

## CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME : FACTEURS PRONOSTIQUES ET SURVIE DANS LE SERVICE DE CHIRURGIE GENERALE AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE GABRIEL TOURE, BAMAKO.

### *Breast Cancer In Women: Prognostic Factors And Survival In The General Surgery Department At The Gabriel Touré University Hospital, Bamako.*

Koné T, Saye Z, Maïga A, Sidibé BY, Traoré Amadou, Diakité I, Konaté Madiassa, Doumbia H, Dramé A, Traoré A, Dembélé BT, Kanté L, Togo A.

**Auteur correspondant :** Tani Koné, Maitre de recherche en chirurgie, Service de chirurgie générale, Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Touré, Bamako ; Tel :00223 76387140 ; E-mail : konetim@yahoo.fr

#### Co-auteurs :

- Saye Zakari, chargé de recherche en chirurgie, CHU Gabriel Touré ; amonon06@gmail.com
- Maïga Aamadou, Maitre de recherche en chirurgie, amadoumaiga3@gmail.com
- Sidibé BY, Maitre de recherche en chirurgie ; byoro\_82@yahoo.fr
- Traoré Amadou, Maitre de conférence agrégé ; atzouzou@yahoo.fr
- Diakité I, Maitre de recherche en chirurgie ; idiakite87@yahoo.fr
- Konaté Madiassa, Maitre de conférence agrégé ; konate8@gmail.com
- Doumbia H, chargé de recherche en chirurgie ; ardoumbia2009@yahoo.fr
- Dramé Amina, Docteur en médecine, service de chirurgie générale, CHU Gabriel Touré ; damina@yahoo.fr
- Traoré Alassane, Professeur titulaire en chirurgie générale, CHU Gabriel Touré, Alhassanetraore2008@yahoo.fr
- Dembélé Bakary Tientigui, Professeur titulaire en chirurgie générale, CHU Gabriel Touré ; btdembele@gmail.com
- Kanté Lassana, Maitre de conférence agrégé en chirurgie générale, CHU Gabriel Touré ; lassanakante@gmail.com
- Togo Adégné, Professeur titulaire en chirurgie générale, CHU Gabriel Touré, ap.togo@yahoo.fr

#### RESUME

**Objectif :** Il s'agissait d'étudier les facteurs pronostiques du cancer du sein et leurs corrélations avec la survie chez les femmes, dans le Service de Chirurgie Générale du CHU Gabriel Toure de Bamako.

**Patients et Méthode :** Il s'agissait d'une étude de cohorte, de Janvier 2020 à Decembre2022 soit une période de 36 mois. **Résultats :** Au total, 67 patientes ont été enrégistrées. L'âge moyen était de 47,6ans  $\pm$ 13,3; le délai moyen de consultation de 12,7 mois  $\pm$ 11,6. Une masse mammaire a été palpable dans 82% des cas; sa taille moyenne était de 7,18 cm $\pm$ 3,97. Il s'agissait d'un carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique dans 95,52% des cas. Le grade 3 de SBR a été retrouvé dans 32,84%. Les stades avancés (III et IV) ont représenté 77,61 % des cancers. La majorité des cancers (50,74%) était des sous-types triples négatifs. La mastectomie avec curage axillaire a été réalisée chez 95,52% des patientes et dans 35,82% des cas l'atteinte ganglionnaire était importante. La thérapie ciblée a été effectuée dans 7,46% des cas. Les suites post-opératoires étaient simples dans 89,09%. La survie globale était de 26,30 mois avec une médiane de survie de 23,86 mois. Le grade SBR3 et le sous-type triple négatif étaient les facteurs pronostiques ayant influencés significativement la survie.

**Conclusion :** la prise en charge efficiente du cancer du sein, nécessite une bonne évaluation des facteurs pronostiques. Les facteurs biomoléculaires SBR-EE et triple négatifs ont eu une corrélation étroite avec la survie des patients. **Mots clés :** cancer du sein, facteurs pronostiques, SBR-EE, triple négatif, survie.

#### ABSTRACT

**Objectives:** The aim of this work was to study the prognostic factors of breast cancer and their correlation with survival in women in the General Surgery Department of the Gabriel Touré CHU in Bamako. **Materials and Methods:** This was a cohort study from January 2020 to December 2022, a period of 36 months. **Results:** A total of 67 patients were registered. The mean age was 47.6  $\pm$ 13.3 years; the mean time to consultation was 12.7  $\pm$ 11.6 months. A breast mass was palpable in 82% of cases; its mean size was 7.18 cm $\pm$ 3.97. It was a non-specific infiltrating ductal carcinoma in 95.52% of cases. SBR grade 3 was found in 32.84%. Advanced stages (III and IV) accounted for 77.61% of cancers. The majority of cancers (50.74%) were triple-negative subtypes. Mastectomy with axillary dissection was performed in 95.52% of patients, with significant lymph node involvement in 35.82% of cases. Targeted therapy was performed in 7.46% of cases. Post-operative follow-up was straightforward in 89.09% of cases. Overall survival was 26.30 months with a median survival of 23.86 months. SBR3 grade and triple-negative subtype were the prognostic factors that significantly influenced survival. **Conclusion:** Efficient management of breast cancer requires proper assessment of prognostic factors. Biomolecular factors SBR-EE and triple-negative had a strong correlation with survival. **Keywords:** breast cancer, prognostic factors, SBR-EE, triple negative, survival.

**Conflits d'intérêts :** Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

## INTRODUCTION

Le cancer du sein occupe le premier rang des cancers chez la femme dans le monde. L'incidence annuelle était de 2.3 millions en 2020, soit 11,7% de l'ensemble des cancers et 24,6% des cancers chez la femme [1]. L'Amérique du Nord, l'Europe de l'Ouest et l'Australie se caractérisent par une prévalence élevée (95 à 100 cas pour 100 000 femmes) et une mortalité faible (12 à 15%) par contre dans la plupart des pays africains, la prévalence faible (13,5 à 30 /100 000) contraste avec une mortalité élevée (au tour de 22%) [1, 2, 3]. Au Mali, le cancer du sein occupe le 1<sup>er</sup> rang des cancers chez la femme avec 27,2% des cancers en 2020 [3]

Plusieurs recherches sur le cancer du sein en Afrique décrivent une découverte tardive et un profil jeune des patientes, rendant le pronostic plus sombre [4, 5, 6, 7]. Au cours des dernières décennies, la prise en charge des cancers du sein a connu une révolution thérapeutique par la connaissance approfondie des facteurs pronostiques. Ces facteurs sont cliniques (âge de la patiente au moment du diagnostic), anatomo-pathologiques (taille tumorale, envahissement ganglionnaire, grade de différenciation, stade de la tumeur, la poussée évolutive, les embolies vasculaires) et biomoléculaires du cancer (sous-types moléculaires). Ces facteurs sont prédictifs de la réponse thérapeutique, des risques de récurrence et des chances de survie [8, 9].

Au Mali, avec la disponibilité récente de l'immunohistochimie, la recherche des facteurs pronostiques est désormais possible et de plus en plus courante [10]. Cependant peu de travaux ont été réalisés sur la corrélation entre les facteurs pronostiques et la survie dans le cancer du sein chez la femme. Il s'agissait de déterminer les facteurs pronostiques des cancers du sein chez les patientes, d'analyser leurs corrélations avec la survie chez les patientes.

## METHODE

Il s'agit d'une étude prospective de cohorte, de 24 mois, allant de janvier 2020 à Décembre 2022, dans le service de chirurgie générale du Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Touré. Etaient incluses dans cette étude, les femmes opérées dans le service pour cancer du sein, avec confirmation histologique (complétée ou non par un examen immuno-histochimique). Tous les dossiers ont été inscrits et discutés en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire. La chirurgie a été encadrée par la chimiothérapie et la thérapie ciblée selon les cas. Le suivi était clinique (à la recherche de signes de récurrences locales et ganglionnaires) et paracliniques, par la recherche de métastases à distance. Une analyse uni variée et multivariée a permis d'établir les corrélations entre les facteurs pronostiques et la survie en calculant le Log-

Rank et le Wilcoxon avec un seuil de significativité  $P < 0,05$ .

## RESULTATS

Durant l'étude, 67 patientes ont été opérées pour cancer du sein; l'âge moyen des patientes était de  $47,6 \pm 13,3$  et des extrêmes de 20 et 76 ans. Le délai moyen de consultation était de 12,7 mois  $\pm 11,6$  avec des extrêmes de 1 mois et 48 mois. Le score de performance 2 de l'Organisation Mondiale de la Santé était le plus fréquent soit 52,9%, suivi du score 1 dans 30,3%. Les signes physiques sont regroupés dans le **Tableau I**; chez 39 patientes soit 58,2%; il s'agissait d'une tumeur du sein gauche; une adénopathie axillaire était palpée dans 67,2% des cas. La taille tumorale était supérieure ou égale à 5cm chez 60,7% des patientes. Le bilan radiologique a permis de trouver une tumeur classée ACR4 (*American Collège of Radiology*) dans 56,7% (N=38) des cas, des métastases pulmonaires (9% des cas) et hépatiques (6% des cas).

Le type histologique le plus fréquent était le carcinome infiltrant de type non spécifique dans soit 95,5% des cas et le grade II de *Scarff Bloom and Richardson-Elston Ellis* (SBR-EE) était le plus fréquent soit 67,2% (**Tableau II**). Les stades III (62,7%) et IV (14,9%) étaient les plus fréquents cliniquement. A l'immunohistochimie réalisée chez 79,1% des patientes a permis de trouver 50,7% de sous-types triples négatifs (**Tableau III**). Les stratégies thérapeutiques sont regroupées dans le **Tableau IV**. La majorité des patientes (85,5%) a bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante; la thérapie ciblée par hormonothérapie et par *Anti-Human Epidermal Receptor 2* (anti-HER2) a été réalisée dans 14,92% et dans 7,5% des cas, respectivement. Une mastectomie avec curage axillaire a été réalisée dans 95,5% (N=64). Les marges de résection de la pièce opératoire étaient saines dans 85,1%; le curage ganglionnaire était optimal dans 74,62% et l'atteinte ganglionnaire massive dans 35,82%. Les suites opératoires étaient simples dans 89,1% dans les cas. A l'anatomopathologie (pTNM), La tumeur était de stade III dans 62,69% et de stade IV dans 14,92% des cas. Les suites post-opératoires immédiates étaient simples dans la majorité des cas soit 89,1%; la morbidité post-opératoire était marquée par un retard de cicatrisation, l'infection du site opératoire et le lymphocèle dans 6%; 7,5% et 4,5% des cas, respectivement.

La survie globale était de 26,29 mois avec une médiane de survie (Mean survival) de 23,86 mois (IC=95%) (**Graphique I**). L'analyse univariée a permis de montrer que le grade SBR-EE III (avec  $P=0,037$ ) et le sous-type triple négatif (avec  $P<0,05$ ) sont les deux facteurs pronostiques ayant une influence significative sur la survie (**Graphique II**; **Graphique III**).

## DISCUSSION

Au cours de l'étude, les facteurs pronostiques ont été systématiquement recherchés chez les 67 patientes. L'analyse immuno-histochimique n'a pas pu être réalisée chez toutes les patientes du fait du cout élevé rendant l'évaluation des facteurs biomoléculaires incomplète. L'âge moyen des patients de 47,6 ans plaide pour des patientes jeunes. Plusieurs études sub-sahariennes, notamment celle de **Aka en Côte d'Ivoire**, en 2021 [11] ; **Gnagnon au Bénin**, en 2021[12] ; **Anyanwu au Nigéria**, en 2008[13] ont respectivement un âge moyen compris entre 47 et 49 ans au moment du diagnostic. Dans les pays industrialisés et de niveau socio-économique élevé, par contre, le cancer du sein survient à un âge plus avancé (entre 50 et 64 ans) dans la majorité des cas [1 ; 2 ; 14]. En effet, le cancer du sein touche les femmes à tout âge à partir de la puberté avec une incidence toutefois croissante par décade [2 ; 4]. Toutefois, le jeune âge des patientes atteintes de cancer du sein serait un facteur de mauvais pronostic et devrait faire orienter et approfondir la recherche de facteurs d'exposition chez les africaines. Le délai moyen de consultation de 12,7 mois indique un diagnostic tardif avant lequel aucune prise en charge efficiente n'aurait été effectuée. Sur le continent africain, plusieurs études ont noté des délais allant de 6 mois à plus de 24 mois [4 ; 10 ; 12] ; le retard diagnostique de 12,7 mois dans notre étude comme dans ces séries africaines, pourrait être lié entre autres, à l'insuffisance d'information, la méconnaissance sur le cancer du sein, à l'impact négatif des facteurs socio-culturels et l'absence de politique de dépistage de masse du cancer sein. Au cours de l'étude, le suivi qui n'excède pas 36 mois n'est pas suffisant pour calculer la survie globale. La médiane de survie de 23,9 mois (**Graphique N°1**) pourrait être modifiée avec un recul suffisant à 5ans de suivi. Parmi les facteurs pronostiques analysés, le grade III SBRE-EE et le sous-type triple négatif ont réduit le délai de survie de manière significative ( $P=0,037$  ;  $P<0,05$  respectivement). Le grade histo-pronostic II et III de SBR-EE était de respectivement de 76,16% et 32,84% chez les patientes. Les patientes ayant un cancer de grade III avaient une médiane de survie de 20 mois contre 24 mois pour le grade II avec une différence significative (Log-Rank = 4,019,  $P= 0,045$ ). Une étude béninoise [12] réalisée en 2021 a également montré une corrélation négative du grade III de SBR-EE ( $P=0,005$ ) sur la survie. Dans la littérature, il est établi que plus le grade histo-pronostic SBR-EE est élevé, moins le pronostic est bon [15 ; 16 ; 17]. Dans notre étude, le sous-type moléculaire triple négatif a été retrouvé chez la moitié des patientes (50,74%). Il s'agit du sous-type le plus fréquent chez la femme africaine, comme le montre une étude ivoirienne réalisée

en 2021 [11], avec 43,28 % de cancers triples négatifs sans différence significative ( $P=0,2646$ ). Une autre étude, de plus grande envergure, concernant 6 régions du Nigeria et le Sénégal, a montré une prédominance des sous-types triples négatifs chez les femmes africaines autochtones avec une fréquence de 55% des patientes [18]. Cette proportion n'est pas différente de celle observée dans notre étude ( $P= 0,71943$ ). Les patientes ayant un cancer triple Négatif ont eu une médiane de survie moins longue (20,82 mois) contre 24,24 mois pour les non exposées avec des variances montrant des différences significatives ( $P<0,05$ ; Log-Rank=4,019 ;  $P=0,045$ ). La mortalité par cancer du sein en Afrique aurait un rapport la prédominance du sous-type triple négatif en rapport avec leur plus grande agressivité et une réponse prédictive mauvaise au traitement.

## CONCLUSION

La prise en charge efficiente du cancer du sein, nécessite une bonne évaluation des facteurs pronostiques. Au Mali, cette évaluation des facteurs pronostiques du cancer du sein a été améliorée par l'examen immunohistochimie à travers l'identification de sous-groupes moléculaires dont certains ont une valeur prédictive. Malgré le recul insuffisant dans notre étude, nous avons pu établir que les facteurs biomoléculaires SBR-EE et triple négatifs ont eu une corrélation étroite avec la survie des patients. Le suivi des patientes pendant une période suffisante permettrait de déterminer une meilleure corrélation entre les autres facteurs pronostiques et la survie.

## REFERENCES

1. Hyuna Sung, Jacques Ferlay, Rebecca L. Siegel, Mathieu Laversanne, Isabelle Soerjomataram, Ahmedin Jemal, Freddie Bray. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA CANCER J CLIN 2021; 71:209-249
2. Carol E. De Santis, Freddie Bray, Jacques Ferlay, Joannie Lortet-Tieulent, Benjamin O. Anderson and Ahmedin Jemal. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; 24(10) October 2015; 24(10):1495-506.
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2022). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/466-mali-fact-sheets.pdf>
4. Madani Ly, Martine Antoine, Fabrice André, Patrice Callard, Jean-François Bernaudin, Dapa A. Diallo : Le cancer du sein chez la femme de l'Afrique sub-saharienne :

état actuel des connaissances *Breast cancer in Sub-Saharan African women: review*  
Bull Cancer. 2011;98 (7): 797-806

5. Allemani C, Weir HK, CarreiraH, Harewood R, Spika D, Wang XS and al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015; 385:977–1010.

6. Adebamowo CA, Adekunle OO. Case-controlled study of the epidemiological risk factors for breast cancer in Nigeria. *Br J Surg*1999 ; 86 : 665-8

7. Osime OC, Okojie O, Aigbekaen ET, Aigbekaen IJ. Knowledge attitude and practice about breast cancer among civil servants in Benin City, Nigeria. *Ann Afr Med* 2008 ; 7 : 192-7

8. Yazdani A, Akbari H. Association of CA 15-3 and CEA with liver metastases in patients with breast cancer. *Curr Cancer Ther Rev*. 2020; 16:332-336.

9. Yazdani A, Yaseri M, Haghghat S, Kaviani A, Zeraati H. The comparison of censored quantile regression methods in prognosis factors of breast cancer survival. *Sci Rep*. 2021;11:1-12

10. Dembele SB, Diakite I, Samake M, Coulibaly B, Saye Z, Bah Aet al. Cancer du sein : immunohistochimie et pronostic au chu Gabriel Toure de Bamako-Mali. *Mali Médical* 2019; XXXIV(2):37-39

11. E. Aka, A. Horo, A. Koffi, M. Fanny, C. Didi-Kouko, G. Nda, A. Abouna, M. Koné. Expérience africaine monocentrique de la prise en charge personnalisée des cancers du sein à Abidjan : défis et perspectives. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2021.03.001>

12. F. Gnangnon, D. Gbessi, Y. Kiki-Migan, S. Attolou, Y. Imorou Souaibou et al. Étude de la survie et des facteurs pronostiques du cancer du sein chez la femme dans deux hôpitaux de référence au Sud du Bénin. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*. 2021; 69:69-70. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2021.04.119>

13. Anyanwu SN. Temporal trends in breast cancer presentation in the third world. *J ExpClin Cancer Res*. 2008; 27:17.

14. Sam Harper, John Lynch, Stephen C. Meersman, Nancy Breen, William W. Davis and al. Trends in Area-Socioeconomic and Race-Ethnic Disparities in Breast Cancer Incidence, Stage at Diagnosis, Screening, Mortality, and Survival among Women Ages 50 Years and Over (1987-2005). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18 (1): 121-31

15. Simona Rabinovici-Cohen, Xosé M Fernández, Beatriz Grandal Rejo, Efrat Hexter, Oliver Hijano Cubelos, Juha Pajula and al.. Multimodal Prediction of Five-Year Breast Cancer Recurrence in Women Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancers* 2022, 14 (16), 3848. P20. <https://doi.org/10.3390/cancers14163848>.

16. Bloom HJ, Richardson W. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409cases of which 359 have been followed for 15 years, *Br J Cancer*. 1957; 11(3): 359-77.

17. Akram Yazdani and Shahpar Haghghat. Determining Prognostic Factors of Disease-Free Survival in Breast Cancer Using Censored Quantile Regression. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, 2022; 16: 1–6. DOI: 10.1177/11782234221108058

18. Dezheng Huo, Francis Ikpatt, Andrey Khramtsov, Jean-Marie Dangou, Rita Nanda, James Dignam and al. Population differences in breast cancer: survey in indigenous African women reveals over-representation of triple-negative breast cancer. *J ClinOncol*2009 ; 27 : 4515-21.

**Tableau I : Signes physiques**

Signes physiques	Effectif	Fréquence (%)	
Aspect de "Peau d'orange"	31	46,27	
Masse palpable	55	82,09	
Tumeur ulcérée	20	29,85	
Rétraction mamelonnaire	29	43,28	
Adénopathie axillaire	45	67,16	
Latéralité	Sein gauche	39	58,21
	Sein droit	27	40,30
	< 2	6	8,96
Taille (cm)	2-5	19	28,36
	> 5	42	60,69

**TableauII : Résultats de l'analyse cytologique et histologique**

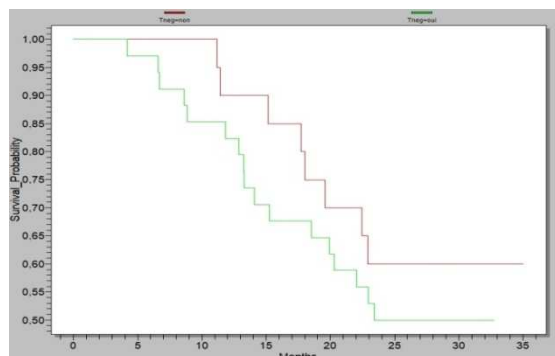
Résultats	Effectif	Fréquence (%)	
Cytologie Positive	50	74,63	
Histologie	Carcinome infiltrant de type non spécifique	64	95,52
	Maladie de Paget	1	1,49
	Carcinome lobulaire	1	1,49
	Carcinome médullaire	1	1,49
	Tumeur phyllode de haut grade de malignité	1	1,49
Grade SBR-EE	II	45	67,16
	III	22	32,84

**Tableau III: Résultats de l'immunohistochimie**

<u>résultat</u>	<u>Effectif</u>	<u>Fréquence (%)</u>
<b>Triple négatif</b>	<b>34</b>	<b>50,75</b>
<b>Her2</b>	<b>9</b>	<b>13,43</b>
<b>Luminal B</b>	<b>5</b>	<b>7,46</b>
<b>Luminal A</b>	<b>5</b>	<b>7,46</b>
<b>Non réalisé</b>	<b>14</b>	<b>20,90</b>
<b>Total</b>	<b>67</b>	<b>100</b>

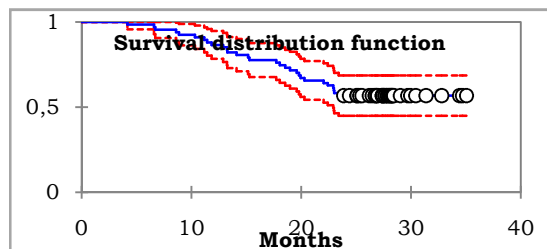
**Tableau IV: Stratégies thérapeutiques.**

<u>Stratégies</u>	<u>Effectif</u>	<u>Fréquence (%)</u>	
Néo adjuvante	57	85,07	
Chimiothérapie	Adjuvante	61	91,04
	Palliative	3	4,48
	Hormonothérapie	10	14,92
Thérapie ciblée	Anti-HER2	5	7,46
	Mastectomie	Curative +curage axillaire	64
De propreté		3	4,48

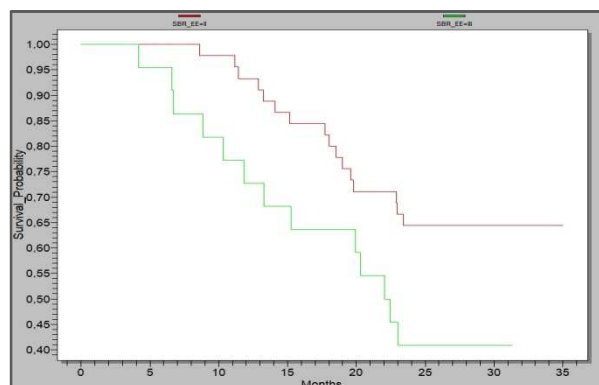


**Graphique II** : Score histo-pronostique SBR-EE et survie

Log-Rank=4,019; P= 0,045 ; Wilcoxon =4,3799; P=0,0364



**Graphique I** : Courbe de survie globale (mean survival time) : survie globale : 26,295 ; Mean survival time : 23,855 (IC : 95%)



**Graphique III** : Sous-type triple négatif et survie  
Log-Rank= 4,079; P=0,040 ; Wilcoxon= 4,919; P=0,033