



# Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer du sein dans la région du Nord-Ouest de la Tunisie

## Epidemiological and anatomopathological profil of breast cancer in the region of North-West of Tunisia

Najet Mahjoub<sup>1</sup>, Kamel Ben Salem<sup>2</sup>, Amina Mokrani<sup>3</sup>, Houyem Mansouri<sup>4</sup>, Leila Achour<sup>4</sup>, Nesrine Chraïet<sup>3</sup>, Rania Fehri<sup>1</sup>.

1-Service de carcinologie médicale, hôpital régional de Jendouba, université El Manar Tunis, Faculté de médecine de Tunis, Tunisie.

2- service d'épidémiologie, Réseau maghrébin PRP2S.

3-Service de carcinologie médicale, institut Salah Azaiez, université El Manar Tunis, Faculté de médecine de Tunis, Tunisie.

4- Service de chirurgie carcinologique, hôpital régional de Jendouba, université El Manar Tunis, Faculté de médecine de Tunis, Tunisie.

### RÉSUMÉ

**Introduction :** Le cancer du sein est une affection fréquente et grave. Il représente la première cause de mortalité et de morbidité par cancer chez la femme en Tunisie et dans le monde.

Notre objectif est d'analyser les caractéristiques clinico-pathologiques et évolutives des patientes suivies au pôle de carcinologie de la région du Nord-Ouest tunisien.

**Méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective, menée sur une période de 6 ans allant du 1er janvier 2011 au 31 décembre 2016 et qui a colligé 114 patientes présentant un carcinome mammaire invasif non métastatique traitées au pôle de Carcinologie du Nord-Ouest tunisien.

**Résultats :** Parmi les 289 patientes traitées au service de carcinologie médicale de l'hôpital régional de Jendouba pour carcinome mammaire invasif sur une période de 6 ans 114 patientes avaient un carcinome mammaire localisé, elles ont fait l'objet de notre étude. L'âge moyen était de 51 ans. Le carcinome canalaire infiltrant était le type histologique le plus fréquent (95,6%). La taille histologique moyenne était de 29,3 mm. Le grade SBR II était majoritaire (57%). L'envahissement ganglionnaire histologique était retrouvé dans 50,9%. Des embolies vasculaires étaient identifiées dans 23,7% des cas et des engainements périnerveux dans 21,9% des cas. Le sous-type moléculaire le plus fréquent était le Luminal B. Après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire, les patientes ont reçu un traitement locorégional : chirurgie, radiothérapie et un traitement systémique : chimiothérapie, hormonothérapie. Après un suivi médian de 45 mois, la SG et la SSP à 5 ans étaient respectivement de 85,6% et de 79,2%.

**Conclusion :** Le cancer du sein dans la région du Nord-Ouest de la Tunisie se caractérise par sa survenue à un âge jeune, l'importance de la taille tumorale et l'envahissement ganglionnaire, la fréquence de carcinome mammaire inflammatoire et surtout par la prédominance du profil moléculaire Luminal B et HER2 neu.

**Mots Clés :** Cancer, sein, histologie, chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, pronostic, Tunisie.

### SUMMARY

**Introduction :** Breast cancer is a common and serious diseases. It represents the first cause of mortality and morbidity from cancer of the tunisian women and worldwide. The aim of our study was to analyze the clinico-pathological and evolutionary characteristics of the patients followed at the carcinology's pole in the region of the North-West of Tunisia.

**Methods :** We conducted a retrospective descriptive study of 114 patients, who were diagnosed with non metastatic breast cancers over a 6-year period, from January 2011 to December 2016.

**Results :** Among the 289 patients treated in the medical carcinology department of the Jendouba regional hospital for invasive breast carcinoma over a period of 6 years, 114 patients had localized breast carcinoma, they were the subject of our study. The average age was 51 years. Nonspecific invasive cancer was the most frequent histological type (95.6%). The mean histological size was 29.3 mm. SBR grade II was most prevalent. Histological lymph node involvement was observed in 50.9%. Lymphovascular invasion was detected in 23.9% of cases and perineural sheaths was detected in 21.9% of cases. The most common molecular subtype was Luminal B. After discussion in a multidisciplinary concertation meeting, the patients received locoregional treatment: surgery, radiotherapy and systemic treatment: chemotherapy, endocrine hormone therapy. After a median follow-up of 45 months, OS and PFS at 5 years were 85.6% and 79.2% respectively.

**Conclusion :** In the region of the North-West of Tunisia, breast cancer is characterized by its occurrence at a young age, the importance of tumor size, the importance of lymph node involvement, the frequency of inflammatory breast carcinoma and especially by the predominance of the molecular groups Luminal B and HER2 neu.

**Key words :** Breast, carcinoma, histopathology, surgery, chemotherapy, radiotherapy, prognosis, Tunisia.

### Correspondance

Najet Mahjoub

Service de carcinologie médicale, hôpital régional de Jendouba, université El Manar Tunis, Faculté de médecine de Tunis, Tunisie  
mahjoubnajet@yahoo.fr

## INTRODUCTION

Le cancer du sein est le cancer le plus répandu dans le monde, passant de 1,7 million de cas incidents en 2012 à plus de 2,4 millions de cas diagnostiqués en 2018 (1).

En Tunisie, les données compilées à l'échelle nationale, le placent devant les cancers colorectaux et le cancer du col de l'utérus. Il représente, d'après l'OMS, 33% des cancers féminins avec 1800 cas diagnostiqués en 2012 et une incidence de 32/100000 femmes (2). Il représente aussi la première cause de décès par cancer chez la femme.

Les données nationales peuvent occulter des spécificités régionales, notre étude est la première menée au niveau de la région du Nord-Ouest de la Tunisie, région regroupant des zones urbaines, semi-urbaines et rurales qui n'ont jamais été étudiées auparavant. En effet, le pôle de carcinologie était implanté en Mai 2012. C'est un complexe médical comportant un service d'anatomopathologie, un service de radiologie, un service de radiothérapie et un service de carcinologie médicale. Il draine en hôpital de jour les malades de différents gouvernorats de la région du Nord-Ouest notamment ceux de Jendouba, Le Kef, Siliana et Béja.

L'objectif de ce travail a été d'analyser les particularités clinico-épidémiologiques du cancer du sein dans la région du Nord-Ouest de la Tunisie, de dégager les facteurs histo-pronostiques influençant la survie globale et la survie sans progression des patientes suivies pour un carcinome mammaire non métastatique.

## MÉTHODES

Nous avons mené une étude rétrospective portant sur 223 patientes traitées au service de carcinologie médicale de l'hôpital régionale de Jendouba pour cancer du sein sur une période de 6 ans allant de Janvier 2011 à décembre 2016. Cependant, seuls 114 patientes, ayant un carcinome mammaire non métastatique, étaient incluses dans cette étude.

Nous avons inclus dans cette étude toutes les patientes présentant un cancer du sein localisé et prouvé histologiquement. Étaient exclues de cette étude toutes patientes ayant un cancer du sein localisé et dont les dossiers étaient non exploitables, les tumeurs non épithéliales, les tumeurs secondaires, les formes métastatiques d'emblée et les carcinomes mammaires

localisés mais avec une autre tumeur synchrone de primitif digestif ou hépatique ou autre. Les données étaient recueillies à partir des dossiers médicaux, les variables portaient essentiellement sur l'âge, les antécédents familiaux, personnels et gynécologiques, la classification TNM, les différentes modalités thérapeutiques, l'évolution, la date des dernières nouvelles. Les données histologiques ont été collectées à partir des comptes rendus anatomopathologiques (le type histologique, la taille tumorale histologique, le statut ganglionnaire, le grade histopronostique de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) modifié par Elston et Ellis, les emboles péri-tumoraux et les engainements périnerveux, l'évaluation histologique de la chimiothérapie selon la classification de Sataloff) et aussi à partir des comptes rendus immunohistochimiques (Récepteurs aux œstrogènes, récepteurs à la progestérone, surexpression de l'HER2neu, taux du Ki67 et les données moléculaires).

Pour l'étude statistique, les données ont été analysées au moyen du logiciel SPSS 20. La synthèse des modalités des variables qualitatives a été sous forme de fréquences absolues et relatives. Pour les variables quantitatives, la synthèse était calculée par les médianes, les moyennes et les écarts-types.

Les tests statistiques appropriés (test de CHI2 et Anova) étaient utilisés pour juger la relation entre les variables au seuil de 0,05. Les courbes de survie ont été calculées à partir de la date du début du traitement selon la méthode de Kaplan Meyer. Le degré de signification entre les deux courbes a été estimé selon le test du Log Rank avec un « p » significatif si  $< 0.05$ . L'analyse multivariée était réalisée par la méthode de Régression de Cox. Les valeurs candidates à ce modèle étaient celles significatives au seuil de 0,2, les variables retenues celles significatives au seuil de 0,05 et le hazard ratio (HR) a quantifié les associations.

## RÉSULTATS

Sur le plan épidémiologique, l'âge moyen de nos patientes était de 51 ans avec des extrêmes allant de 23 ans à 74 ans. La répartition selon les tranches d'âge avait objectivé un pic de fréquence à la 4<sup>ème</sup> décennie. Huit patientes avaient des antécédents familiaux de cancers dont cinq avaient des antécédents familiaux de cancer du sein et deux avaient des antécédents familiaux de cancer de l'ovaire et

une seule patiente avait des antécédents du cancer de la vessie. **Cinquante-quatre virgule quatre pour cent** des patientes étaient ménopausées au moment du diagnostic. Les tumeurs siégeaient au niveau du sein gauche dans 54% des cas et au niveau du sein droit dans 45%. Dans 2% des cas, l'atteinte était bilatérale. Le quadrant supéro-externe était le siège prépondérant, retrouvé dans 51,75% des tumeurs. Selon la classification TNM, la tumeur était classée T2 dans 50% des cas et T4 dans 15,7% avec une prédominance des formes T4b (13,2%). La tumeur était classée N0 et N1 dans 49,1% des cas, et N2 dans 1,8% des cas.

Sur le plan histologique, le carcinome mammaire infiltrant était le type histologique le plus fréquent (95,6%), associé à une composante intracanalair dans 33,5% des cas. La taille tumorale histologique moyenne était de 29,3 mm avec des extrêmes allant de 8 à 80 mm. Le nombre des tumeurs de grade histologique II et III était élevé (57% et 35,2% respectivement). Nous avons trouvé que la tumeur était multifocale dans 4,4% et bifocale dans 14,1% des cas. Les embolies lympho-vasculaires étaient identifiées dans 21,9% des cas. L'atteinte ganglionnaire histologique était retrouvée dans 50,9% des cas. Le nombre des ganglions prélevés variaient de 2 à 40 ganglions avec un nombre médian de 18 ganglions. L'envahissement de plus de 3 ganglions était noté dans 23,7% des cas. La répartition des patientes selon le ratio ganglionnaire, qui est définie par le rapport de ganglions envahis sur le nombre de ganglion enlevés x 100, a montré que 78,9% des patientes avaient un ratio ganglionnaire  $\leq 30\%$  et que 21,1% des patientes avaient un ratio supérieur à 30%. La rupture capsulaire était observée dans 20,17% des cas.

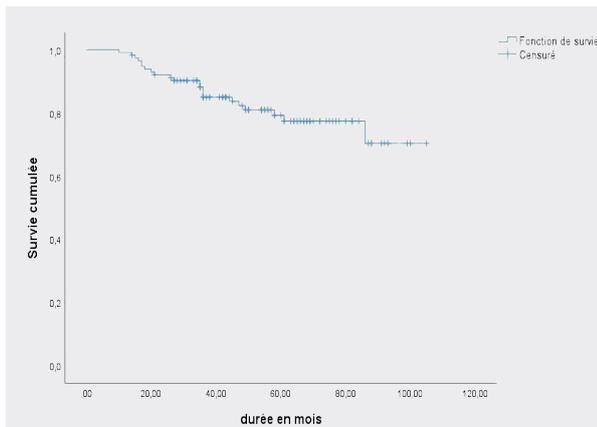
Sur le plan immunohistochimique, les récepteurs aux œstrogènes étaient positifs chez 69,3% des patientes et ceux aux progestérones étaient positifs chez 64,03 % des cas. La répartition en sous-groupe RE/RP est détaillée dans le tableau 1. L'étude du statut de l'oncoprotéine HER2neu était réalisée chez 111 patientes. Elle était surexprimée dans 26,3% des cas. Le marqueur de prolifération Ki67 était recherché chez 84 patientes. Ce marqueur était supérieur 14% dans 51,8% des cas. La classification des tumeurs selon le sous-type moléculaire était réalisée chez 104 patientes et elle a montré la prédominance du groupe Luminal B (32,5% des cas), suivi du groupe HER (26,3% des cas). Le groupe luminal A et triple négatif étaient respectivement de 25,4% et 15,8%.

**Tableau 1.** Les caractéristiques immunohistochimique

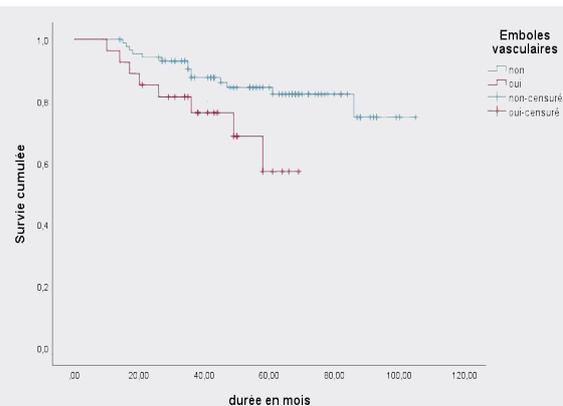
	Effectif	Pourcentage (%)
<b>Récepteurs hormonaux</b>		
positifs	31	27,2
négatifs	83	72,8
<b>Récepteurs à l'œstrogène</b>		
Oui	79	69,3
Non	35	30,7
<b>Récepteurs aux progestérones</b>		
Oui	73	64
Non	43	36
<b>Surexpression de HER2 neu</b>		
oui	30	26,3
non	84	73,7
<b>Indice de prolifération (KI 67)</b>		
$\leq 14\%$	25	21,9
$> 14\%$	59	51,8
Manquant	20	
<b>Classification moléculaire</b>		
Luminal A	29	25,4
Luminal B	37	32,5
HER+	30	26,3
Triples Négatif	15,8	15,8

Sur le plan thérapeutique, un traitement chirurgical était réalisé chez toutes les patientes. Il était radical dans 54,4% des cas et conservateur dans 45,6% des cas. La chimiothérapie était réalisée chez 109 patientes. Elle était adjuvante dans 74,6% des cas. Le délai moyen entre le début de la chimiothérapie et la chirurgie était de 2 mois avec des extrêmes allant de 1 à 7 mois postopératoire. Les protocoles de la chimiothérapie adjuvante étaient à base d'antracyclines seules dans 23,7% des cas, séquentiel (antracyclines+ taxanes) dans 51,7% des cas et à base des taxanes seules dans 5,2% des cas. Une chimiothérapie néoadjuvante était instaurée chez 21,1% des cas. Cette chimiothérapie était à base d'antracyclines seules chez 7 patientes et séquentiel (antracyclines+ taxanes) chez 17 patientes.

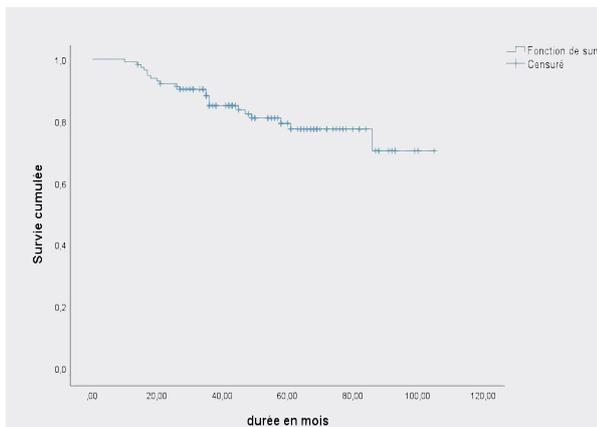
La réponse clinique à la chimiothérapie néoadjuvante était complète dans 2 cas, partielle dans 15 cas et stable dans 7 cas. La réponse histologique complète aussi bien



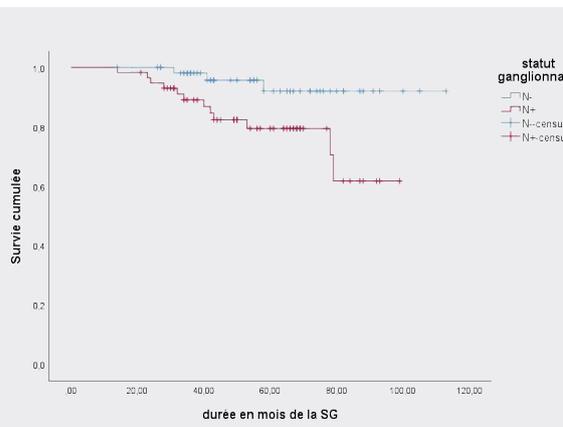
**Figure 1a :** La survie sans progression en fonction du temps (Kaplan-Meyer).



**Figure 1b :** Survie sans progression en fonction des embolies vasculaires (Log Rank,  $p= 0,03$ ).



**Figure 2a :** La survie globale en fonction du temps (Kaplan-Meyer).



**Figure 2b :** Survie globale en fonction de l'envahissement ganglionnaire histologique (Log Rank,  $p= 0, 015$ )

mammaire (stade TA de Sataloff) que ganglionnaire (stade NA de Sataloff) était observée chez 16 % des patientes.

Une radiothérapie a été réalisée dans 92% des cas selon un étalement et un fractionnement classiques. Une hormonothérapie de type Anti-estrogène (Tamoxifène®) était administrée chez 49,3% des patientes et de type Anti-aromatase chez 50,7% des patientes. Une suppression ovarienne par les analogues de LH-RH était réalisée chez 16,7% des patientes. Toutes les patientes surexprimant HER avaient reçu une thérapie ciblée par Trastuzumab®.

Après un suivi médian de 45 mois avec des extrêmes allant de 14 mois à 76 mois, vingt-deux patientes ont présenté une rechute : dix-huit patientes avaient développé des métastases à distance et 4 patientes avaient présenté

une rechute locorégionale dont trois avaient présenté une récurrence contralatérale. Le délai médian de survenue des métastases à distance était de 29 mois avec des extrêmes allant de 12 à 58 mois. La localisation était unique dans 2 cas (11%) et multiple dans 16 cas (89%). Les métastases siégeaient plus fréquemment au niveau de l'os et au niveau pulmonaire. Une chirurgie des métastases de type lobectomie était réalisée chez deux patientes. Une radiothérapie palliative était indiquée chez 8 patientes. Une chimiothérapie palliative était administrée chez 15 patientes. Le nombre moyen des lignes était de 2 (1-3 lignes). Les protocoles de chimiothérapie utilisés étaient plus fréquemment à base de Paclitaxel® suivi de Capécitabine®. Le nombre moyen des cures était de 5 (1-12 cures).

Le taux de survie sans rechute (SSP) était de 79,2% à 5 ans et de 70,4 % à 10 ans (Figure 1a). Une taille tumorale  $\leq$  à 5cm, un stade précoce (T1/T2), l'absence d'atteinte ganglionnaire, l'absence des embolies vasculaires (Figure 1b), tous ces facteurs améliorent de façon significative la SSP. Il y a aussi une tendance à l'amélioration de cette SSP, mais sans être significative, en cas d'absence de surexpression de HER2neu et en cas de positivité des récepteurs hormonaux (Tableau 2).

L'analyse multivariée a montré qu'un stade T (T3/T4) est un facteur de risque (HR= 3,6 ; 95%IC= 1,27-10,28 ; p= 0,016) ainsi que l'envahissement ganglionnaire histologique est un facteur de risque (HR= 5,363 ; 95%IC= 1,174-24,504 ; p= 0,03). Alors que des récepteurs hormonaux positifs est considéré comme un facteur protecteur (HR= 0,333 ; 95%IC= 0,117-0,949 ; p= 0,04) (Tableau 3).

Au terme d'un suivi médian de 78 mois avec des extrêmes allant de 49 mois à 107 mois, 99 patientes étaient vivantes et 15 patientes étaient décédées. Le taux de SG était de 85,6% à 5 ans et de 77,2% à 10 ans (Figure 2a). Les facteurs influençant significativement la survie globale en analyse univariée étaient le stade T, la taille tumorale histologique, l'envahissement ganglionnaire histologique (Figure 2b) et le nombre des ganglions envahis ainsi que l'engainement périnerveux, les embolies vasculaires et la rupture capsulaire (Tableau 2).

En analyse multivariée, la présence des embolies vasculaires (HR= 8,58 ; 95%IC= 2,445– 30,114 ; p= 0,001) et l'atteinte ganglionnaire histologique (HR= 7,490 ; 95%IC= 1,370– 40,957 ; p= 0,020) influencent négativement la SG. Alors que, le stade T (T1/T2) est un facteur protecteur et influence positivement la SG (HR= 4,143 ; 95%IC= 1,281-13,397 ; p= 0,018).

**Tableau 2.** les facteurs clinico-histochimique influençant la SG et la SSP

Paramètre	SG (%)	p	SSP (%)	p
<b>Taille Tumorale</b>				
$\leq$ 50mm	87,9	0,015	84,4	0,001
> 50mm	61,1		34,6	
<b>Stade T</b>				
T1	95,7		87,4	
T2	95,2	<0,0001	87,8	<0,0001
T3	67,8		76,2	
T4	51,3		45,3	
<b>Atteinte ganglionnaire</b>				
pN(-)	92		91,8	
pN(+)<3 N+	85	0,009	81,3	<0,0001
>3 N+	73,7		61,08	
<b>Stade TNM</b>				
I	92,9		94,4	
II	92,8	0,006	86,9	<0,0001
III	60,3		49,6	
<b>Embolies vasculaires</b>				
Oui	90,5		84,4	
Non	64,9	<0,0001	57,2	0,03
<b>Rupture Capsulaire</b>				
Oui	72,3		83	
Non	88,8	0,021	66,2	0,082
<b>Récepteurs hormonaux</b>				
RH(+)	90,1	0,021	81,4	0,062
RH(-)	73,3		78,8	
<b>Surexpression de HER</b>				
Oui	77,7	0,792	79,2	0,084
Non	79,8		75,8	
<b>Classification moléculaire</b>				
Luminal A	95,5		89	
Luminal B	79,9	0,004	81,1	0,514
HER2(+)	87,7		83	
Triple Négatif	77,4		72	

**Tableau 3.** étude multivariée des facteurs clinico-histologiques influençant la SSP

	B	SE	wald	ddl	p	HR	IC95%HR	
Stade Tumoral (T)	1,285	,533	5,804	1	,016	3,615	1,27	10,284
statut ganglionnaire (N)	1,680	,775	4,695	1	,030	5,363	1.174	24,504
Indice de prolifération (KI67 > 14%)	-,392	,543	,521	1	,470	,676	,233	1,960
Récepteurs hormonaux positifs	-1,098	,534	4,238	1	,040	,333	,117	,949

## DISCUSSION

Notre étude est la première étude réalisée dans la région de Nord-Ouest de la Tunisie. Dans cette série, l'âge moyen était de 51 ans. La répartition de l'incidence du cancer du sein en fonction de l'âge permet d'objectiver une augmentation forte à partir de 35 ans, avec un pic d'incidence à la 4<sup>ème</sup> décennie. Ce chiffre ne s'écarte pas des valeurs rapportées dans les autres séries tunisiennes. Les études faites à l'échelle nationale ont trouvé un âge moyen de 50 ans en 1994 (3) et un âge médian de 51 ans en 2004 (4). L'âge moyen rapporté au niveau des registres du centre (5) et du sud de la Tunisie (2000-2002)(6), était respectivement de 48 ans et 52,9 ans. De même, dans une série du cancer du sein dans le Cap Bon Tunisien publiée en 2017, l'âge moyen était de 51 ans (7). Contrairement au pays en voie de développement, l'âge moyen au diagnostic dans la plupart des séries occidentales s'élève à 60 ans (8). Ceci serait expliqué, en partie, par l'inversion des pyramides des âges dans les pays en voie de développement y compris la Tunisie, avec une population plus jeune comparativement aux pays développés (9). Dans notre série, comme dans les autres séries Tunisiennes, l'âge moyen de ménarche était de 13 ans. En effet, les femmes ayant des cycles courts (inférieure à 28 jours), un nombre élevé de cycles avant la première grossesse menée à terme, une durée d'activité mensuelle prolongée, un intervalle de temps court entre la date de ménarche et l'établissement d'un cycle régulier sont tous des facteurs associés à un risque plus élevé de développer un cancer du sein (10). Par contre, aucune relation n'a été établie entre la durée des menstruations et le cancer du sein (10). L'âge moyen de ménopause au moment du diagnostic était de 47 ans. Il est respectivement de 52 ans et 51 ans dans une série française (11) et une autre indienne (12). Cet âge tardif

de la ménopause expose à un risque accru de cancer du sein, en raison d'une durée plus longue et un niveau plus élevé d'exposition aux œstrogènes et à la progestérone. Elles peuvent également subir plus des cycles anovulaires entraînant un manque de progestérone cyclique. Néanmoins, le rapport entre un cycle anovulaire et le cancer du sein est encore moins clair (13). Le diagnostic de cancer du sein est suspecté devant la présence d'un nodule mammaire (81% des cas), rarement par une mammographie de dépistage. Cela pourrait être expliqué par l'absence et/ou la rareté des caravanes de dépistage dans les régions aussi bien urbaine que rurale, le manque de sensibilisation des femmes de cette région sur la gravité de la maladie et surtout les considérations religieuses (un sujet encore tabou). Le carcinome mammaire dans notre série se caractérise par son agressivité ; une taille tumorale moyenne histologique était de 29,3 mm avec des extrêmes allant de 8 à 80 mm. Une taille tumorale supérieure à 3 cm était observée dans 28,9% des cas. Selon la classification TNM, la tumeur était classée T2 dans 50% des cas et T4b dans 13,2% des cas. Sur le plan national, ces chiffres sont moins importants que ceux rapportés par Ben Ahmed et al en 2002(14) et par Maalej et al en 2004 (4). Mais, le carcinome mammaire inflammatoire reste toujours élevé malgré que les chiffres dans les séries tunisiennes sont passés de 6,2% en 1994 à 4,3% en 2012 (14). Ce taux élevé peut être expliqué par des particularités éthno-génétiques dans cette région. Un grade histologique II majoritaire, une fréquence élevée des embolies lympho-vasculaires, un important envahissement ganglionnaire, un taux élevé de KI67 tous ces facteurs caractérisent le carcinome mammaire dans la région de Nord-Est de la Tunisie qui sont similaires à ceux rapportés par la littérature (15–17). Le staging des ganglions axillaires offre des informations pronostiques

importantes. Des nombreuses études ont établi que les patientes présentant des métastases ganglionnaires ont un moins bon pronostic que celles ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire et que l'envahissement ganglionnaire représente un indicateur pronostique indépendant de la survie sans rechute et de la survie globale chez les patientes présentant un carcinome mammaire non métastatique (18). En effet, la survie à dix ans est de 70 % quand il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire et de 25 à 30 % en présence d'envahissement ganglionnaires histologiques (16,17). Le pronostic est aussi lié au nombre de ganglions envahis et plus particulièrement au ratio ganglionnaire (16,19). Plus grand est le nombre, moins longue est la survie. Dans notre étude, la fréquence de l'envahissement ganglionnaire axillaire histologique était de 50,9 % dont 53,4% des cas ayant moins de 3 ganglions envahis, un ratio ganglionnaire  $\leq 30\%$  était observé chez 90 patientes et une rupture capsulaire était observée dans 20,17% des cas. Ce taux est conforme à celui rapporté dans la série de Ben Ahmed et al (14). L'étude des profils protéiques par immunohistochimie a révélé la présence de quatre groupes moléculaires dont le plus dominant est le groupe Luminal B (32,5%). Il semblerait avoir un pronostic plus péjoratif que le groupe HER qui sont caractérisées par une meilleure sensibilité à la thérapie ciblée par Transtuzumab et à la chimiothérapie à base d'Antracycline (20). En effet, les tumeurs Luminal B étaient associées à un âge plus jeune ( $\leq 35$ ans), une taille tumorale légèrement plus importante, un pourcentage des embolies vasculaires plus important, une atteinte ganglionnaire plus fréquente, un grade SBR plus élevé et une diffusion métastatique à distance plus importante. La SSP à 5 ans pour le groupe Luminal B et le groupe HER+ était respectivement de 81,1% et 83%. De même pour la SG à 5 ans, qui était légèrement plus élevée pour le groupe HER+ (87,7% vs 79,9%). Tous ses résultats reflètent l'agressivité, le haut potentiel métastatique et le pronostic péjoratif des tumeurs Luminal B comparativement aux tumeurs HER+, et cela concordait avec les travaux de Carey et al (21) et Abbess et al (20). Sauf que la prévalence des groupes moléculaires, dans ces deux dernières études, était caractérisée par la prédominance du profil Luminal A suivi du profil Luminal B. Par ailleurs, les tumeurs de phénotype Triple Négatif présentaient des caractéristiques d'agressivités significativement plus élevées que tous les autres sous-types moléculaires, avec une SG et SSP médiocres (77,4 et 72%), ce qui concordait aussi avec les

données de la littérature (21–23). En ce qui concerne les facteurs thérapeutiques étudiés, dans notre série, le type de la chirurgie a influencé de façon significative la survie sans progression ( $p=0,003$ ) et de façon non significative la survie globale ( $p=0,071$ ). En effet, le taux de survie globale à 5 ans était de 93,4% pour les patientes qui avaient eu un traitement conservateur alors qu'il était de 78,6% pour celles soumises à un traitement radical. Cette différence en termes de SG pourrait être expliquée par la grande taille tumorale et le stade localement avancé (T4) au moment de diagnostic. Deux essais randomisés, et après un suivi de 20 ans, n'avaient pas montré une différence significative en termes de survie et de rechute entre les deux modalités thérapeutique (24,25). En ce qui concerne l'influence de la chimiothérapie, de la radiothérapie et de l'hormonothérapie sur la survie, plusieurs études ont confirmé positivement cette influence (26–29). Ceci concorde avec les résultats de notre étude de temps plus qu'en analyse multivarié la radiothérapie et l'hormonothérapie influençaient de façon indépendante la survie globale.

Le cancer du sein dans la région du Nord-Ouest de la Tunisie se caractérise par sa survenue à un âge jeune, l'importance de la taille tumorale et l'envahissement ganglionnaire, la fréquence de carcinome mammaire inflammatoire et surtout par la prédominance du profil moléculaire Luminal B et HER2 neu.

## RÉFÉRENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(suppl):394-424.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5 suppl):E359-386.
3. Ben Salem S. Profil épidémiologique et anatomoclinique du cancer du sein en Tunisie en 1994. [Tunis] ; 1997.
4. Maalej M, Hentati D, Messai T, et al. Breast cancer in Tunisia in 2004: a comparative clinical and epidemiological study. *Bull Cancer* 2008;95(2 suppl):E5-9.
5. Missaoui N, Jaidene L, Abdelkrim SB, et al. Breast cancer in Tunisia: clinical and pathological findings. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12(1 suppl):169-72.
6. Registre des cancers du SUD-Tunisie: Incidence des Cancers dans le Gouvernorat de Sfax 2000 - 2002.

7. Sahraoui G, Khanchel F, Chelbi E. Profil anatomopathologique du cancer du sein dans le cap bon tunisien. *The Pan African Medical Journal* 2017;26:7.
8. Abubakar M, Changi Claude J, Ali HR, et al. Etiology of hormone receptor positive breast cancer differs by levels of histologic grade and proliferation. *Int J Cancer* 2018;143(4 suppl):746-57.
9. Corbex M, Bouzbid S, Boffetta P. Features of breast cancer in developing countries, examples from North-Africa. *European Journal of Cancer* 2014;50(10 suppl):1808-18.
10. Olsson HL, Olsson ML. The Menstrual Cycle and Risk of Breast Cancer: A Review. *Frontiers in Oncology* 2020;10(21):4.
11. Cassou B, Mandereau L, Aegerter P, Touranchet A, Derriennic F. Work-related factors associated with age at natural menopause in a generation of French gainfully employed women. *Am J Epidemiol* 2007;166(4 suppl):429-38.
12. Sofi NY, Jain M, Kapil U, Yadav CP. Epidemiological characteristics of breast cancer patients attending a tertiary health-care institute in the National Capital Territory of India. *J Cancer Res Ther* 2019;15(5 suppl):1087-91. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT.868-16.
13. Tamakoshi K, Yatsuya H, Wakai K, et al. Impact of menstrual and reproductive factors on breast cancer risk in Japan: Results of the JACC study. *Cancer Science* 2005;96(1 suppl): 57-62.
14. S Ben Ahmed, S Aloulou, M Bibi, et al. PRONOSTIC DU CANCER DU SEIN CHEZ LES FEMMES TUNISIENNES : ANALYSE D'UNE SÉRIE HOSPITALIÈRE DE 729 PATIENTES. *Santé Publique* 2002;14:231-41.
15. Gujam FJA, Going JJ, Mohammed ZMA, Orange C, Edwards J, McMillan DC. Immunohistochemical detection improves the prognostic value of lymphatic and blood vessel invasion in primary ductal breast cancer. *BMC Cancer* 2014;14:676. DOI:10.1186/1471-2407-14-676.
16. Galant C, Berlière M, Leconte I, Marbaix E. Nouveautés dans les facteurs histopronostiques des cancers du sein. *Imagerie de la Femme* 2010;20(1suppl):9-17.
17. Poodt IGM, Spronk PER, Vugts G, et al. Trends on Axillary Surgery in Nondistant Metastatic Breast Cancer Patients Treated Between 2011 and 2015: A Dutch Population-based Study in the ACOSOG-Z0011 and AMAROS Era. *Ann Surg* 2018;268(6 suppl):1084-90.
18. Lale Atahan I, Yildiz F, Ozyigit G, et al. Percent positive axillary lymph node metastasis predicts survival in patients with non-metastatic breast cancer. *Acta Oncol* 2008; 47(2 suppl):232-8. DOI:10.1080/02841860701678761.
19. Kamińska M, Ciszewski T, Łopacka-Szatan K, Miotła P, Starosławska E. Breast cancer risk factors. *Prz Menopauzalny*. sept 2015;14(3 suppl):196-202. DOI:10.5114/pm.2015.54346.
20. Abbass F, Yousra A, Kaoutar Z, Mesbahi O, Amarti A, Sanae B. Classification moléculaire du cancer du sein au Maroc. *The Pan African Medical Journal* 2012;13.
21. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, Breast Cancer Subtypes, and Survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006;295(21 suppl):2492-502. DOI: 10.1001/jama.295.21.2492.
22. Khalil Al, Bendahhou K, Mestaghanmi H, Saile R, Benider A. Cancer du sein au Maroc: profil phénotypique des tumeurs. *The Pan African Medical Journal* 2016;25(74):8.
23. Joyon N, Penault-Llorca F, Lacroix-Triki M. Classification et signatures moléculaires des cancers du sein en 2017. *Oncol* 2017;19(3-4 suppl):64-70.
24. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer* 2003;98(4suppl):697-702.
25. Blichert-Toft M, Nielsen M, Düring M, et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. *Acta Oncol* 2008;47(4 suppl):672-81.
26. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381(9869):805-16. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1.
27. Mathew A, Davidson NE. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with hormone-responsive breast cancer. *Breast* 2015;24 (2 Suppl):S120-125.
28. Yu K-D, Huang S, Zhang J-X, Liu G-Y, Shao Z-M. Association between delayed initiation of adjuvant CMF or anthracycline-based chemotherapy and survival in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2013;13:240.
29. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(8 suppl):1194-220.