci corrobore les résultats de Abbass Fouad et al, au Maroc [1], ainsi que ceux de Rulla M. Tamini [12]. En effet, la protéine HER2 joue un rôle clé dans le contrôle de la croissance, la survie et la migration cellulaire. Des mutations du gène HER2/neu entraînent une surexpression de la protéine HER2 aboutissant à la formation de tumeurs très agressives qui tendent à métastaser plus rapidement.

Il a été observé une différence significative entre les sous-types moléculaires et le stade pathologique au moment du diagnostic. Les tumeurs luminal A surviennent à un stade plus précoce (stade II) comparativement aux tumeurs triples négatives qui

étaient diagnostiquées à un stade très avancé (stade IV). Valérie A McCormack et al [4] ont également retrouvé que le stade IV (avec le stade III) était associé aux tumeurs triples négatives, résultats semblables à ceux de Tomi F. Akinyemiju et al [3] qui ont retrouvé que les stades IV et III étaient associées aux tumeurs triples négatives et HER2+. Ceci peut suggérer que la forte proportion des stades avancés de la maladie au moment du diagnostic peut également être due à des paramètres biologiques propres au cancer, marqués par une forte proportion dans notre contexte de tumeur à forte croissance très agressive.

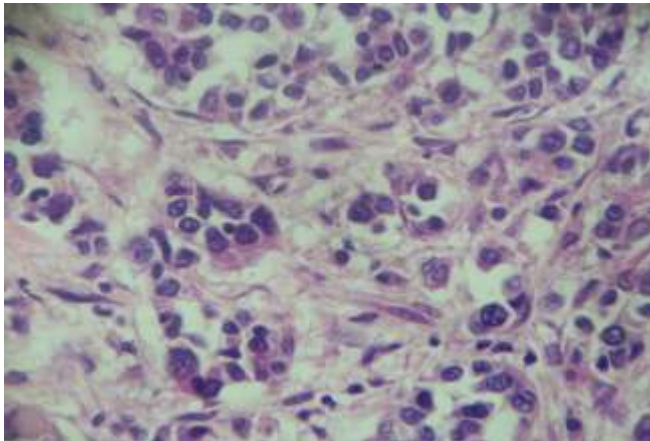
## CONCLUSION

Le cancer du sein survient dans notre contexte à un âge relativement jeune. Le phénotype triple négatif est dominant. Les tumeurs luminal A ont des profils évolutifs plus favorables comparativement aux autres groupes, car elles sont associées à une petite taille, un grade histologique II, un faible index de prolifération et sont diagnostiqués à des stades précoces (stade II) de la maladie. Les tumeurs surexprimant l'oncoprotéine HER2 (tumeurs HER2 et luminal B) sont associées à une forte propension métastatique. Le phénotype triple négatif survient plus chez les tumeurs moyennement différenciées (grade II) et se révèle à un stade avancé de la pathologie (stade IV).

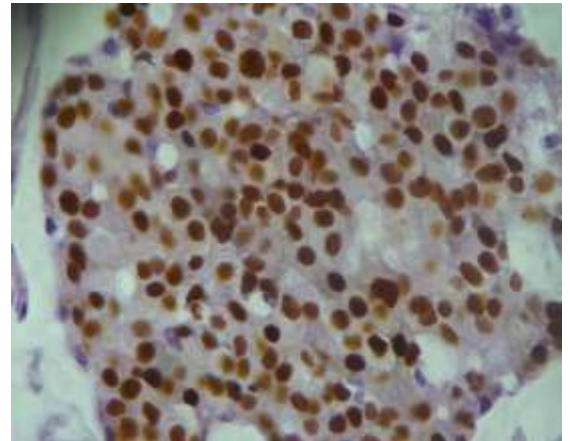
## REFERENCES

1. 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.
2. Ana Cláudia de Macêdo Andrade et al. Molecular breast cancer subtypes and therapies in a public hospital of Northeastern Brazil. 2014; 3: 421-431
3. Edzimbé AL. Les aspects cliniques et histopathologiques des cancers du sein de la femme camerounaise à l'HOGOPY. Thèse de doctorat en médecine. Yaoundé. FSBM, 2008
4. P. Fumoleau, M. Campone, N. Isambert, E. Bourbouloux, F. Mayer et B. Coudert. Les nouvelles cibles thérapeutiques. Les nouvelles thérapeutiques ciblées. Springer Paris 2006
5. Nadia Howlader, Sean F. Altekruze, Christopher I. Li, Vivien W. Chen, Christina A. Clarke, Lynn A. G. Ries et al. US Incidence of Breast Cancer Subtypes Defined by Joint Hormone Receptor and HER2 Status. *J Natl Cancer Inst.* 2014 Apr 28;106(5)
6. Tomi F. Akinyemiju, Maria Pisu, John W. Waterbor, Sean F. Altekruze. Socioeconomic status and incidence of breast cancer by hormone receptor subtype. *SpringerPlus* (2015) 4:508
7. McCormack et al.: Breast cancer receptor status and stage at diagnosis in over 1,200 consecutive public hospital patients in Soweto, South Africa: a case series. *Breast Cancer Research* 2013 15:R84
8. Titloye NA, Foster A, Omoniyi-Esan GO, Komolafe AO et al. Histological Features and Tissue Microarray Taxonomy of Nigerian Breast Cancer Reveal Predominance of the High-Grade Triple-Negative Phenotype. *Pathobiology.* 2016 Jan 6;83(1):24-32
9. Sayed S, Moloo Z, Wasike R, Bird P, Oigara R, Govender D et al. Is breast cancer from Sub Saharan Africa truly receptor poor? Prevalence of ER/PR/HER2 in breast cancer from Kenya. 2014 Oct; 23(5):591-6.
10. M. A. Munirah, M. A. Siti-Aishah, M. Z. Reena, N. A. Sharifah, M. Rohaizak, A. Norlia. Identification of different subtypes of breast cancer using tissue microarray. *Rom J Morphol Embryol* 2011, 52(2):669-677
11. Masumi Yanagawa, Kenzo Ikemoto, Shigeto Kawauchi, Tomoko Furuya Shigeru Yamamoto, Masaaki Oka et al. Luminal A and luminal B (HER2 negative) subtypes of breast cancer consist of a mixture of tumors with different genotype. *BMC Research Notes* 2012;5:376
12. Taghipour Zahir Shokouh, MD, Aalipour Ezatollah, MSc, and Poorya Barand, GP. Interrelationships Between Ki67, HER2/neu, p53, ER, and PR Status and Their Associations With Tumor Grade and Lymph Node Involvement in Breast Carcinoma Subtypes. August 2015. Volume 94, Number 32.
13. Maryam Kadivar, Negar Mafi, Azadeh Joulaee, Ahmad Shamshiri, Niloufar Hosseini. Breast Cancer Molecular Subtypes and Associations with Clinicopathological Characteristics in Iranian Women, 2002-2011. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, Vol 13, 2012
14. S Aloulou MD, A. El Mahfoudi MD et al. Profil moléculaire du cancer du sein : expérience du CHU Mohammed VI Marrakech. [En ligne] DOI : <http://dx.doi.org/10.13070/rs.fr.1.596>

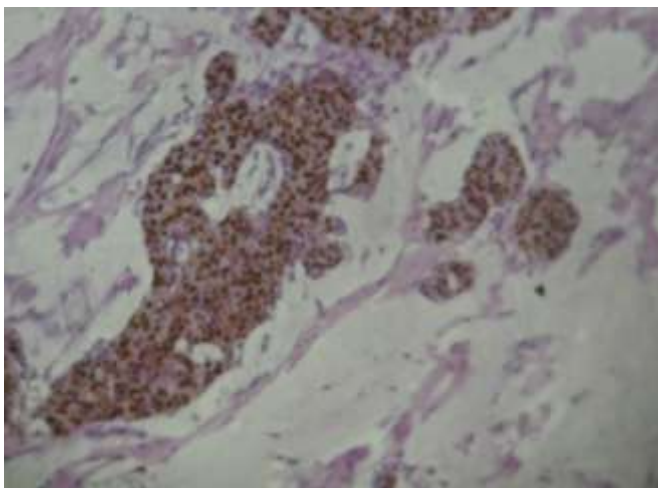
15. Rulla M Tamimi, Heather J Baer, Jonathan Marotti, Mark Galan, Laurie Galaburda, Yineng Fu. Comparison of molecular phenotypes of ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2008; 10(4): R67
16. Kornegoor R, Verschuur-Maes AH, Buerger H, Hogenes MC, de Bruin PC, Oudejans JJ. Molecular subtyping of male breast cancer by immunohistochemistry. *Mod Pathol.* 2012 Mar;25(3):398-404
17. Wei Wang, Jiayi Wu, Peifeng Zhang, Xiaochun Fei, Yu Zong, Xiaosong Chen et al. Prognostic and predictive value of Ki-67 in triple-negative breast cancer. 2011, 52(2):669–677.
18. Eramah Ermiah , Abdelbaset Buhmeida, Fathi Abdalla, Ben Romdhane Khaled, Nada Salem6, Seppo Pyrhönen et al. Prognostic Value of Proliferation Markers: Immunohistochemical Ki-67 Expression and Cytometric S-Phase Fraction of Women with Breast Cancer in Libya. 2012; 3: 421-431



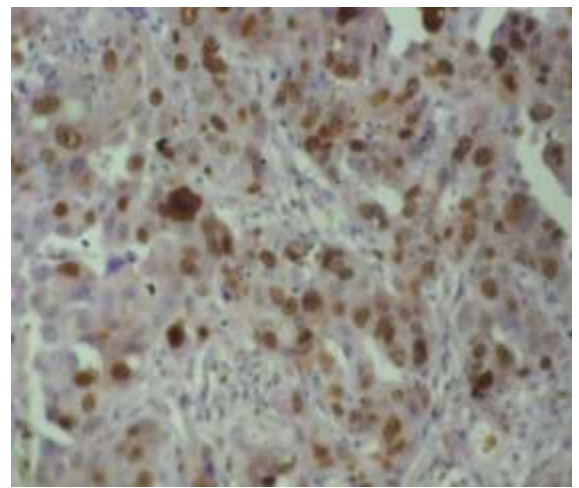
**Fig 1** : Carcinome canalaire invasif- hématoxyline éosine. Architecture normale effacée et remplacée par des tubes dont les cellules présentent une anisocytose, anisocaryose et noyaux hyperchromatiques (flèches).



**Fig 2** : Immunohistochimie des récepteurs à l'œstrogène avec marquage nucléaire d'intensité forte.



**Fig 3** : Immunohistochimie des récepteurs à la progestérone avec marquage nucléaire d'intensité forte.



**Fig 6** : Marquage nucléaire intense des cellules pour le Ki67