

ETUDE DES CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES CLINIQUES ET EVOLUTIFS DES CANCERS DU SEIN TRIPLE NEGATIFS AU CENTRE HOSPITALIER ET UNIVERSITAIRE DE BRAZZAVILLE.

STUDY OF THE EPIDEMIOLOGICAL CLINICAL AND EVOLUTIVE CHARACTERISTICS OF BREAST CANCER TRIPLE NEGATIVES AT THE HOSPITAL AND UNIVERSITY CENTER OF BRAZZAVILLE.

NDOUNGA E*, BAMBARA AT**, LEBWAZE MB***, MABIALA Y*, BOLENGA LAF*, MOUNKASSA D****, NKOUA MBON JB*

RÉSUMÉ

Objectif : Décrire les principaux aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs des cancers du sein triple négatif dans le service d'Oncologie médicale du CHU de Brazzaville.

Patients et Méthodes : il s'est agi d'une étude rétrospective réalisée dans le service d'Oncologie Médicale du CHUB entre le 1er Janvier 2014 et le 31 Décembre 2017. Toutes les patientes ayant un profil moléculaire triple négatif ont été incluses. La collecte des données a été faite à partir des dossiers médicaux des patients. Les données ont été recueillies, codées saisies et analysées sur Microsoft office Excel 2016.

Résultats : Trente-quatre patientes ont été retenues. L'âge moyen était de 52,6± 11 ans avec des extrêmes allant de 28 à 73 ans. Le principal motif de consultation était dominé par la constatation d'un nodule mammaire ; la taille tumorale moyenne était de 6, 7cm. Dix-neuf patientes étaient classées T4 au moment du diagnostic et une atteinte ganglionnaire était présente dans 16 cas (47%) ; 2 patientes (3,2%) étaient métastatiques d'emblée. Le carcinome infiltrant de type non spécifique a été le type histologique le plus fréquent (70,6%), et plus de la moitié des patientes (51,5%) avait une tumeur agressive (SBR III). Parmi les patientes non métastatiques, 19 patientes (59,3%) ont bénéficié de la séquence thérapeutique associant Chimiothérapie, Chirurgie et Radiothérapie. Au 31 Décembre 2017, 9 patientes (26,4%) étaient décédées, 11 (32,3%) étaient perdues de vue et 11 (32,3%) étaient en rémission complète.

Mots-clés : Cancer- sein - triple négatif –Congo

ABSTRACT

Objective: To describe the main epidemiological, clinical and evolutionary aspects of triple negative breast cancer in the Medical Oncology Department of the University Hospital of Brazzaville.

Patients and methods : This was a retrospective study performed in the CHUB Medical Oncology department between January 1, 2014 and December 31, 2017. All patients with a triple negative molecular profile were included. Data collection was done from patients' medical records. The data was collected, coded, entered and analyzed on Microsoft Office Excel 2016.

Results: Thirty-four patients were retained. The average age was 52.6 ± 11 years with extremes ranging from 28 to 73 years. The main reason for consultation was dominated by the finding of a breast nodule; the average tumor size was 6.7 cm. Nineteen patients were T4 at the time of diagnosis and lymphnode involvement was present in 16 (47%); 2 patients (3.2%) were meta static from the start. Non specific infiltrating carcinoma was the most common histologic type (70.6%), and more than half of the patients (51.5%) had an aggressive tumor (SBR III). Among the non-metastatic patients, 19 patients (59.3%) benefited from the therapeutic sequence combining Chemotherapy, Surgery and Radiotherapy. As of December 31, 2017, 9 patients (26.4%) haddied, 11 (32.3%) were lost to follow-up, and 11 (32.3%) were in complete remission.

Keywords: Cancer - breast - triple negative – Congo

*Service de Cancérologie, CHU de Brazzaville, République du Congo.

**Service de cancérologie, CHU Yalgado Ouédraogo, Ouagadougou, Burkina Faso

***Service d'antomiocyto-pathologique, Cliniques Universitaires de Kinshasa, République Démocratique du Congo.

****Service d'anatomie Cyto-Pathologique, Hôpital Général d'Oyo, République du Congo

Auteur correspondant:

Docteur Eliane NDOUNGA, service d'Oncologie Médicale, CHU de Brazzaville ; e-mail : endounga@yahoo.fr; Téléphone : (00242) 05 358 70 37/ 06 902 63 07

ISSN 2424-7243

INTRODUCTION

Le cancer du sein reste, malgré les progrès des traitements et l'apparition des thérapies ciblées, la première cause de mortalité par cancer chez la femme dans le monde [1]. De récentes études de profils d'expression génique réalisées à partir de puces à ADN proposent une nouvelle taxonomie des tumeurs mammaires qui établit cinq génotypes tumoraux de base dont le génotype triple négatif [2, 3]. Ces cancers du sein triple négatif (CSTN) se définissent par la négativité des récepteurs aux œstrogènes (RO), à la progestérone (RP) et HER2. Ce sous type tumoral, par définition non accessible aux thérapeutiques ciblées comme l'hormonothérapie et l'Herceptin, pose un réel problème de prise en charge [4]. Ces cancers du sein triple négatif sont de caractère agressif, de haut grade, un potentiel métastatique élevé et une survie faible par rapport aux autres sous types de cancer du sein [5]. En République du Congo, aucune étude antérieure n'a décrit la situation de ce sous type de cancer du sein. La possibilité d'obtenir à Brazzaville, pour certains patients le profil moléculaire de leurs cancers du sein via un laboratoire étranger, nous a permis de réaliser cette étude dont le but est de décrire principalement les aspects épidémiologiques cliniques et évolutifs des cancers du sein triple négatif dans le service d'Oncologie médicale du CHU de Brazzaville.

PATIENTES ET METHODES

Il s'est agi d'une étude rétrospective qui a concerné 34 patientes prises en charge dans le service d'Oncologie médicale du CHU de Brazzaville entre Janvier 2014 et Décembre 2017. Les renseignements épidémiologiques, cliniques et évolutifs ont été recueillis à partir des dossiers médicaux des patientes. Ont été incluses, les patientes qui présentaient les caractéristiques suivantes :

- Avoir un dossier médical comprenant toutes les données épidémiologiques (les facteurs de risque, l'âge, le sexe, la ménarche, l'âge de la 1^{ère} grossesse, la notion de prise ou non de contraceptifs, la gestité et la parité, les antécédents familiaux de cancer), les données cliniques (le délai de consultation, le motif de consultation, la taille tumorale moyenne, la classification TNM) ;
- Avoir bénéficié d'une biopsie tumorale avant le début du traitement ;
- Avoir un compte-rendu histologique précisant le type et le grade histopronostic de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) ;
- Etre de profil moléculaire triple négatif ;
- Contenir des informations sur le traitement et le devenir du patient.

Toutes les pièces de biopsie ont été fixées dans des flacons contenant du formol à 10%. Les prélèvements ont ensuite été acheminés au laboratoire d'anatomie cyto-pathologique des Cliniques Universitaires de Kinshasa en République Démocratique du Congo pour la réalisation de l'histologie standard et de l'immunohistochimie pour la détermination du profil moléculaire. L'étude immunohistochimique a été réalisée avec l'appareil Ventana Benchmark. L'expression des récepteurs hormonaux a été évaluée en pourcentage de marquage nucléaire de cellules tumorales et un pourcentage de plus de 10% a été considéré comme positif. L'expression du HER2/neu a été évaluée selon le protocole du Kit test Dako et les résultats ont été exprimés selon les recommandations de l'ASCO. Les tumeurs avec un Ki67 supérieur à 20% ont été considérées comme prolifératives. L'hybridation fluorescente in situ (FISH) a été indiquée dans les cas ambigus (HER2 2+).

Le traitement proposé aux patientes se présentait comme suit :

- Patientes non métastatiques, opérables d'emblée : chirurgie conservatrice associée ou non à un curage axillaire. L'indication d'une chimiothérapie et/ou d'une radiothérapie était fonction des résultats anatomopathologiques.
- Patientes non métastatique et non opérables d'emblée : trois cures chimiothérapie néoadjuvantetype FAC60 (Fluorouracile 600mg/m² à J1, Doxorubicine 60 mg/m²à J1, Cyclophosphamide 600mg/m²à J1 ; J1=J21), suivie d'une mastectomie associée ou non à un curage ganglionnaire axillaire en cas de réponse objective (rémission partielle ou complète). En adjuvant, elles ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante type FAC 60 ou Taxotère 100mg/m² en monothérapie tous les 21 jours. Une radiothérapie sur la paroi thoracique a été indiquée à la fin du traitement adjuvant.
- Patientes métastatiques d'emblée : chimiothérapie palliative. Le protocole FAC60 a été proposé en première ligne. La poursuite du traitement a été fonction de la réponse au traitement d'une part, des moyens financiers des patientes et de la disponibilité des médicaments anticancéreux d'autre part.

Les données ont été recueillies, codées saisies et analysées sur Microsoft office Excel 2016. Les variables étudiées ont été : l'âge, le statut hormonal, la parité, les antécédents familiaux de cancer, le motif et le délai de consultation, la taille tumorale clinique, le type histologique, le grade SBR, le stade, le traitement et l'évolution.

RESULTATS

Du 1er Janvier 2014 au 31 Décembre 2017, 351 patientes ont été prises en charge pour un cancer du sein au CHU de Brazzaville. Parmi elles, 84 avaient bénéficié d'une immunohistochimie, dont 34 soit 40,5% ont été catégorisées triple négatif, 41 patientes (48,8%) étaient luminalA, 6 patientes (7,1%) luminal B et 3 patientes (3,5%) HER 2 positif. Concernant les patientes « triple négatif », l'âge moyen était de 52,6± 11 ans avec des extrêmes allant de 28 à 73 ans. Les caractéristiques épidémiologiques des patientes sont regroupées dans le tableau I.

Tableau I : Caractéristiques épidémiologiques des patientes « triple négatif » ayant consultées dans le service de cancérologie du CHUB pendant la période d'étude

Paramètres	Effectif	Pourcentage
Age		
20-39	2	5,9
40-59	23	67,6
≥ 60	9	26,5
Ménopause		
Oui	10	29,4
Non	24	70,6
Parité		
Nullipare	3	8,9
Paucipare	1	2,9
Multipare	30	88,2
Antécédent familial de cancer		
Oui	4	11,8
Non	30	88,2

Le délai moyen de consultation était de $5,3 \pm 6$ mois avec des extrêmes allant de 2 semaines à 12 mois. Le principal motif de consultation était dominé par la constatation d'un nodule dans le sein ; la taille tumorale moyenne était de 6,7cm. Le tableau II résume les caractéristiques cliniques et histologiques des patientes. Les figures 1, 2 et 3 représentent respectivement l'expression des RO, des RP et de HER2/neu.

Tableau II : Caractéristiques cliniques et histologiques « triple négatif » ayant consultées dans le service de cancérologie du CHUB pendant la période d'étude

Paramètres	Effectif	Pourcentage
Motif de consultation		
-Nodule mammaire	27	79,4
-Écoulement sanglant	4	11,8
-Mastodynies	3	8,8
Classification TNM		
-T2/T3/T4	6/9/19	17,6/26,5/55,9
-N0/N1/N2/N3	18/10/5/1	52,9/29,5/14,7/2,9
M+	2	3,2
Type histologique		
-Carcinome infiltrant de type non spécifique	24	70,6
-Carcinome lobulaire infiltrant	8	23,6
-Carcinome médullaire	1	2,9
-Carcinome mucineux	1	2,9
Grade SBR		
- I	4	12,1
- II	12	36,4
- III	17	51,5

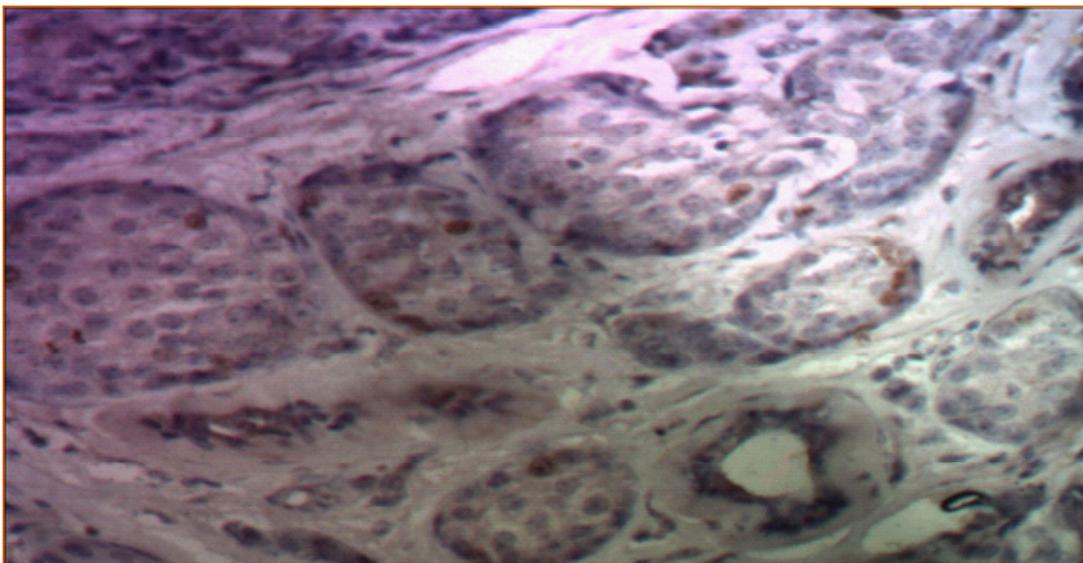


Figure 1 : Biopsie mammaire dont l'analyse immunohistochimique montre une faible positivité de RO, moins de 5% des cellules tumorales (Score 1).

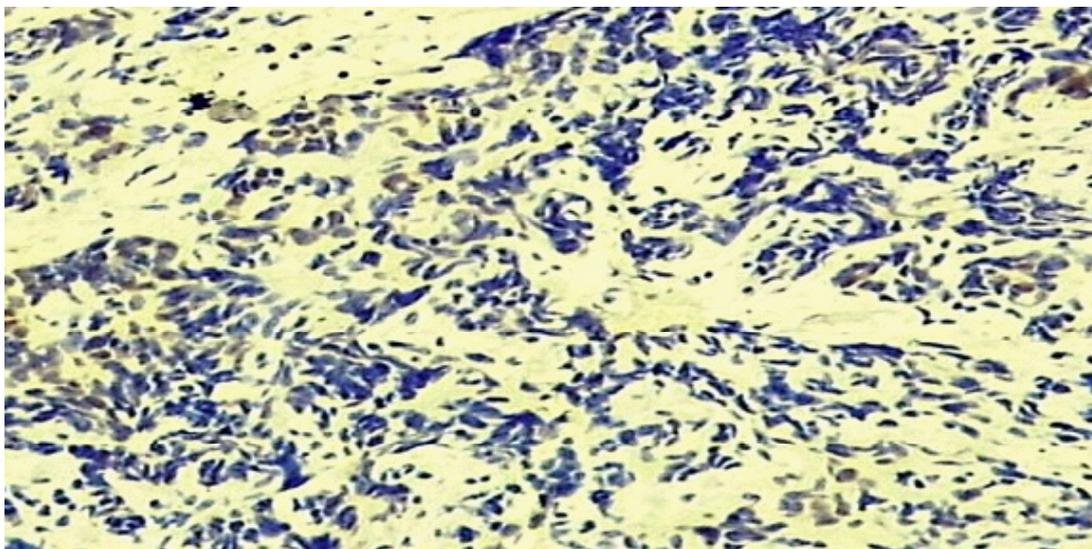


Figure 2 : Biopsie mammaire dont l'analyse immunohistochimique montre une faible positivité de RP, moins de 5% des cellules tumorales (Score 1).

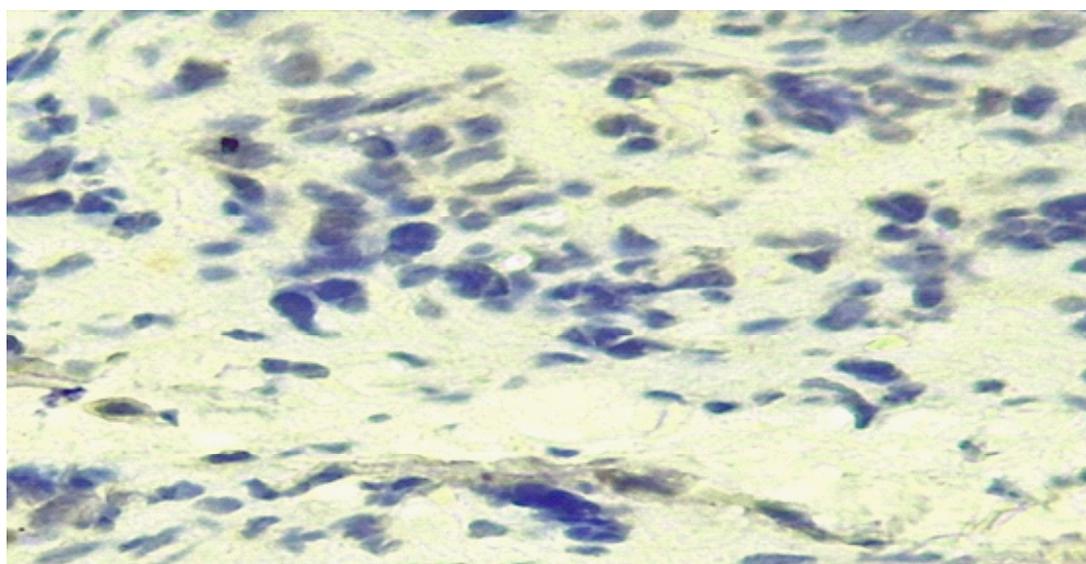


Figure 3 : Biopsie du sein montrant une absence de positivité Her-2/neu dans les cellules tumorales en immunohistochimie (Score 0) x 40

Sur le plan thérapeutique, aucune de nos patientes n'étaient opérables d'emblée. Deux patientes étaient métastatiques au moment du diagnostic ; il s'agissait des métastases hépatiques et ganglionnaires axillaires controlatérales dans les deux cas. Pour les patientes non métastatiques, dix-neuf patientes (59,3%) ont bénéficié de toute la séquence thérapeutique proposée (chimiothérapie néo adjuvante – chirurgie-chimiothérapie adjuvante-radiothérapie).

Sur le plan évolutif, à la date de point correspondant au 31 Décembre 2017, 9 (26,4%) patientes étaient décédées, 11 (32,3%) étaient perdus de vue, 11 (32,3%) étaient en rémission complète et 3 (8,8%) étaient en progression métastatique.

COMMENTAIRES

Les cancers du sein triple négatif représentent environ 10 à 20% de tous les cancers du sein [6,7]. En Afrique, l'incidence de ce sous-groupe tumoral est élevée comme le démontrent de nombreuses études [8, 9], dans notre série, ila représenté environ 40,5% des cancers du sein. Ces cancers forment un groupe hétérogène dans leur expression génique et leur pronostic [10]. Il existe, en effet, un recoupement entre tumeurs « triple négatif » et mutation du gène BRCA1 [4]. La littérature rapporte jusqu'à 20% des cancers triple-négatifs sont associés

à une mutation BRCA1 [10], et en 2010, les guidelines du National Comprehensive Cancer Network ont pris en compte le cancer de type triple négatif comme critère supplémentaire d'éligibilité pour un test génétique [10].

La littérature rapporte que ces cancers surviennent le plus souvent chez des femmes jeunes, de moins de 50 ans et non ménopausées [4, 8, 11, 12, 13] ; ils sont également plus fréquents chez les femmes d'origine africaine [4, 7, 13]. Dans notre étude l'âge moyen était de 52 ans, résultat concordant avec ceux trouvés par Dent et al. [14] et Rakha et al. [15].

Au point de vue clinique, ils sont caractérisés par une taille tumorale moyenne plus élevée [16] : 6cm dans notre étude, 4cm pour Boissierie-Lacroix et al. [17] et 3 cm pour Dent et al [14].

L'analyse anatomo-pathologique, des cancers triple-négatifs a montré qu'ils se répartissent en types histologiques divers dans la population générale [10]. Ils sont caractérisés par un grade histologique plus élevé, un nombre important de mitoses, un contenu stromal insuffisant, une nécrose centrale repoussant les limites de l'invasion, une réponse lymphocytaire stromale et de multiples cellules apoptotiques [18]. Frères et al [16] ont rapporté une prédominance des carcinomes de type non spécifique, comme ce fut le cas dans notre étude. Cependant, William et al. [18] et Clifford et al. [20] ont noté une prédominance des carcinomes adénoïdes kystiques. Cette prédominance a été confirmée par une étude récente, menée par Mills et al [20] portant sur 96.415 patients porteurs d'un cancer triple-négatif.

Sur le plan thérapeutique, en absence de cible, la chimiothérapie est le seul traitement systémique approuvé qui améliore les résultats des cancers triple négatifs [4, 21, 22]. Les schémas thérapeutiques à base d'anthracyclines/Taxanes constituent le standard actuel pour les patients atteints de cancer du sein, et se sont révélés très actifs dans les cancers triple-négatif [22]. Ce standard thérapeutique a été utilisé chez les patientes traitées dans notre étude. La place des autres cytotoxiques et des traitements ciblés, reste à déterminer [22]. En cas de rechute métastatique, dans les cancers triple-négatif, les options thérapeutiques sont rares en raison de l'absence de cible (Récepteurs hormonaux et HER2) [22]. La chimiothérapie reste l'épine dorsale du traitement systémique et, l'objet du traitement dans ce cas est, la prolongation de la survie et la palliation des symptômes [22].

En ce qui concerne la chirurgie des cancers triple-négatifs, ses indications sont similaires à celles des autres cancers invasifs du sein [23, 24] : chirurgie conservatrice pour les tumeurs T1 et T2 inférieures à 3cm, et mastectomie pour les tumeurs plus volumineuses, les tumeurs multifocales et/ou multicentriques et chez les patients présentant des marges positives après traitement conservateur. Quant à la radiothérapie, ses lignes directrices ne diffèrent pas dans ces cancers de celles des autres sous types des cancers du sein [22].

L'étude du profil évolutif des cancers du sein triple négatif a montré que ces cancers sont associés à un risque élevé de métastases et de décès, essentiellement lors des 3 à 5 premières années de suivi [4]. Dans notre série 26,4% des patientes sont décédées et 8,8% étaient métastatiques après un suivi de 3 ans.

La principale limite de cette étude réside en son caractère rétrospectif. En effet, un certain nombre de dossiers médicaux n'ont pas été retenus du fait du caractère incomplet de renseignements sur certaines données cliniques (délai de consultation, classification TNM), cela a été constitutif d'un biais ayant entaché la représentativité de notre échantillon.

CONCLUSION

Le cancer du sein triple négatif représente un véritable challenge dans la prise en charge des cancers du sein du fait de l'absence de cibles thérapeutiques. Les avancées récentes dans la compréhension des voies de signalisation dans ce sous-type tumoral constitue un espoir pour une meilleure prise en charge des patientes présentant ce cancer du sein.

Conflit d'intérêt : Aucun

REFERENCES

1. Bray F, BSc, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2018 ; 68 : 394-424
2. Ben Ahmed S, Aloulou S, Bibi M et al. Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes : analyse d'une série hospitalière de 729 patientes. *Santé Publique* 2002 ; 14(3) : 231-41
3. Bekacémi Y, Penault-Lorca F, Gligorov J et al. Intérêt des classifications moléculaires pour prédire la rechute locale et la diffusion métastatique des cancers du sein. *Cancer Radioth* 2008 ;12 (6-7) : 577-83
4. Diéras V, Tresca P, Le Tourneau C et al. Cancers du sein triple-négatifs. *La lettre du Cancérologue* 2010 ; 19(6) : 349-90
5. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted thérapies. *J Clin Invest* 2011 ; 121(7) : 2750-67
6. Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F et al. PD-L1 Expression in triple negative breast cancer. *Cancer Immunol Res* 2014; 2(4): 361-70
7. Boyle P. Triple-negative Breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. *Ann Oncol* 2012 ; 23 (supp 6) : vi7-vi12
8. Gueye M, Gueye SMK, Mbaye M et al. Aspects cliniques et pronostiques des cancers du sein triple négatif à l'unité de sénologie du CHU Le-Dantec de Dakar. *J Afr Cancer* 2013, 5(1) :42-7
9. Stark A, Kleer CG, Martin I et al. African Ancestry and Higher Prevalence of Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer* 2010; 116 (21): 4926-32
10. Boisserie- Lacroix M, Mac Grogan G, Debled M et al. Le cancer du sein triple-négatif. Le triple négatif est fréquent chez les patientes mutées : comment ne pas le rater ? Comment le caractériser ? De manière plus générale, l'imagerie peut-elle orienter le diagnostic histologique ? *Imagerie de la femme* 2014 ; 24 (2) :105-12
11. Ly M, Antoine M, Dembélé AK et al. High incidence of triple-negative tumors in sub-saharan Africa: a prospective study of breast cancer characteristics and risk factor in Malian women seen in Bamako university hospital. *Oncology* 2012;83 (5): 257-63
12. Touré M, Kouassi YKK, Seka EN et al. Caractéristiques épidémiocliniques des cancers du sein triple négatif à Abidjan. *Carcinol Clin Afr* 2015 ; 14 (2) : 32-6
13. Cetin I, Topcul M. Triple negative breast cancer. *As Pac J Cancer Prev* 2014; 15 (6):2427-31
14. Dent R, Trudeau M, Pritchard K et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13(15): 4429-34
15. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR et al. Prognostic markers in triple negative breast cancer. *Cancer* 2006; 109(1): 26-32
16. Freres P, Collignon J, Gennigens C et al. Le cancer du sein « triplénégatif » ». *Rev Med Liège* 2010 ; 65 (3) : 120-26
17. Boisserie- Lacroix M, Mac Grogan G, Debled M et al. Triple-negative breast cancers: associations between imaging and pathological finding for the triple negative tumors. Compared with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor-2-negative breast cancer. *Oncologist* 2013; 18(7):802-11
18. Irvin WJ, Carey LA. What is triple-negative breast cancer? *Eur J Cancer* 2008 ; 44 (18) : 2799-805
19. Clifford AH, Gianni L. Triple-Negative Breast Cancer: An Unmet Medical Need. *The Oncologist* 2011 ; 16 (suppl1) : 1-11
20. Mills MN, Yang GQ, Oliver DE et al. Histologic heterogeneity of triple negative breast cancer: A National Cancer Centre Database analysis. *Eur J Cancer* 2018;98 (14): 48-58
21. Nakashoji OA, A Matsui, Nagayama A et al. Clinical predictors of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer. *Oncol Lett* 2017; 14 (4): 4135-4
22. Kumar P, Aggarwal R. An overview of triple-negative breast cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2016 ; 293 (2) :247-69
23. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (8): 1275-81
24. Straver ME, Glas AM, Hannemann J et al. The 70-gène signature as a response predictor for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 119 (3): 551-8