

Les carcinomes mammaires in situ : à propos de 16 cas

Mémoire de fin de spécialité
Spécialité : Gynécologie Obstétrique
Session de Juillet 2020

Présenté Par :

Dr RAHAOUI Mohamed

Rapporteur :

Pr BOUCHIKHI Chahrazed

Dr. Bouchikhi Chahrazed
Professeur
Gynécologie - Obstétrique
CHU HASSAN II Fès

Pr. BANANI Abdelaziz
Chef de service
Gynécologie et Obstétrique
CHU Hassan II - FES

Table des matières

INTRODUCTION.....	5
MATERIELS ET METHODES.....	7
RESULTATS	11
I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	12
1. Fréquence	12
2. Age.....	12
3. Origine géographique	13
4. Profession.....	14
5. Niveau scolaire.....	14
6. Niveau socio-économique.....	15
7. Habitudes toxiques	15
II. ANTECEDENTS GYNECO-OBSTETRICAUX	16
1. Age de la ménarche	16
2. Activité génitale	16
3. Parité	17
4. Age de la première grossesse.....	17
5. Allaitement	17
6. Prise hormonale	18
7. Antécédents gynécologiques	18
III. ANTECEDENTS MEDICAUX ET CHIRURGICAUX	19
IV. DONNEES CLINIQUES.....	20
1. Circonstances de découverte.....	20
2. Délai de consultation	20
3. Motif de consultation	20
4. Examen clinique.....	21
V. DONNEES DU BILAN RADIOLOGIQUE	25
1. Mammographie.....	25
2. Echographie mammaire.....	26
3. IRM mammaire.....	26
4. Classification ACR.....	27
VI. BILAN D'EXTENSION	27

VII. HISTOLOGIE PRE-OPERATOIRE.....	27
1. Cytologie	27
2. Prélèvements histologiques.....	27
3. Données histologiques préopératoires	27
VIII. PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE.....	28
1. Repérage	28
2. Chirurgie locorégionale.....	28
3. Histologie finale.....	30
IX. TRAITEMENTS ADJUVANTS	32
1. Radiothérapie.....	32
2. Hormonothérapie.....	33
X. SURVEILLANCE	33
DISCUSSION	35
I. ANATOMIE PATHOLOGIQUE.....	36
II. EPIDEMIOLOGIE	41
1. Incidence	41
2. Facteurs de risque.....	43
III. PHYSIOPATHOLOGIE.....	50
1. Mécanisme de l'oncogenèse.....	50
2. Evolution du CCIS en carcinome infiltrant	54
3. Evolution du CLIS en carcinome infiltrant	55
IV. BIOLOGIE MOLECULAIRE.....	56
V. DIAGNOSTIC.....	63
1. Diagnostic clinique	63
2. Circonstance de découverte	63
3. Examen clinique	64
4. Diagnostic radiologique	66
5. Diagnostic histologique	76
VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	81
A. Modalités thérapeutiques	81
B. Buts	81
C. Moyens	82
1. Chirurgie.....	82
2. Radiothérapie.....	97

3. Hormonothérapie	6
D. Indications.....	100
1. Chirurgie conservatrice	100
2. Mastectomie.....	101
3. Reprise chirurgicale.....	104
4. Evaluation axillaire	106
5. Radiothérapie.....	108
6. Chimiothérapie	108
7. Hormonothérapie	109
E. Complications du traitement	109
1. Complications de la chirurgie	109
2. Complications de la radiothérapie	109
3. Complications de l'hormonothérapie.....	109
VII. SURVEILLANCE	110
VIII. PRONOSTIC	11
IX. DEPISTAGE	115
CONCLUSION	117
ANNEXES	120
RESUME.....	127
REFERENCES	129

Introduction

INTRODUCTION

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent et constitue, de ce fait, un problème majeur de santé publique. En effet, la probabilité de développer un cancer du sein durant toute la vie d'une femme est de 13,3% environ, soit une femme sur 8. [1,2]

Au Maroc, selon le registre de population du grand Casablanca, le cancer du sein occupe la première place chez la femme avec une incidence de 36,5%, et un risque relatif de mortalité de 19,7%. [3]

Le carcinome in situ (CIS) est un cancer du sein non invasif qui englobe un large spectre de pathologies. Parmi les cancers du sein in situ, on distingue les carcinomes canauxaires in situ (CCIS) et les carcinomes lobulaires in situ (CLIS). Ces pathologies vont des lésions de bas grade de très bon pronostic aux lésions de haut grade qui peuvent évoluer en carcinome invasif. Sur le plan histologique, le CCIS est défini par la prolifération anormale de cellules épithéliales qui ne dépassent pas la membrane basale du système ductulo-glandulaire. Il est décrit selon ses caractéristiques architecturales (solide, cribriforme, papillaire et micro papillaire), son grade tumoral et la présence ou non de comédonécrose.

Avant la généralisation du dépistage mammographique, les circonstances de découverte habituelles du CIS étaient une masse palpable, un écoulement mamelonnaire ou une maladie de Paget. Actuellement, la majorité des lésions sont de découverte mammographique, les anomalies étant le plus souvent représentées par des microcalcifications. De ce fait, les lésions mammaires sont de plus en plus décelées, imposant la réalisation d'investigations supplémentaires qui peuvent aller jusqu'à la vérification chirurgicale. [4]

Nous rapportant 16 cas de patientes qui ont été prises en charge au service de Gynécologie Obstétrique¹ du CHU Hassan II de Fès, durant la période allant du mois de janvier de l'année 2009 et le mois de décembre de l'année 2019. L'objectif principal est de déterminer les modalités diagnostiques, moyens thérapeutiques ainsi que le pronostic.

Matériels et Méthodes

et Méthodes

I. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur 16 patientes qui ont été prises en charge au service de Gynécologie Obstétrique¹ du CHU Hassan II de Fès, entre le mois Janvier de l'année 2009 et le mois Décembre de l'année 2019.

II. CRITÈRES D'INCLUSION

Les patientes incluses avaient un diagnostic de carcinome in situ du sein découvert après examen clinique et radiologique par mammographie et échographie mammaire et confirmé histologiquement.

III. CRITÈRES ÉTUDIÉS

❖ Caractéristiques des patientes :

Les critères étudiés ont été l'âge des patientes, les antécédents personnels ou familiaux de cancer, le statut hormonal, les facteurs de risque du cancer du sein et les facteurs protecteurs.

❖ Diagnostic :

Le diagnostic de la lésion a été basé sur des :

▪ Critères cliniques :

- Siège de la tumeur.
- Localisation de la tumeur : définie par les quatre quadrants mammaires.
- Taille de la tumeur.
- Caractère palpable ou non de la tumeur.
- Mobilité par rapport aux deux plans, la présence ou non de signes cutanés ou inflammatoires en regard.
- OU sur l'absence de lésion palpable.

- **Critères radiologiques :**

- Localisation de la lésion.
- Caractéristiques sémiologiques radiologiques.
- Classification ACR.

- **Critères histologiques :**

- Type de prélèvement (cytoponction, microbiopsie au Tru-cut, biopsie échoguidée, examen extemporané, pièce opératoire).
- Analyse histologique de la pièce prélevée.

Plusieurs critères ont été déterminés sur les comptes-rendus anatomopathologiques : le grade nucléaire, l'architecture, la nécrose (présente ou non, importante ou non), la multifocalité, l'absence de micro infiltration, la présence d'autres lésions de type hyperplasie canalaire atypique, carcinome lobulaire in situ.

- ❖ **Prise en charge thérapeutique :**

- **Techniques chirurgicales :**

- Type de chirurgie : tumorectomie, quadrantectomie, pyramidectomie, mastectomie.
- La réalisation ou non d'un geste ganglionnaire.
- La réalisation ou pas de ganglion sentinelle.

- **Analyse histopathologique :** pièce opératoire, ganglions du creux axillaire, et l'étude immunohistochimique.

- **Traitements adjuvants :** radiothérapie, hormonothérapie.

- **Surveillance :**

- o Clinique
- o Biologique
- o Radiologique

IV. CRITERES D'EXCLUSION

- ❖ Les cancers du sein chez l'homme.
- ❖ Les patientes n'ayant pas de preuve histologique.
- ❖ Les patientes n'ayant pas de traitement ou qui étaient perdues de vue avant d'avoir terminé le traitement chirurgical.
- ❖ 4 dossiers non exploitables ont été exclus de notre étude.

V. METHODE DE COLLECTE DES DONNEES

- ❖ Les registres d'hospitalisation et d'anatomopathologie du service de Gynécologie Obstétrique 1 du CHU Hassan II de Fès.
- ❖ Les dossiers médicaux du service de Gynécologie–Obstétrique 1, l'historique et le journal clinique en oncologie et radiothérapie des patientes, à partir du système informatique **Hosix** du CHU Hassan II Fès
- ❖ L'iconographie radiologique, à partir du système **VisionPACS** du service de Radiologie du CHU Hassan II de Fès.
- ❖ L'iconographie histologique, en collaboration avec le laboratoire d'anatomopathologie du CHU Hassan II de Fès.
- ❖ Le contact direct avec les patientes lors des convocations pour une visite médicale de suivi, ou par téléphone pour compléter certaines informations manquantes sur les dossiers médicaux.
- ❖ La collaboration du personnel médical et paramédical.
- ❖ La fiche d'exploitation préalablement établie nous a permis de recueillir les données sur les variables à l'étude.
- ❖ Saisie et analyse des données élaborées sur les logiciels EXCEL et Epi-Info7, à base d'une méthode descriptive utilisant des variables simples.
- ❖ La confidentialité des données est respectée lors du recueil des données.

Résultats

Résultats

Après l'analyse des dossiers médicaux des patientes suivies au service de Gynécologie Obstétrique 1 du CHU Hassan II de Fès, entre 2009 et 2019, nous avons retenu 16 cas de carcinome mammaire in situ, après avoir exclus 4 dossiers non exploitables, ce qui représente l'expérience de notre service dans la prise en charge des CIS du sein.

I. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

1. Fréquence :

Durant la période d'étude s'étalant sur 11 ans, 20 cas de CIS du sein ont été hospitalisés dans notre service, dont 16 ont été pris en charge dans notre service, les 4 cas restants, et dont on a exclu leurs dossiers lors de la phase d'exploitation, n'ont pas achevé leur prise en charge chirurgicale dans notre formation.

- Notre étude a porté au total sur 16 patientes.
- La fréquence était de 1.81 cas par an en moyenne.

2. Age :

La tranche d'âge la plus touchée était de 21 à 45 ans avec des extrêmes d'âge de 29 ans et 45 ans.

Tableau I : Répartition des malades par tranches d'âge.

AGES	EFFECTIFS	POURCENTAGES %
≤20	0	0
21-45	9	56,25
46-69	7	43,75
>69	0	0
Total	16	100

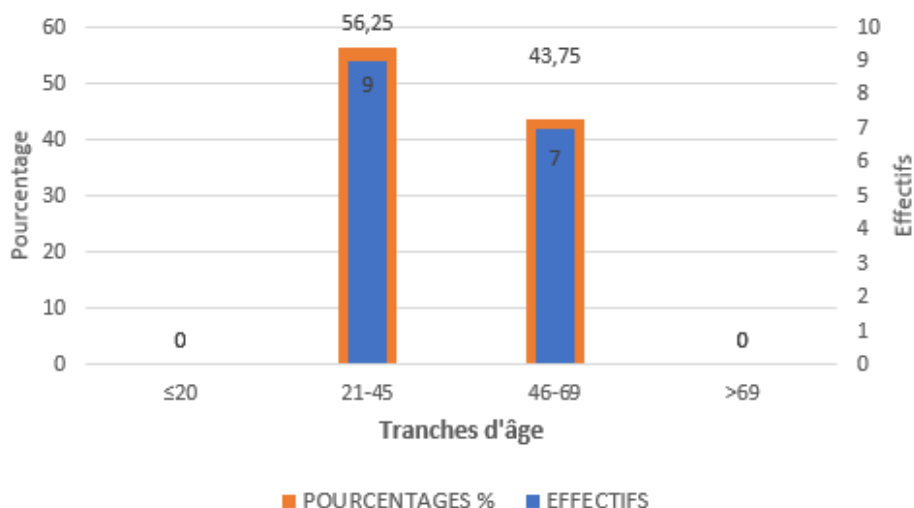


Figure 1 : Répartition des malades de la série selon la tranche d'âge.

09 patientes (56.25%) sont âgées entre 21 et 45 ans, tranche d'âge la plus touchée avec des extrêmes d'âge de 29 ans et 45 ans.

L'âge moyen des patientes de notre série était de 45.875 ans.

3. Origine géographique :

Tableau II : Répartition des patientes selon l'origine géographique.

Origine	Effectifs	Pourcentages %
Rurale	4	25
Urbaine	12	75
Total	16	100

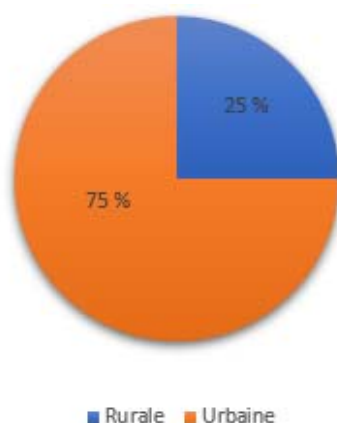


Figure 2 : répartition des malades selon leur origine géographique.

12 patientes (75%) sont d'origine urbaine, alors que 4 patientes (25%) sont d'origine rurale.

4. Profession :

10 patientes sont des femmes au foyer et n'exercent aucune profession,
4 patientes sont sans fonction, et 2 patientes sont des fonctionnaires.

5. Niveau scolaire :

Tableau III : Répartition des malades selon le niveau scolaire.

Niveau scolaire	Effectifs	Pourcentages %
Bas	13	81,25
Moyen	2	12,5
Haut	1	6,25
Total	16	100

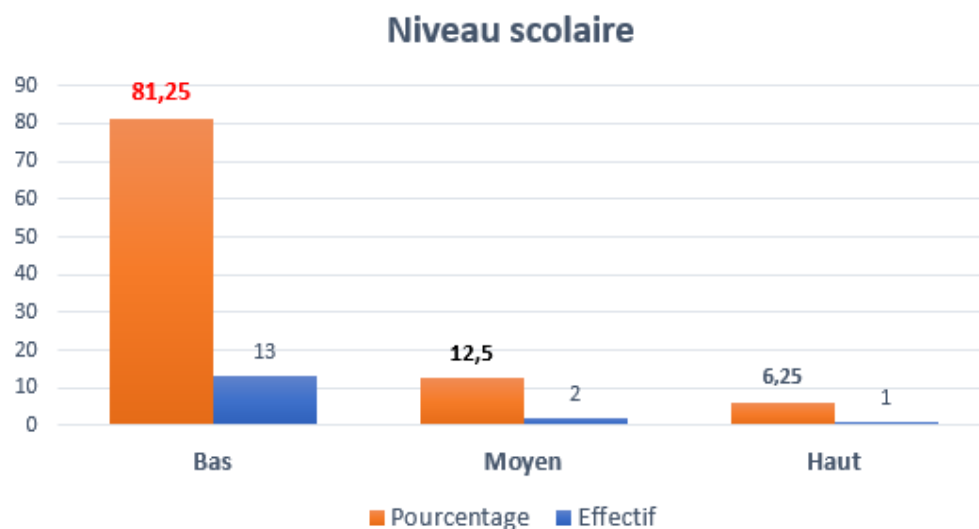


Figure 3 : répartition des malades selon leur niveau scolaire.

13 patientes (81.25%) ont un bas niveau intellectuel, 02 patientes (12.5%) ont un niveau intellectuel moyen, tandis que 01 patiente (6.25%) a un haut niveau scolaire.

6. Niveau socio-économique :

Tableau IV : Répartition des malades selon le niveau socio-économique.

Niveau socio-économique	Effectifs	Pourcentages %
Bas	13	81,15
Moyen	3	18,75
Haut	0	0
Total	16	100

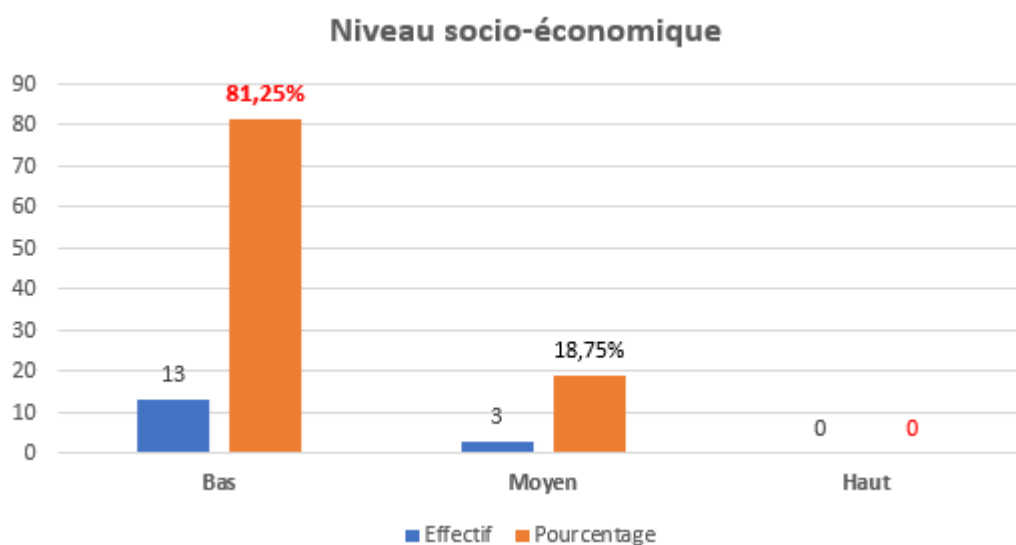


Figure 4 : répartition des malades selon leur niveau socio-économique.

13 patientes (81.25%) ont un bas niveau socio-économique alors que 3 d'entre elles (18.75%) ont un moyen niveau socio-économique.

7. Habitudes toxiques :

Aucun cas de tabagisme, de consommation d'alcool ou d'autres habitudes toxiques n'a été rapporté dans notre série.

II. ANTÉCÉDENTS GYNÉCO-OBSTÉTRICAUX

1. Age de la ménarche :

Tableau V : Répartition des malades selon l'âge de la ménarche.

Age de la ménarche	Effectifs	Pourcentages %
≤12ans	4	25
>12ans	12	75
Total	16	100

La moyenne d'âge de ménarche était de 12 ans, avec 4 patientes avec des ménarches précoces (25%) avec des extrêmes entre 11 et 14 ans.

2. Activité génitale :

Tableau VI : Répartition des malades selon l'activité génitale lors du diagnostic.

Ménopause	Effectifs	Pourcentages %
Oui	2	12,5
Non	14	87,5
Total	16	100

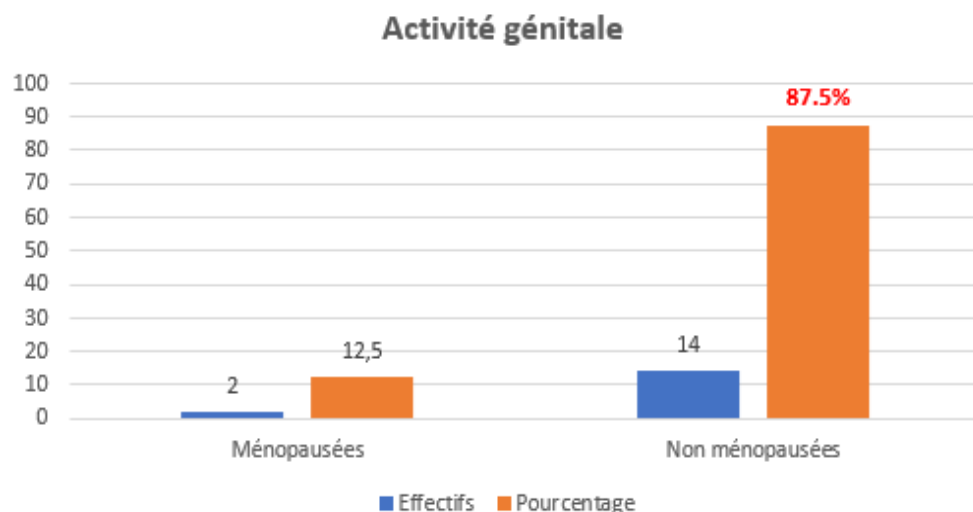


Figure 5 : répartition des patientes selon leur activité génitale.

02 de nos patientes (12.5%) étaient ménopausées au moment du diagnostic, alors que 14 patientes (87.5%) étaient toujours en période d'activité génitale.

3. Parité :

Tableau VII : Répartition des patientes selon la parité.

Parité	Effectifs	Pourcentages %
Nullipares	4	25
Paucipares	5	31,25
Multipares	7	43.75
Total	16	100

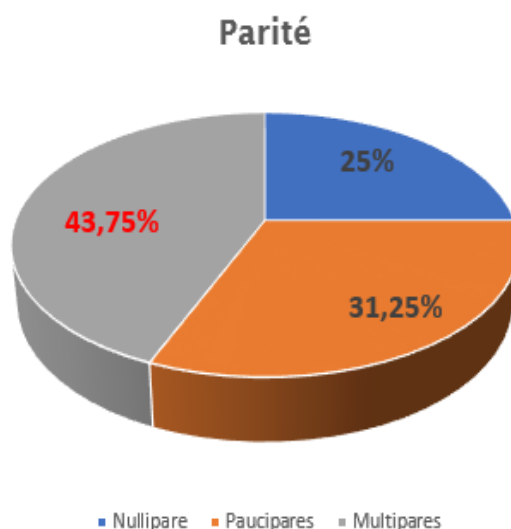


Figure 6 : résultats de l'étude de parité dans notre série.

04 de nos patientes (25%) sont nullipares, 05 sont des paucipares (31.25%), alors que 07 (37.5%) sont paucipares.

4. Age de la première grossesse :

- Dans notre série, 10 (83.3%) des patientes procréantes (12 patientes) ont eu leur première grossesse avant 30 ans.
- Une grossesse tardive (>30ans) a été observée seulement chez 2 patientes (16.6%).
- L'âge moyen de la première grossesse était de 28 ans avec des extrêmes de 22 ans et 38 ans.

5. Allaitement :

- L'allaitement maternel a été rapporté chez 11 des 12 patientes procréantes, de durée non précise.

- L'allaitement mixte a été retrouvé chez 03 patientes et de durée imprécise.

6. Prise hormonale :

06 patientes (37.5%) ont la notion de prise de contraceptifs oraux hormonaux de oestroprogestatifs d'une durée moyenne de 5.83 ans, avec des extrêmes de 1 an à 10 ans.

7. Antécédents gynécologiques :

7.1 Antécédents personnels :

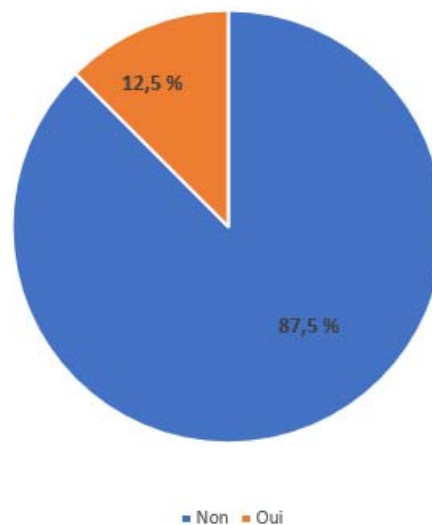


Figure 7 : Antécédents personnels gynécologiques.

Après l'étude des 16 cas, 10 patientes (62.5%) n'avaient pas d'antécédents personnels gynécologiques, alors que 06 patientes (37.5%) l'avaient, elles sont réparties comme suit :

- 01 patiente (6.25%) était suivie pour un cancer du sein controlatéral.
- 01 patiente (6.25%) avait une dystrophie mammaire bilatérale avec mastite plasmocytaire.

7.2 Antécédents familiaux :

- Dans notre série, 04 patientes ont eu des antécédents familiaux de cancer du sein à des degrés différents de parenté (25%), avec 03 cas de cancer du sein chez la sœur, et 01 cas de cancer du sein chez la mère.
- Par ailleurs, une seule patiente présente une histoire de néoplasie familiale, et

cela chez trois tantes maternelles (cancer de l'ovaire, cancer de l'endomètre, cancer du côlon).

Tableau VIII : Antécédents familiaux de néoplasie à risque.

Lien	Nombre	Type de néoplasie	Pourcentage %
Mère	1	Cancer du sein	6.25
Soeur	3	Cancer du sein	18.75
Tante maternelle	1	Cancer ovaire, cancer endomètre, cancer colon	6.25
Total	5		31.25

III. ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX ET CHIRURGICAUX

1. Antécédents personnels :

1.1 Médicaux :

02 patientes ont été suivies pour des pathologies auto-immunes : pemphigus vulgaire et urticaire chronique suivie en médecine interne et dermatologie.

1.2 Chirurgicaux :

Pour les antécédents chirurgicaux, on repère une patiente ayant bénéficié d'une colectomie subtotale pour polypose colorectale, et une deuxième ayant bénéficié d'une césarienne.

Tableau IX : Antécédents médicaux et chirurgicaux.

Antécédents	Nombre de cas	Pourcentage %
Pemphigus vulgaire	1	6.25
Urticaire chronique	1	6.25
Colectomie sub-totale	1	6.25
Césarienne	1	6.25
Total	4	25

2. Antécédents familiaux :

- Une patiente dans notre série avait un frère décédé par une néoplasie cérébrale.

IV. DONNEES CLINIQUES

1. Circonstances de découverte :

- Chez 10 patientes (62.5%), la symptomatologie révélatrice première a été l'autopalpation d'un nodule du sein.
- Chez une patiente (6.25%), et qui était asymptomatique, on a découvert le début de la maladie par le biais d'**écho-mammographie de contrôle**.
- 03 de nos patientes (18.75%) étaient **asymptomatiques**, dont chez 02 la découverte a été faite lors de campagnes de dépistage.

2. Délai de consultation :

- Le délai moyen de consultation dans notre série était de 7.8 mois, avec des extrêmes de deux semaines à 1 an.

3. Motif de consultation :

- 03 de nos patientes (18.75%) ont été recrutées par la voie de **compagnes de dépistage**, dont deux étaient complètement asymptomatiques.
- 03 de nos patientes (18.75%) étaient **asymptomatiques**.
- **L'autopalpation d'un nodule** du sein était le premier motif de consultation dans notre série, et cela chez 10 patientes (62.5%).
- **L'écoulement mamelonnaire** a été rapporté chez trois de nos patientes (18.75%), avec un caractère isolé chez une seule patiente, et associé chez deux patientes, avec chez une patiente associée à un nodule du sein, et chez un autre associé à une mastodynies.
- La **mastodynies** a été rapportée chez 02 patientes soit (12.5%).
- Les **modifications cutanées** n'ont été rapportés chez aucune des patientes de notre série.

Tableau X : Répartition des motifs de consultation dans notre série.

Motifs de consultation	Effectifs	Pourcentages %
Autopalpation d'un nodule du sein	10	62,5
Ecoulement mamelonnaire	3	18,75
Mastodynie	2	12,5
Modifications cutanées	0	0
Patientes asymptomatiques	3	18.75

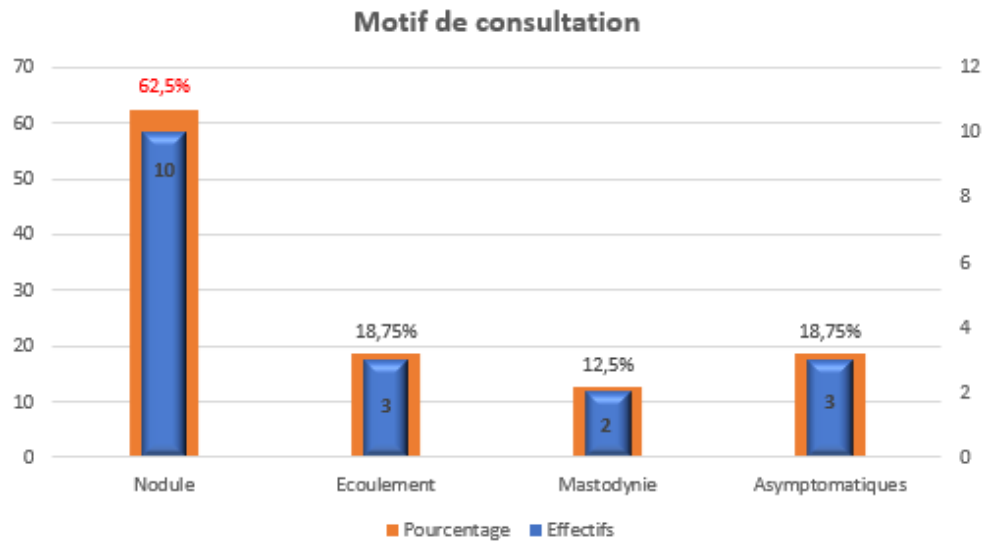


Figure 8 : répartition des patientes selon le motif de consultation.

4. Examen sénologique :

4.1. Inspection :

- Toutes les patientes avaient des seins symétriques, sans signes inflammatoires en regard.
- Aucune modification de la plaque aréolo-mamelonnaire ni de lésion eczématiforme n'ont été observés chez nos patientes.

4.2. Palpation :

L'examen clinique était anormal chez 14 patientes (87.5%), et normal chez 02 patientes.

a. Focalité :

Nous avons noté la prédominance de l'atteinte du sein gauche avec un taux de 57.14% (8 patientes) dans notre série.

Tableau XI : Répartition des tumeurs selon le côté atteint.

Côté atteint	Effectifs	Pourcentages %
Droit	06	42.85
Gauche	08	57.15
Bilatéral	0	0
Examen senologique normal	2	12.5

b. Siège de la tumeur :

Le QSE et la JQE sont les plus fréquemment touché (57.14%), alors que l'atteinte de la zone rétro-aréolaire n'a été rapporté que dans un seul cas (7.14%).

Tableau XII : Répartition selon la localisation tumorale au niveau du sein

Siège	Nombre de cas	Pourcentage %
QSE	4	28.57
JQE	4	28.57
JQS	3	21.42
QSI	2	14.28
RA	1	7.14
Total	14	100

c. Taille de la tumeur :

La taille des nodules cliniquement palpables variait entre 1 cm et 9 cm avec une moyenne de 3.85 cm.

- Chez 07 de nos patientes, la taille tumorale ne dépassait pas 3 cm.
- Chez 07 patientes, la tumeur mesurait plus de 3 cm.
- Chez 02 patientes nous n'avons palpé aucun nodule.

Tableau XIII : Taille des tumeurs palpables chez nos patientes.

Taille de la tumeur	Nombre de cas	Pourcentage %
1cm	2	14.28
1.5cm	1	7.1
2.5cm	2	14.28
3cm	2	14.28
3.5cm	1	7.1
4cm	2	14.28
5cm	1	7.1
6cm	1	7.1
8cm	1	7.1
9cm	1	7.1
Total	14	100

d. Caractéristiques de la tumeur :

- L'anomalie morphologique la plus fréquente dans notre série était la présence d'une masse palpable et ceci chez 14 de nos patientes.
- Les caractéristiques tumorales les plus retrouvées dans notre étude sont : le caractère indolore, la consistance ferme, et la mobilité par rapport aux deux plans.

Ce tableau résume les caractéristiques cliniques des tumeurs palpées :

Tableau XIV : Caractéristiques cliniques des tumeurs palpées.

Caractéristiques de la tumeur palpable	Fréquence
Contours :	
Réguliers	7 cas
Irréguliers	7 cas
Limites :	
Bien limitée	5 cas
Mal limitée	9 cas
Douleur :	
Présente	0 cas
Absente	14 cas
Consistance :	
Ferme	14 cas
Molle	0 cas
Fixité :	
Mobile par rapport aux 2 plans	14 cas
Fixe par rapport aux 2 plans	0 cas

e. Ecoulement mamelonnaire:

L'écoulement mamelonnaire était retrouvé chez 04 patientes (25%). Il s'agit d'un écoulement unipore à la pression du mamelon, qui est hématique pour 02 patientes, séro-sanglant chez une patiente, et brunâtre chez une patiente.

L'écoulement était isolé chez une seule patiente, et associé chez 3 patientes : à un nodule du sein chez 02 patientes, à une mastodynie chez une seule patiente.

4.3. Atteinte ganglionnaire :

L'examen clinique des aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires n'a objectivé initialement aucune atteinte des ganglions axillaires ni sus claviculaires.

4.4. Classification TNM :

Après l'examen sénologique complet, et celui des aires ganglionnaires, la classification TNM dans notre série a été comme la suivante :

- 05 patientes avaient des lésions classées T3N0Mx.
- 06 patientes avaient des lésions classées T2N0Mx.
- 03 patientes avaient des lésions classées T1N0Mx.

V. DONNEES DU BILAN RADIOLOGIQUE

- Toutes les patientes de notre série avaient bénéficié d'une exploration paraclinique sénologique conventionnelle qui a posé le diagnostic.
- L'IRM mammaire a été réalisée chez deux patientes.
- La galactographie n'a été réalisée chez aucune patiente.

1. Mammographie :

15 patientes ont bénéficié d'une mammographie qui a révélé :

- ❖ Une **opacité** a été retrouvée chez 08 de nos patientes (53.33%), dont les contours étaient irréguliers chez 07 patientes et réguliers chez une seule patiente. Cette opacité était isolée chez 02 patientes, et associée à des microcalcifications chez 06 patientes. Globalement, elle était stellaire suspecte chez 02 patientes (6.25%), mal limitée chez 05 patientes (33.33%), et à contours réguliers homogène chez une seule patiente (6.66%).
- ❖ Des **microcalcifications** ont été retrouvées chez 11 de nos patientes (73.33%), avec un caractère isolé chez 03 patientes, et associé chez 08 patientes : à une opacité chez 06 patientes, à une désorganisation architecturale chez une seule patiente, et à un surcroît de densité chez 02 patientes. Ces microcalcifications sont le plus souvent polymorphes, punctiformes, poussiéreuses.
- ❖ Un **surcroît de densité**, objectivé chez 04 de nos patientes (26.66%) avec un caractère isolé chez 02 patientes ayant nécessité un complément par IRM mammaire, et associé à des microcalcifications chez 02 patientes.
- ❖ Une **désorganisation architecturale**, notée chez une seule patiente.
- ❖ Aucun épaissement de la peau n'a été objectivé.

Le tableau suivant résume les données de la mammographie chez nos patientes :

Tableau XV : résultats de la mammographie dans notre série.

Aspect mammographique	Nombre de patientes	Pourcentage %
Opacité	08	53.33
– A contours réguliers	01	
– A contours irréguliers	07	
– Isolée	02	
– Associée : à des microcalcifications	06	
Microcalcifications	11	73.33
– Isolées	03	20
– Associées à :	08	53.33
• Opacité	06	
• Surcroit de densité	02	
• Désorganisation architecturale	01	
Surcroit de densité	04	26.66
– Isolé	02	
– Associé : aux microcalcifications	02	
Désorganisation architecturale	01	6.66

2. Echographie mammaire :

Réalisée chez toutes nos patientes, et a objectivé :

- ❖ Elle été normale chez une patiente.
- ❖ Une ectasie avec bourgeon endo-canalair chez une patiente.
- ❖ Des lésions tissulaires hypoéchogènes chez 14 patientes (87.5%) :
 - Les contours des lésions : étaient réguliers chez 09 patientes, et irréguliers chez 05 patientes, hétérogènes chez 05 patientes, et homogènes chez 07 patientes.
 - Le caractère atténuant était présent chez 03 patientes, absent chez 04 patientes, non précisé chez 07 patientes.
 - La taille moyenne était de 30mm avec des extrêmes de 7 à 110mm.

3. IRM mammaire :

L'IRM mammaire a été réalisée chez 02 patientes (12.5%) qui avaient un surcroit de densité à l'écho-mammographie, et chez qui l'IRM mammaire a objectivé un rehaussement sans masse au siège de la lésion.

4. Classification ACR :

Les lésions trouvées dans notre série ont été classées comme telles :

Tableau XVI : La répartition des cas selon la classification ACR.

Classification ACR	Nombre des cas	Pourcentage %
ACR 3	2	12.5
ACR 4	6	37.5
ACR 5	8	50

VI. BILAN D'EXTENSION :

La radiographie standard couplée à l'échographie hépatique ont été réalisées chez 14 patientes, et n'ont détecté aucune localisation secondaire.

Les 02 autres patientes n'ont pas bénéficié de bilan d'extension vu que la lésion était classée ACR3 sur l'écho-mammographie.

VII. HISTOLOGIE PRE-OPERATOIRE

1. Cytologie :

La cytologie n'a été demandée chez aucune de nos patientes dans notre formation. Cependant, elle a été demandée ailleurs chez une seule patiente et a montré des cellules carcinomateuses faisant évoquer un carcinome canalaire.

2. Prélèvements histologiques :

L'étude histologique pré-opératoire a été obtenue par microbiopsie au Tru-cut chez 10 patientes (62.5%) chez qui la tumeur était palpable, par biopsie échoguidée chez 05 patientes (31.25%), et par biopsie chirurgicale sans examen extemporané chez 02 patientes.

3. Données histologiques préopératoires :

L'histologie pré-opératoire a confirmé le diagnostic d'un carcinome in situ chez 05 patientes (35.7%).

L'histologie pré-opératoire a objectivé une tumeur phyllode chez une patiente, et des hyperplasies canalaire chez 05 patientes (35.7%) dont 02 simples et 03 atypiques, alors qu'elles étaient discordantes et non concluantes chez 03 patientes.

VIII. PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE

1. Repérage :

- 08 de nos patientes ont bénéficié de repérage (50%).
- Le repérage stéréotaxique a été réalisé chez 04 patientes pour des microcalcifications objectivées à l'écho-mammographie.
- Le repérage échographique a été réalisé chez 06 patientes, dont les lésions n'étaient pas palpables chez 03 patientes, ou renfermant des microcalcifications chez 03 patientes.
- 02 patientes ont bénéficié d'un repérage échographique et stéréotaxique.

2. Chirurgie locorégionale :

2.1 Chirurgie locale :

- 11 de nos patientes ont bénéficié d'abord d'une tumorectomie complétée secondairement par une mastectomie.
- 01 patiente a bénéficié d'une mastectomie controlatérale pour tumeur phyllode.
- 02 patientes ont bénéficié d'emblée d'une mastectomie, à cause de la petite taille de leurs seins avec un diagnostic au préalable de carcinome in situ.
- 03 patientes ont bénéficié uniquement de tumorectomie, avec chez une seule un recours à une reprise du lit tumoral vu le doute sur une limite de résection.
- Une seule patiente a bénéficié d'une quadrantectomie, parce que sur l'IRM mammaire, elle avait un rehaussement segmentaire du quadrant en question, complétée secondairement d'une mastectomie.
- Une seule patiente a bénéficié d'une pyramedectomie vu que sur l'IRM mammaire, elle avait un rehaussement jonctionnel.
- **Au total**, 13 patientes (81.25%) ont bénéficié d'un traitement radical, alors que les 03 autres (18.75%) ont bénéficié d'un traitement conservateur.

Modalités chirurgicales définitives	Nombre de cas	Pourcentage %
Traitement conservateur :	03	18.75
Tumorectomie	02	
Pyramidectomie	01	
Traitement radical :	13	81.25
– Mastectomie d’emblée	02	
– Mastectomie secondairement	11	
Mastectomie sans curage	12	
Mastectomie avec curage	01	
Total	16	100

2.2 Chirurgie régionale axillaire :

- Une seule patiente a bénéficié d’un curage axillaire suite à l’apparition ultérieure, après la tumorectomie initiale, d’une adénopathie homolatérale, et cela par faute de moyen de ganglion sentinelle, revenu négatif (17N–/17N).
- Une seule patiente a bénéficié d’un prélèvement de quelques ganglions axillaires mobiles au niveau du prolongement axillaire découverts lors de la mastectomie, revenu négatif (6N–/6N).
- Le ganglion sentinelle n’est pratiqué chez aucun cas par faute de moyen.

2.3 Oncoplastie :

Les compte-rendu opératoires des patientes sélectionnées ne précisait pas ni les techniques ni les retouches oncoplastiques utilisées.

2.4 Complications post-opératoires :

- Dans notre série, les suites post-opératoires étaient simples.
- Aucune complication immédiate rapportée (hémorragie, infection, lymphocèle)
- Chez une seule patiente, ayant bénéficié d’une tumorectomie avec reprise du lit tumoral avec complément par radiothérapie, on a observé tardivement après 6 mois de la fin de traitement, une séquelle cutanée grade 3 de la classification SETC2008 des séquelles de traitement conservateur : avec désaxation de la PAM en externe et déformation modérée type fossette.



Figure 9 : aspect d'une fossette au niveau du QSE du sein droit avec désaxation de PAM suite à un traitement conservateur et radiothérapie.

3. Histologie finale :

- L'analyse anatomopathologique des pièces opératoires a mis en évidence un carcinome canalaire in situ pur, sans micro-invasion ni invasion tumorale.
- Aucun cas de carcinome lobulaire in situ n'a été identifié.

a. Grade:

Le grade de malignité le plus trouvé dans notre série était le haut grade (56.25%)

Tableau XVII : grades de CCIS observés dans notre série.

Grade du CCIS	Nombre de cas	Pourcentage %
Bas	3	18.75
Intermédiaire	4	25
Haut	9	56.25
Total	16	100

b. Architecture :

- Chez une seule patiente on a noté une architecture massive pure, alors que l'architecture cribriforme pure a été identifiée chez une seule patiente.
- Pour les autres patientes, toutes les combinaisons de formes architecturales ont été noté.

Tableau XVIII : architecture lésionnelle des CCIS.

Architecture	Nombre de cas	Pourcentage %
Massive	11	68.75
Cribriforme	13	81.25
Papillaire	4	25
Polymorphe	1	6.25

c. Comédonécrose :

Après la lecture des lames histologiques nous avons constaté que la présence de comédonécrose a été notée chez 9 patientes (56.25%).

d. Maladie de Paget :

La maladie de Paget était présente chez une seule patiente.

e. Etude immunohistochimique :

- Chez les 09 patientes prises en charge avant 2015, l'étude immunohistochimique des récepteurs hormonaux et de la prolifération n'était pas de recours courant dans le protocole de notre formation, et donc cette recherche n'a été réalisée que chez une seule patiente.
- Chez les 07 patientes prises en charge à partir de 2015, cette étude n'a été réalisée que chez une seule patiente (déjà suivie pour cancer du sein controlatéral et ayant déjà bénéficiée de Patey+chimiothérapie+ radiothérapie avec hormonothérapie encours), et chez qui on avait décidé une radiothérapie.
- L'étude des récepteurs hormonaux oestrogéniques et progestéroniques était positive à des taux variables.

Tableau XIX : étude des récepteurs hormonaux chez les patientes prises en charge à partir de 2015.

Récepteurs hormonaux	Nombre de cas
RO + :	6
<30%	1 (cas10)
≥30%	5
RO -	0
RP + :	5
<30%	1 (cas10)
≥30%	6
RP -	1

IX. TRAITEMENTS ADJUVANTS

1. Radiothérapie :

- La radiothérapie adjuvante a été indiquée chez 02 patientes (12.5%).
- Le protocole suivi chez nos patientes était une radiothérapie externe d'une dose totale de 42 Gy à raison de 2.8 Gy par séance durant 15 séances, avec boost sur le lit tumoral de 2.8 Gy par séance pendant 4 séances, et sans boost.
- Aucune complication précoce n'a été rapportée chez les patientes.
- Un seul cas de séquelle grade 3 de traitement conservateur a été vu tardivement après 6 mois de traitement.

2. Hormonothérapie :

- 06 patientes parmi les 07 prises en charge à partir de 2015 ont bénéficié d'une hormonothérapie.
- Pour une seule patiente, la décision était de compléter par une radiothérapie, vu qu'elle était en fin d'hormonothérapie pour son cancer du sein controlatéral.
- L'hormonothérapie utilisée était de type bloqueur des récepteurs oestrogéniques (Tamoxifène).
- La dose utilisée de Tamoxifène était de 20 mg/j.
- La tolérance était bonne chez toutes les patientes.
- Lors du suivi de l'hormonothérapie, les patientes bénéficiaient d'échographie pelvienne annuelle (même non symptomatiques).

X. SURVEILLANCE

1. Moyens :

a. Surveillance carcinologique :

- Examen clinique : de la paroi (après mastectomie), du sein traité (après traitement conservateur), du sein controlatéral et des aires ganglionnaires homo et controlatéraux.
- Echo-mammographie : en fonction de chaque patiente.
- La surveillance chez une seule patiente, suivie pour syndrome de Lynch, était basée sur l'IRM mammaire annuelle.

b. Surveillance liée au effets secondaires des thérapeutiques :

- Examen clinique somatique et général.
- Echographie pelvienne : annuelle pour les patientes sous hormonothérapie même asymptomatiques.

2. Résultats :

a. Recul :

- Le recul moyen de surveillance dans notre série est de 60 mois.

b. Complications post-chirurgicales :

- On n'a répertorié qu'un cas d'une déformation du sein traité après fin de radiothérapie.

c. Récidive :

- Aucun cas de récurrence n'a été répertorié dans notre série.

d. Décès :

- Aucun décès n'est survenu pendant la période du traitement et de surveillance.

Discussion

I. ANATOMIE PATHOLOGIQUE [5,6]

La dernière classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) dans sa quatrième édition, publiée en 2012 (Annexe 2), définit les différents types histologiques du cancer du sein. Seuls les types les plus fréquents seront abordés dans ce chapitre.

1. Tumeurs malignes épithéliales

1.1 Carcinomes non infiltrants

a) Carcinome canalaire in situ (CCIS)

L'OMS définit le CCIS comme une lésion intracanaulaire caractérisée par une prolifération cellulaire accrue, des atypies cellulaires légères à marquées avec une tendance inhérente mais non obligatoire vers un carcinome mammaire infiltrant.

La classification des CCIS est actuellement principalement basée sur le grade nucléaire, la présence de nécrose, et le type architectural.

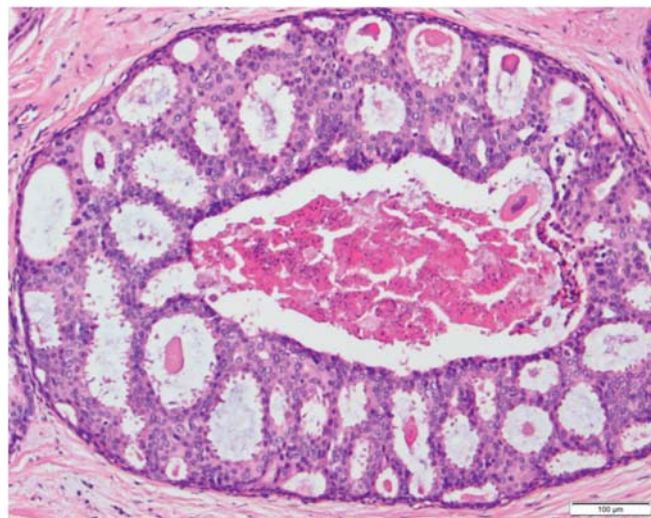


Figure 10. Carcinome canalaire in situ, de grade intermédiaire, d'architecture cribriforme avec nécrose. [5]

b) Carcinome lobulaire in situ (CLIS)

Il se définit comme un carcinome intéressant les canalicules intra-lobulaires sans envahissement de la membrane basale. Il représente environ 2,5% des cancers et se caractérise par son caractère multicentrique et sa tendance à la bilatéralisation.

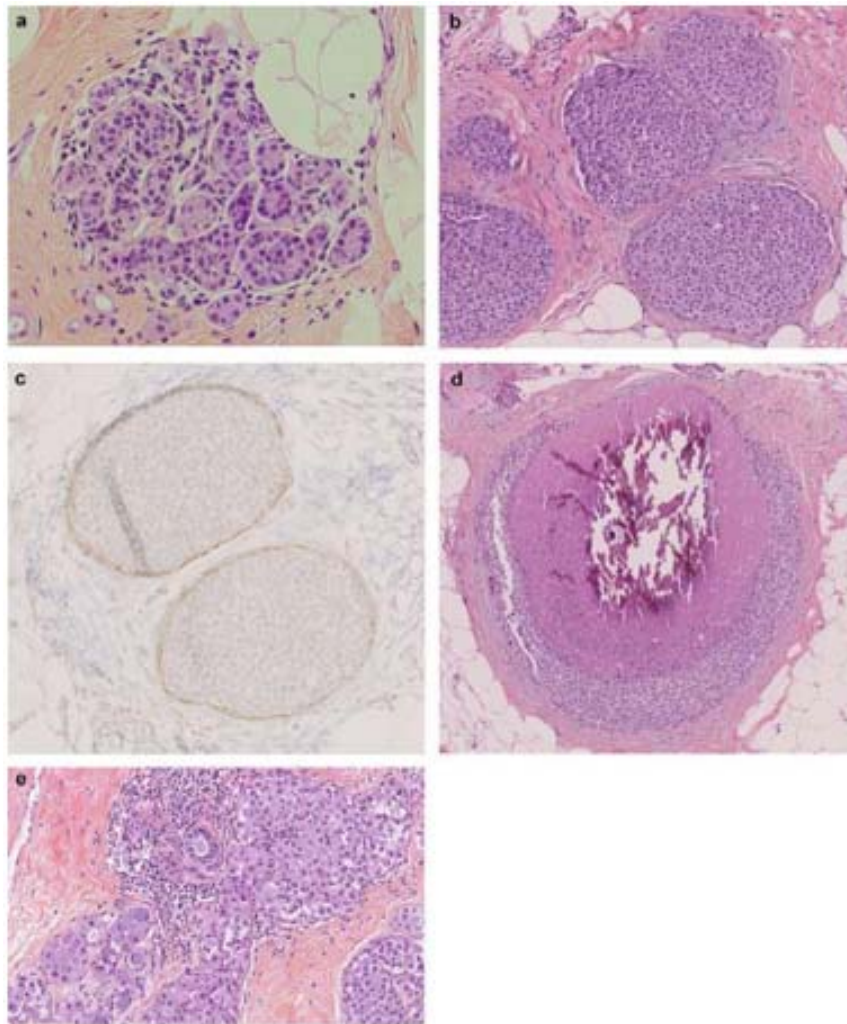


Figure 11. Aspects histologiques de la néoplasie lobulaire. a) hyperplasie lobulaire atypique: acini partiellement comblés, non distendus, par une prolifération de cellules monomorphes b) carcinome lobulaire in situ classique: acini totalement comblés et très distendus par une prolifération de cellules monomorphes c) carcinome lobulaire in situ: négativité de la E-cadhérine en IHC d) carcinome lobulaire in situ avec nécrose: prolifération centrée par un foyer de nécrose avec calcification e) carcinome lobulaire in situ pléomorphe: acini comblés par des cellules présentant des atypies nucléaires marquées. [7]

1.2 Carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique

Il s'agit de la forme la plus fréquente des cancers du sein représentant environ 80 % des carcinomes mammaires infiltrants. Les termes "de type non spécifique" ou "sans autre indication" correspondent au fait que ces tumeurs ne présentent pas de caractéristiques morphologiques suffisantes pour les classer dans une autre catégorie, comme le carcinome lobulaire ou tubulaire.

Macroscopie : aspect très variable selon la taille de la tumeur. Il s'agit souvent d'une tumeur à contours étoilés, irréguliers. Les contours sont mal définis, avec une consistance ferme à dure et une couleur blanc-grisâtre à la coupe. (Figure 12)



Figure 12. Aspect macroscopique : carcinome canalaire infiltrant de type NOS. [5]

Histologie : les aspects sont très variés en fonction du degré de différenciation, la capacité des cellules tumorales à former des tubes, glandes, travées, ou massifs. La taille des cellules, les atypies nucléaires (taille et contours des noyaux), degré d'anisocaryose (nucléole), confèrent également un aspect morphologique différent à chaque tumeur.

La densité en structures tumorales dépend du stroma plus ou moins abondant. De même les mitoses sont plus ou moins nombreuses. La présence d'une composante intracanaulaire parfois très développée modifie également l'aspect de la tumeur, son pronostic et les possibilités de prise en charge thérapeutique.

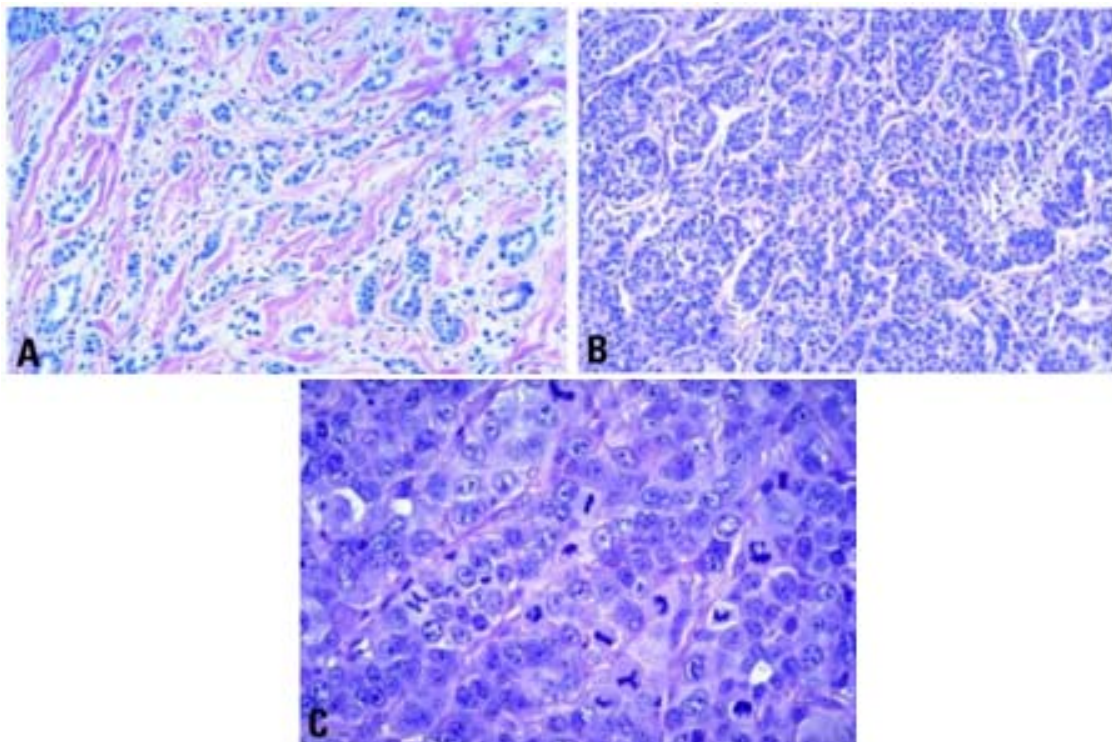


Figure 13. A) CCI grade I, B) CCI grade II, C) CCI grade III. [5]

Pronostic : le degré de différenciation, d'anisocaryose et le comptage des mitoses interviennent dans l'établissement du grading SBR modifié de Elston et Ellis.

1.3 Carcinome lobulaire infiltrant

C'est un carcinome invasif représentant 5 à 15 % des cancers. Il peut se traduire par une masse palpable plus ou moins bien définie, associée à une opacité mammographique ou à une surdensité palpable.

Macroscopie : il s'agit en général d'une lésion irrégulière et mal définie.

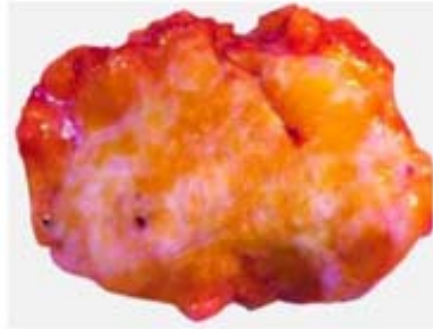
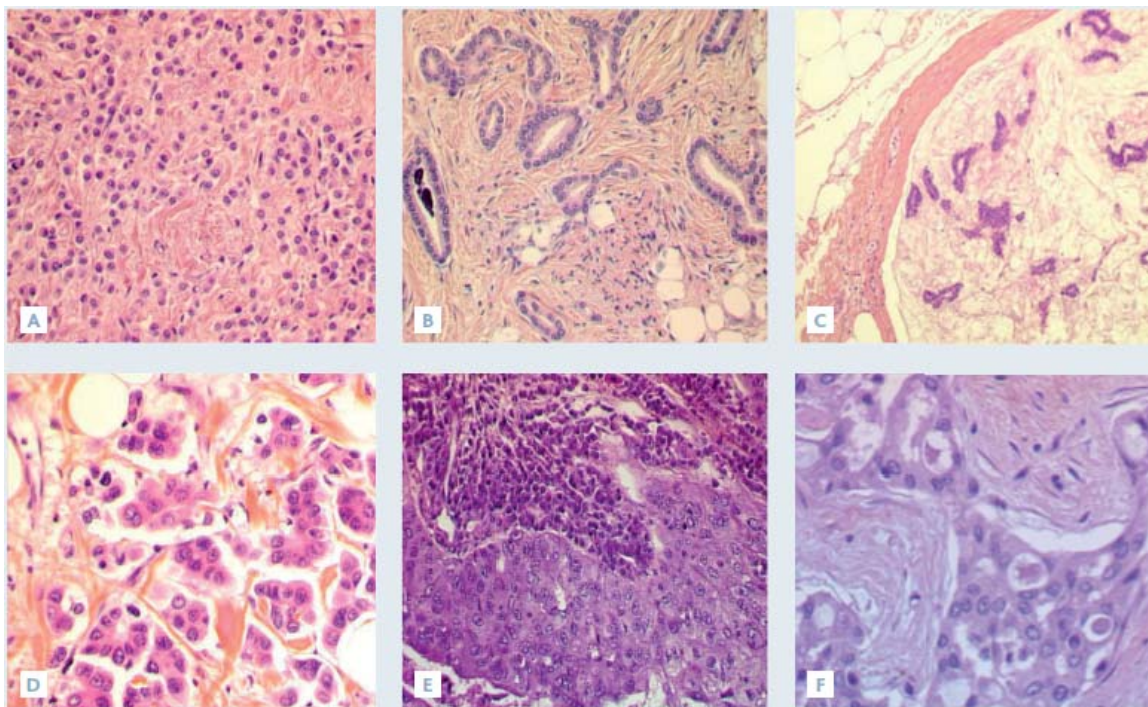


Figure 14. Aspect macroscopique : carcinome lobulaire infiltrant. [5]

Microscopie (Figure 15–A) : les cellules sont non cohésives, de petite taille, à noyau rond à chromatine fine, et à cytoplasme abondant. Ces cellules sont isolées ou organisées en « fils indiennes », dans un stroma fibreux. Les mitoses sont rares.



A. Carcinome lobulaire infiltrant. **B.** Carcinome tubuleux. **C.** Carcinome mucineux. **D.** Carcinome infiltrant de type micropapillaire. **E.** Carcinome avec aspects médullaires. **F.** Carcinome sécrétant (juvénile).

Figure 15. Carcinomes mammaires de type rare. [8]

1.4 Carcinome tubuleux

C'est une entité rare qui représente moins de 2 % des cancers du sein. Il se caractérise par un pronostic favorable. Il est composé de structures tubulaires bien différenciées, tapissées par une seule couche de cellules épithéliales. (Figure 15-B)

1.5 Carcinome médullaire

Le carcinome médullaire représente de 1 à 7 % des cancers du sein. C'est un carcinome bien circonscrit composé de cellules peu différenciées disposées en nappes, sans aucune structure glandulaire, un stroma peu abondant et un important infiltrat lymphoplasmocytaire. (Figure 15-E)

1.6 Carcinome mucineux

Le carcinome colloïde du sein appelé aussi mucineux ou gélatineux est défini comme un carcinome contenant de larges quantités de mucus extracellulaire dans lesquelles sont disposées des amas de cellules carcinomateuses. Il existe deux formes histologiques : pur et impur ou mixte selon la présence ou non de carcinome intracanaulaire associé. (Figure 15-C)

1.7 Maladie de Paget du mamelon

La maladie de Paget du mamelon est une affection rare qui accompagne 1 à 4 % des cancers du sein. Elle correspond à l'infiltration de l'épiderme du mamelon par des cellules de type adénocarcinome. Cliniquement, elle se traduit par des éruptions eczématiformes au niveau du mamelon et de l'aréole. L'association d'une maladie de Paget à un cancer du sein homolatéral est retrouvée dans 82 à 100 % des cas. La maladie de Paget du mamelon sans carcinome sous-jacent est rare. [9]



Figure 16. Lésion érythémateuse ulcérée, avec maladie de Paget du mamelon. [10]

2. Tumeurs malignes non épithéliales

2.1 Tumeurs phyllodes :

Leur architecture est celle d'un fibroadénome dont le contingent conjonctif prolifère.

On en distingue 3 catégories : bénigne, de malignité intermédiaire et maligne.

2.2 Sarcomes

Se développent à partir du tissu conjonctif. L'angiosarcome est le type plus fréquent, il est de pronostic sombre.

II. EPIDÉMIOLOGIE

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme dans le monde et son incidence ne cesse d'augmenter. Au Maroc, il est également classé au premier rang par rapport à l'ensemble des cancers chez la femme, tout âge confondu. [6,11-14]

1. Incidence :

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes représentant 40,5% du total des cas de cancer chez la femme avec un taux d'incidence de 57,5 pour 100 000 habitants par an. Seulement 1,5% des cas de cancer du sein ont été diagnostiqués chez les hommes. Dans l'ensemble, le taux d'incidence augmente avec 78,2%. Le taux d'incidence à Rabat selon le registre des cancers à Rabat, est proche de celui des pays d'Afrique du Nord, comme dans de nombreuses autres régions du monde, mais il reste inférieur aux taux observés dans les pays occidentaux. [12]

Aux États-Unis, plus de 63 000 femmes reçoivent un diagnostic de cancer du sein in situ chaque année, ce qui représente environ 20 % de tous les diagnostics incidents de cancer du sein. [15]

Le cancer du sein représente 1 sur 4 des cancers féminins. C'est un cancer rare avant 25 ans, et qui a une fréquence maximale entre 50 et 75 ans. On peut admettre qu'une femme sur 10 est menacée d'avoir un cancer du sein au cours de sa vie.

Depuis l'avènement du dépistage mammographique organisé ces 20 dernières années, le taux de CIS diagnostiqué ne cesse d'augmenter passant de 5 à 25 %.

Une étude sur 23 810 cas de CCIS aux Etats-Unis a montré une augmentation de l'incidence de 2,4 cas pour 100 000 en 1981, à 27,7 pour 100 000 en 2001. [16]

On compte environ 42 000 nouveaux cas de cancer du sein en France en 2010, dont 12 à 15% de CCIS, soit entre 5040 et 6300 cas par an. [17]

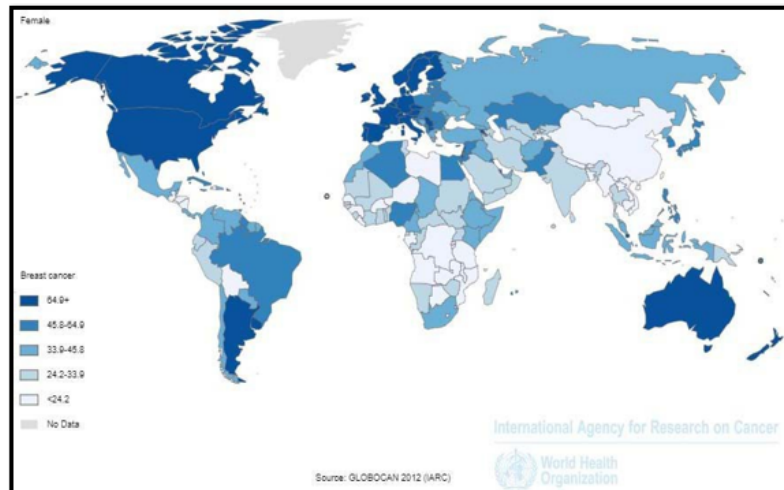


Figure 17. Incidence du cancer du sein dans les cinq continents en 2012. [18]

Au Maroc, il n'existe pas encore de registre national, on dispose seulement de deux registres régionaux, celui de Casablanca et de Rabat, et donc nous n'avons pas de chiffres officiels concernant l'incidence nationale du CIS.

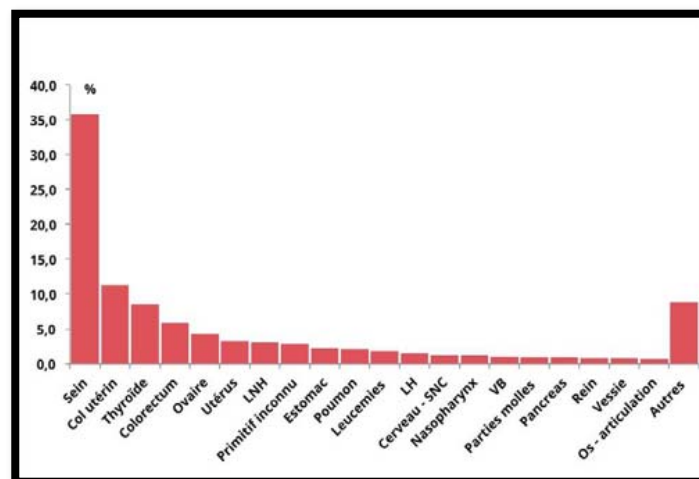


Figure 18. Localisations les plus fréquentes chez le sexe féminin, registre des cancers du grand Casablanca 2008 – 2012. [11]

2. Facteurs de risque :

Il semble que l'augmentation de l'incidence soit due à plusieurs facteurs :

L'augmentation globale de la population, l'allongement de la durée de vie, l'organisation d'un dépistage individuel et de masse ainsi qu'une meilleure information des femmes.

La majorité des cancers du sein sont dits sporadiques car ils surviennent sans aucun risque apparent. Les mécanismes des étapes initiales de la cancérogenèse étant encore très mal connus. Cependant il existe des facteurs de risque identifiés, dont certains peuvent faire l'objet d'une prévention.

a) Age :

Même si le cancer du sein peut survenir à n'importe quel âge, son risque d'apparition augmente avec l'âge. Il double approximativement tous les 10 ans jusqu'à la ménopause. Au-delà, il continue d'augmenter mais avec une amplitude moindre. [19,20].

La figure 24 représente le taux d'incidence selon l'âge dans plusieurs pays : le risque de cancer du sein varie de 1 à 3 cas pour 1 000 femmes avant 35 ans, jusqu'à 20 à 140 cas pour 1000 femmes avant 75 ans.

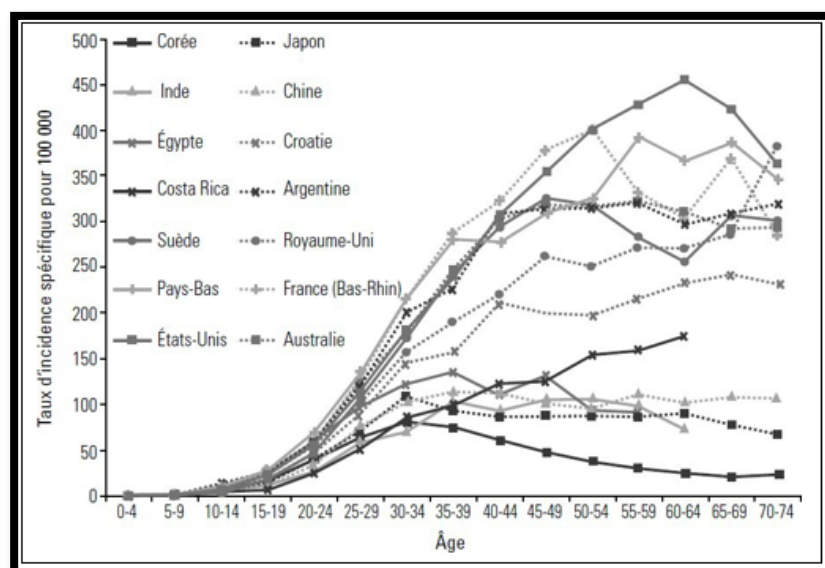


Figure 19. Incidence du cancer du sein selon l'âge dans différents pays (1998- 2002). [21]

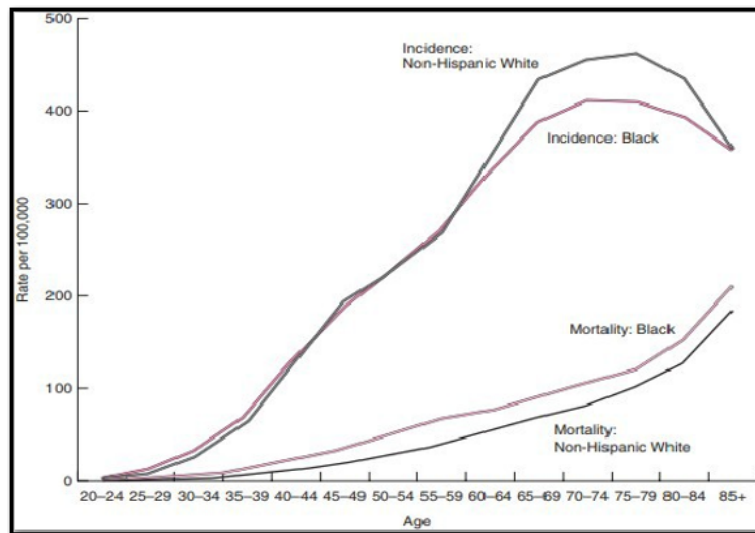


Figure 20. Taux d'incidence et de mortalité liés au cancer du sein chez les femmes selon l'âge, États-Unis, [2008–2012]. [22]

L'incidence du cancer du sein chez les femmes augmente de manière continue avec l'âge. Un pic a été enregistré dans la tranche d'âge 55–59 ans atteignant 197,3 pour 100 000 femmes. (Figure 20)

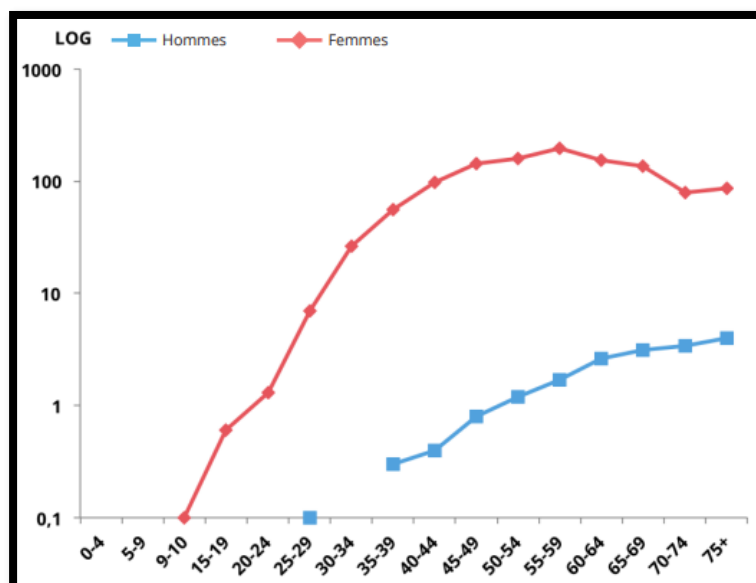


Figure 21. Taux spécifiques de l'incidence du cancer du sein par sexe et âge, registre des cancers du grand Casablanca [2008 – 2012]. [11]

b) Facteurs hormonaux :

- Une exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale endogène liée à une puberté précoce ou une ménopause tardive.
- L'apparition précoce des menstruations régulières correspond à une durée d'exposition plus longue aux œstrogènes. Après la puberté, les niveaux d'œstrogène dans le corps sont plus élevés et

le restent pendant toute la durée de la période d'activité génitale de la femme. [23]

- La nulliparité ou une grossesse tardive après 40 ans augmentent le risque de cancer du sein de même qu'un indice de masse corporelle plus élevé après la ménopause.
- L'utilisation de contraceptifs contenant des hormones exogènes (œstrogènes et progestérone) est associée à un risque accru de cancer du sein.
- Le traitement hormonal substitutif pris pendant 5 ans entraîne une augmentation des cas de cancer du sein de 8/100.000 par an. Ce risque se normalise cinq ans après l'arrêt du traitement. [1,24]
- L'obésité et les niveaux élevés d'œstrogènes sont des facteurs de risque étroitement liés à l'âge du diagnostic du cancer du sein. [20]

c) Facteurs génétiques :

Les facteurs génétiques interviennent dans 10 % des cancers du sein : le risque est plus important d'avoir un cancer du sein s'il existe un antécédent chez deux parents au premier degré atteint avant 50 ans. Les cancers du sein dits héréditaires, surviennent chez des patientes présentant dès la naissance, une mutation au niveau de la lignée germinale selon un mode de transmission autosomique dominant. Ils sont principalement liés aux gènes BRCA1 et BRCA2 (Breast cancer gene 1 et Breast cancer gene 2), ou PALB2 identifié plus récemment.

BRCA1 et BRCA2 sont deux gènes oncosuppresseurs qui jouent un rôle dans les processus de réparation de l'ADN, le contrôle de la transcription, la régulation du cycle cellulaire et le remodelage de la chromatine. Leur implication dans la voie de réparation par recombinaison homologue est majeure. En 2017, l'Institut national du cancer (INCa) a publié des recommandations professionnelles sur les stratégies de réduction du risque et de détection précoce des cancers du sein et de l'ovaire chez les femmes porteuses d'une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 [25]. En cas de mutation des gènes BRCA1 ou 2, ce risque atteint 80% chez les femmes à l'âge de 70 ans. [1,24,26]

d) Facteurs histologiques :

Des lésions bénignes ou malignes du sein peuvent selon les formes histologiques s'accompagner d'un risque accru de développer un cancer du sein. Les antécédents personnels de cancer peuvent aussi représenter un risque. Le risque relatif (RR) maximum est représenté par un antécédent personnel de cancer du sein (RR 7 à 12). Un antécédent de mastopathies de type hyperplasie canalaire atypique représente un RR de 2 à 4. [27]

Cette hyperplasie correspond à la prolifération de cellules uniformes aux limites cytoplasmiques nettes et aux noyaux légèrement augmentés de taille. Ces cellules sont régulièrement espacées, et de forme arrondie ou ovale. Il s'agit en fait de caractéristiques cytologiques communes aux carcinomes canaux in situ de bas grade.

On peut schématiquement diviser l'HCA en 2 catégories : [30]

- La première catégorie : où les critères cytologiques sont présents, mais les critères architecturaux sont qualitativement insuffisants pour pouvoir porter un diagnostic de CCIS.

- La deuxième catégorie : où les critères cytologiques et architecturaux de CCIS sont simultanément présents mais sont quantitativement insuffisants pour pouvoir porter ce diagnostic.

e) Grossesse et allaitement :

Les données épidémiologiques indiquent que le risque de cancer du sein augmente avec la nulliparité et l'âge tardif de la première grossesse [28,29]. Les nullipares ont un risque relatif (RR) multiplié par deux par rapport à celles qui ont eu leur première grossesse avant 20 ans. Ce risque augmente progressivement en fonction de l'âge à la première grossesse : il est de 2,4 si celle-ci survient après 35 ans. Après la première grossesse à terme, l'âge des autres grossesses a peu d'influence. Cependant, certaines publications ont montré une augmentation transitoire des cancers du sein au cours des quelques années qui suivent une grossesse. [30,31]

L'allaitement semble avoir un effet protecteur contre la survenue du cancer du sein. [1,24,32]

f) Facteurs nutritionnels :

Un régime riche en graisses (aromatisation), en protéines animales, une consommation importante d'alcool ainsi qu'une alimentation trop sucrée favorise une insulino-résistance et perturbe l'équilibre hormonal et donc entraînent un risque plus élevé de cancer du sein. [1,24]

Dans notre étude, la prise de contraception orale, la nulliparité et les antécédents familiaux de pathologies mammaires représentent les facteurs de risques les plus retrouvés.

g) Mode de vie : [33,34]

❖ Travail de la nuit :

Plusieurs méta-analyses montrent une augmentation significative de l'incidence du cancer du sein chez les femmes travaillant la nuit avec un risque relatif (RR) allant de 1,09 à 1,48.

Tableau XX : Méta-analyses évaluant le risque de cancer du sein chez les femmes ayant un travail de nuit et/ou posté.

Auteurs, année [référence]	Nombre d'études	Durée de suivi	Nombre de femmes	Risque relatif de cancer du sein
Megdal et al. 2005 [34]	13	1960 à 2005	261 582	1,48 ; IC95 % : 1,36-1,61
Jia et al. 2013 [35]	13	1980 à 2012	296 675	1,20; IC95 % : 1,08-1,33
Wang et al. 2013 [36]	10	1971 à 2013	277 675	1,19 ; IC95 % : 1,05-1,35
Kamdar et al. 2013 [37]	15	Jusqu'en 2012	1.422 189	1,21 ; IC95 % : 1,00-1,47 p = 0,056
Ijaz et al. 2013 [38]	16	Jusqu'en 2012	1.444 881	1,09 ; IC95 % : 1,02-1,20 (cas-témoins) 1,01; IC95 % : 0,97-1,05(cohortes)
He et al. 2014[39]	28	Jusqu'en 2014	1.728 237	1,19 ; IC95 % : 1,08-1,32

❖ Rôle de la mélatonine :

La perturbation du rythme circadien, étroitement intriquée à la sécrétion de mélatonine apparaît comme un élément clé pouvant expliquer l'association entre travail de nuit/posté et cancer du sein.

De nombreux auteurs se sont en effet intéressés aux différentes fonctions de la mélatonine et plus particulièrement à son implication dans le cancer du sein. [40,41]

❖ Rôle de la vitamine D :

La carence en vitamine D semble également être impliquée chez les travailleurs de nuit. En effet, il a été montré que la carence en vitamine D ou une faible concentration sérique de 25-hydroxy-vitamine D (25-OH-D) constituait un facteur de risque de cancer du sein. [42-44]

Le travail de nuit entraîne une diminution de l'exposition au soleil qui est la principale source de vitamine D. Certaines études ont d'ailleurs montré que la concentration en 25-OH-D était significativement plus faible chez les femmes travaillant la nuit. [45]

❖ Sédentarité

L'absence d'activité physique régulière, de l'ordre de 30 minutes par jour environ, pourtant recommandée par tous les experts, représente un facteur de risque.

Nombreuses études indiquent que les personnes physiquement actives ont un risque diminué d'incidence et de mortalité par cancer, quelle que soit sa localisation. Les données les plus probantes concernent le cancer du sein et du colon.

Tableau XXI : Facteurs de risque de cancer du sein établis. [46]

Risque élevé RR > 4	Risque modéré 2 < RR ≤ 4	Risque faible 1,1 < RR ≤ 2
-Mastopathies prolifératives avec cellules atypiques et ATCD familiaux de cancer du sein -ATCD personnel de carcinome lobulaire in situ (CLIS) -ATCD personnel de cancer du sein -ATCD familiaux de cancer du sein précoce : 2 apparentés au 1^{er} degré atteints de CS avant 40 ans -Prédisposition héréditaire (gènes majeurs : BRCA1, BRCA2, p53, PTEN)	-Densité nodulaire à la mammographie -Mastopathie proliférative avec cellules atypiques -Irradiation thoracique (hautes doses) -ATCD familiaux de cancer du sein (un apparenté au 1^{er} degré atteint avant 50 ans)	-Puberté précoce -Ménopause tardive -Nulliparité -Première grossesse tardive -Absence d'allaitement -Obésité post-ménopausique -Traitement hormonal substitutif -Oestroprogestatifs -Mastopathies prolifératives sans atypie -Alcool -Niveau socio-économique élevé -ATCD familiaux de cancer du sein après 50 ans chez un apparenté au 1^{er} degré ou quel que soit l'âge chez un apparenté au 2^e degré -Polymorphismes gènes mineurs

III. PHYSIOPATHOLOGIE

1. Mécanisme de l'oncogenèse :

La connaissance de l'histoire naturelle du cancer du sein à deux implications. D'une part, elle permet de comprendre le rôle du dépistage dans le contrôle de la maladie. D'autre part, elle permet de justifier certaines attitudes thérapeutiques adoptées pour le cancer du sein, en particulier le traitement conservateur.

En général, l'histoire naturelle d'un type de cancer a pour but de reconstituer son évolution depuis sa naissance jusqu'à son émergence clinique, puis celle de ses métastases.

L'élément clé de cette longue histoire est la dissémination métastatique à distance. En effet avant qu'elle ne survienne, le cancer est une maladie locorégionale curable par un traitement local (chirurgie et/ou radiothérapie). Pour le cancer du sein, qui est presque toujours un carcinome, la survenue de l'invasion de la membrane basale constitue un événement essentiel qui marque l'évolution de la maladie.

Le cancer est associé à une croissance anormale des cellules, qui présentent une dérégulation des processus de prolifération et de mort cellulaire.

Ces cellules peuvent acquérir de nouvelles capacités, telle la propriété d'envahir les tissus adjacents et de former des métastases à d'autres tissus ou organes, pouvant ainsi entraîner la morbidité et la mort de l'hôte. [47,48]

Les changements observés au niveau de ces cellules sont ultimement le résultat d'une expression anormale de gènes.

Ces changements sont des altérations génétiques qui ont deux conséquences bien différentes :

- ❖ Augmentation de l'activité des oncogènes.

- ❖ Inactivation d'autres gènes dont l'activité physiologique s'oppose à la transformation de tumeurs : gènes suppresseurs de tumeurs. [49]

Au niveau de la cellule tumorale, les oncogènes ont une action dominante : l'activation d'un seul allèle est généralement suffisante à sa contribution au phénotype tumoral. A l'inverse, les gènes suppresseurs de tumeurs sont récessifs : l'inactivation des deux allèles est nécessaire. [50]

En outre, la majorité de ces altérations aboutissent à des mutations et remaniement de l'ADN, qui sont acquis et transmis lors de la division cellulaire, on parle de mutations somatiques, contrairement à celles présentes dès la conception : mutations constitutionnelles, ou encore germinales.

Ces dernières expliquent les prédispositions génétiques aux cancers. De plus, ces mutations germinales touchent le plus souvent des gènes suppresseurs de tumeurs, et parfois certains oncogènes. [50]

Les études d'épidémiologie ont permis d'estimer que 5 à 10% des cas de cancer du sein sont liés à la présence d'un facteur génétique selon un mode de transmission autosomique dominant, et associé à un risque cumulé de cancer du sein de 67% à l'âge de 70 ans, soit un risque multiplié par 10 par rapport à celui de la population générale. [51]

- ❖ Critères de passage de lésions précancéreuses à l'invasion :

Une lésion précancéreuse est une lésion qui, laissée en place, peut se transformer en carcinome invasif en lieu et place de la lésion initiale. Bien que non obligatoire, certains carcinomes mammaires invasifs se développent à partir de différentes étapes ou lésions prénéoplasiques définies comme les hyperplasies atypiques et les carcinomes in situ.

Les hyperplasies atypiques sont définies [52] comme des lésions proliférantes canalaire ou lobulaires évoquant un carcinome in situ de bas grade mais qui n'ont pas tous les critères architecturaux et cytologiques [53] : hyperplasie atypique canalaire ou lobulaire.

Ce sont essentiellement ces deux types de lésions qui ont été étudiés en épidémiologie.

Il existe toutefois d'autres lésions non carcinomateuses en pathologie mammaire qui sont qualifiées d'atypies, en particulier l'adénose en métaplasie canalaire atypique, encore dénommée atypie épithéliale plane. En 1998, une revue de littérature des différentes publications a permis de définir un tableau consensuel des différentes lésions bénignes et atypiques et du facteur de risque qui leur a été attribué, classé en trois niveaux : pas d'augmentation du risque, risque faible ($\times 1,5$ à 2) et risque modéré ($\times 4$ à 5) [54]. Les lésions à risque modéré sont représentées par les hyperplasies canalaire atypiques (HCA) et l'hyperplasie lobulaire atypique (HLA).

Ces lésions sont de diagnostic difficile, ce qui a motivé certains pathologistes à proposer une nouvelle terminologie, parallèle à celle utilisée pour d'autres organes (col, prostate), à type de néoplasie intra épithéliale, classification validée par la parution du fascicule de l'OMS 2003. [55] Cette classification subdivise les proliférations canalaire en 5 catégories :

- Atypies épithéliales planes.
- Hyperplasie canalaire atypique.
- CCIS de bas grade.
- CCIS de grade intermédiaire.
- CCIS de haut grade

Le modèle classique de progression tumorale du cancer du sein est représenté par une transformation linéaire en plusieurs étapes correspondant à des séquences lésionnelles identifiées additionnelles : des altérations moléculaires de l'épithélium normal viennent se greffer pour donner naissance à la lésion d'HCA , la première étape précancéreuse , sur laquelle des altérations moléculaires successives vont donner naissance au CCIS, puis au carcinome invasif et métaplasique [56] avec un délai estimé de 14 à 18 ans entre HCA et CCIS , et de 10 ans entre CCIS et carcinome invasif. [57]

On ce qui concerne le CLIS et l'hyperplasie lobulaire atypique, ils sont regroupés sous le terme de néoplasie lobulaire, qui désigne l'ensemble des lésions formées par une prolifération in situ de cellules monomorphes, dyscohésives, au sein de l'unité terminale ductulo-lobulaire et pouvant diffuser sur un mode pagétoïde aux canaux galactophores de plus gros calibre. Ces cellules peuvent également coloniser d'autres lésions telles que foyers d'adénose, cicatrice radiaire, papillome. La dernière classification OMS 2019 [58] a retenu une séparation binaire entre l'hyperplasie lobulaire atypique et le carcinome lobulaire in situ de type classique.

La distinction entre hyperplasie lobulaire atypique et carcinome lobulaire in situ repose ainsi sur le degré d'infiltration des lobules. Dans l'ancienne édition de la classification OMS 2003 [59] était proposé le terme de «LIN» (lobular intraepithelial neoplasia) avec un système à 3 grades, intégrant dans un même continuum lésionnel l'hyperplasie lobulaire atypique et le carcinome lobulaire in situ de type classique (ou LIN3 de type1) et permettant de ne pas qualifier de carcinome des lésions qui ne nécessitent pas d'être traitées comme telles.

Par contre, les 2 classifications distinguent deux sous-types de carcinome lobulaire in situ : le carcinome lobulaire in situ de type pléomorphe (anciennement LIN3 de type 2, dans lequel les cellules présentent des atypies nucléaires de haut grade, comparables à celles observées dans le carcinome canalaire in situ de haut grade) et le carcinome lobulaire in situ avec nécrose (ou LIN3 de type 3, où existe de la nécrose au centre des structures atteintes, les atypies nucléaires pouvant être de bas grade ou de haut grade).

2. Evolution du CCIS en carcinome infiltrant :

On estime que 14 à 50% des lésions de CCIS progresseront en carcinome invasif si elles ne sont pas traitées. Cette transformation n'est pas obligatoire pour chaque patient.

Deux modèles de progression ont été décrits pour expliquer la transformation de CCIS en carcinome invasif [60,61] :

Premièrement, le modèle classique linéaire ou la progression se fait par étapes successives suite à une accumulation d'anomalies génétiques. Ce processus s'amorce par l'hyperplasie canalaire bénigne, passe par l'hyperplasie canalaire atypique ensuite le CCIS de bas grade pour arriver au grade intermédiaire qui mène au haut grade avant de se transformer en cancer invasif.

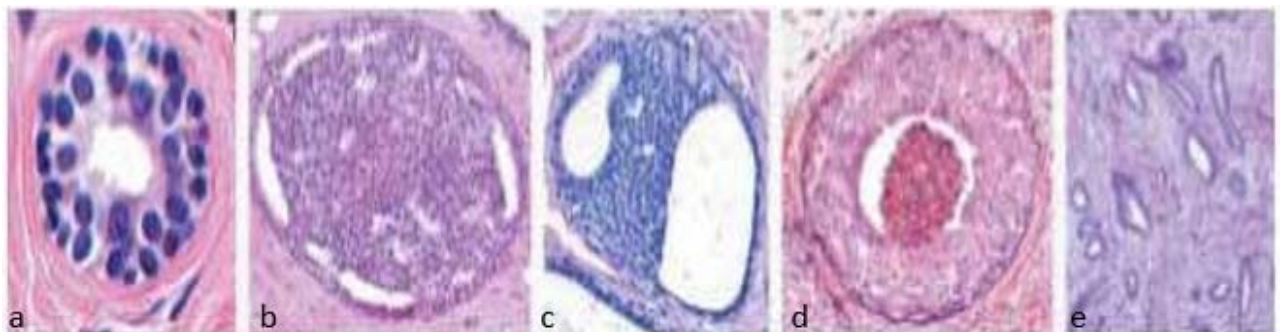


Figure 22. Coupes microscopiques : transformation tissulaire progressive en carcinome invasif. a) Coupe canalaire normale, b) Hyperplasie canalaire bénigne, c) Hyperplasie canalaire atypique d) CCIS e) Carcinome invasive. [62]

Deuxièmement, l'hypothèse que chaque CCIS (bas grade ou haut grade) serait le précurseur de son équivalent sur le mode invasif avec le même grade. En effet, plusieurs études ont identifié des différences dans l'expression de certains gènes entre le CCIS de bas grade et le CCIS de haut grade. En partant de cette hypothèse, on peut supposer que les composants in situ et invasifs d'une même tumeur présentent des similitudes en regard de leurs altérations génétiques. Ainsi, une lésion in situ de bas grade exprimant faiblement l'HER2 pourrait se transformer en carcinome invasif de bas grade, et un CCIS de haut grade présentant une accumulation d'altérations génomiques et surexprimant l'HER2 pourrait progresser en lésion invasive de haut grade. [62,63]

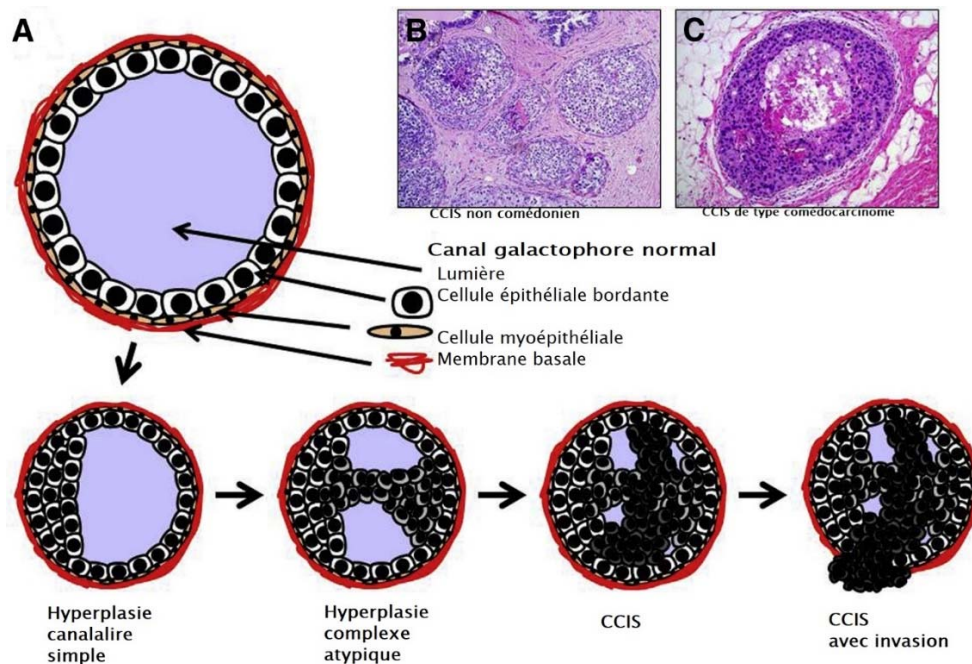


Figure 23. Etapes de carcinogénèse. [64]

3. Evolution du CLIS en carcinome infiltrant :

Cette entité a été décrite en 1941 par Foot et Stewart [65]. Le CLIS n'est pas décelable par examen clinique ou mammographie. Il est toujours de découverte fortuite sur une biopsie mammaire effectuée pour contrôle d'opacités ou de microcalcifications détectées par mammographie. Environ 1% des biopsies révèlent un CLIS chez des femmes entre 40 et 54 ans. [65]

La preuve a été faite de la fréquence de la multicentricité (70%) et de la bilatéralité (30%), de cette lésion. Un cancer infiltrant peut se développer dans l'un ou l'autre sein après diagnostic de néoplasie lobulaire dans 10 à 20 % des cas, dans un délai qui peut être très long et arrivant jusqu'à 20 ans.

Aucun facteur prédictif de transformation en carcinome infiltrant n'a encore fait réellement sa preuve. [5]

Le CLIS est considéré davantage comme un marqueur histologique de risque qu'un véritable précurseur de cancer lobulaire invasif. Le CLIS est un marqueur de risque du cancer du sein. Le RR est estimé entre 5,4 et 12,0 (10 fois) par rapport à une population comparable de femmes saines. [5]

IV. BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

A. Carcinome canalaire in situ :

1. Récepteurs hormonaux stéroïdiens :

■ Récepteurs aux estrogènes (RO) :

Les récepteurs oestrogéniques (RO) sont parmi les premiers marqueurs les plus étudiés. Dans le cancer invasif, l'expression de RO et le degré de l'expression des RO ont montré une valeur sans équivoque pour prédire la réponse au tamoxifène et aux inhibiteurs de l'aromatase. Dans le CCIS, le taux moyen de positivité des RO est de 68.7% et de nombreuses études ont montré que l'expression des RO est plus élevée dans les lésions bien différenciées, et dans les CCIS papillaires, solides et cribriforme. [66-68]

■ Récepteurs à la progestérone (RP) :

Dans le cancer invasif, l'expression du récepteur de progestérone (RP) a également une valeur pronostique et prédictive. Dans les CCIS, le taux moyen de positivité du RP est de 59.6% [69,70]. Comme pour les RO, les patientes avec un CCIS de haut grade sont moins susceptibles d'avoir des RP positifs [66-68,71]. Une étude a révélé que l'expression des RP était plus fréquente dans les CCIS cribriforme. [72]

■ Récepteurs aux androgènes (RA) :

Ils peuvent être co-exprimé avec RO et RP dans les tumeurs du sein. Le taux moyen de positivité des RA dans les CCIS est de 65.8%. Ces récepteurs n'ont pas d'impact sur la décision thérapeutique. [69]

2. Marqueurs de prolifération :

■ Ki 67 :

L'antigène nucléaire Ki67 est couramment utilisé pour évaluer le taux de prolifération des tumeurs cancéreuses du sein, ce qui représente un élément essentiel de la progression de la maladie. Les études ont rapporté une expression médiane de Ki 67 dans les CCIS de 10.9 à 15.5% [69]. Certaines études ont révélé une forte activité proliférante dans les CCIS de type comédocarcinome et dans les lésions de CCIS de haut grade [67,73]. Kerlikowske et al ont trouvé dans leur analyse univariée que l'expression élevée (>10 %) du Ki67 est associée au risque de récurrence dans les CCIS, mais non associée à une tumeur invasive subséquente. [70]

3. Récepteurs humains de facteur de croissance épidermique :

3.1 HER2 :

L'HER2 est l'un des marqueurs biologiques les plus étudiés dans les CCIS. Des études ont montré la valeur pronostique de HER2 dans le cancer invasif, mais son importance dans les CCIS n'a pas encore été élucidée. Le taux moyen de positivité de HER2 dans les CCIS est de 40,1 % [69,70,73,74]. La surexpression HER2 est plus fréquente dans le sous-type comédocarcinome que dans les autres sous-types de CCIS [75]. Quelques études ont montré que la surexpression de HER2 est inversement corrélée avec l'expression des RE et RP. [67,68,75]

Une étude a montré que la surexpression HER2 doit être corrélée avec l'activité proliférative [67], et peut être positivement et significativement corrélée avec le haut grade nucléaire.

3.2 HER1, HER3 et HER4 :

Peu d'études ont été menées pour étudier les taux d'expression de HER1, HER3, et HER4 dans les CCIS et la relation entre l'expression de ces marqueurs et le risque de récurrence locale. Le taux moyen de positivité de HER1 dans les CCIS est de 23,8 %, celle de HER3 est de 59 % et celle de HER4 est de 46 % [76]. Aucune corrélation significative n'a été observée entre l'expression de ces trois marqueurs biologiques et le grade des CCIS.

Dans notre formation, la recherche des récepteurs hormonaux se fait systématiquement en cas de CIS et cela depuis 2015, alors que la recherche des marqueurs de prolifération Ki67 et de l'Her2 n'est pas de pratique courante dans ce type de néoplasie.

Dans notre série, la recherche des récepteurs hormonaux (RE et RP) a été pratiquée de façon systématique chez toutes les patientes recrutées à partir de 2015.

4. Place de la biologie moléculaire dans la prédiction de progression des CCIS :

Dans l'histoire de la progression séquentielle des tumeurs du sein, des études de clonalité moléculaire ont établi que le carcinome canalaire in situ est le véritable précurseur du carcinome canalaire invasif. Par la suite, d'autres études ont confirmé que le CCIS est aussi hétérogène que le carcinome canalaire invasif, et que les mêmes grands sous-types moléculaires de tumeurs invasives (luminal A/B, HER2+ et basal-like) peuvent être observés dans les CCIS.

Cependant, aucune de ces études n'a pu identifier des marqueurs moléculaires qui puissent prédire quel CCIS a un risque plus élevé de progression vers l'invasion et par conséquent peut bénéficier d'une stratégie thérapeutique plus ciblée. À la différence du sous-groupe luminal où le tamoxifène a montré son bénéfice, les sous-groupes basal-like et HER2+ font toujours l'objet d'études exploratrices.

Ainsi, on pourrait supposer que l'intérêt de la biologie pour ces sous- types moléculaires de CCIS serait dans la définition de biomarqueurs complémentaires prédictifs du haut risque d'invasion.

Les récepteurs hormonaux sont plus exprimés dans le CCIS de bas grade que dans le CCIS de haut grade, contrairement à l'Her2 qui est plus exprimé dans le CCIS de haut grade que dans le CCIS de bas grade.

Le tableau résume l'expression des marqueurs en fonction du grade :

Tableau XXII : expression des marqueurs en fonction du grade de CCIS. [75]

IHC	CCIS bas grade	CCIS grade intermédiaire	CCIS haut grade
RE	94%	86%	42%
RP	72%	60%	22%
Her 2	3%	20%	72%

B. Carcinome lobulaire in situ : [77]

1. E-Cadhérine :

Rasbridge et ses collègues ont rapporté pour la première fois la perte d'expression de l'E-cadhérine dans les CLI en 1993. D'autres enquêteurs ont fait état de constatations semblables, ainsi que de la perte totale ou partielle de l'E-cadhérine dans le CLIS et l'HLA. L'E-cadhérine, membre de la famille des cadhérines, est une glycoprotéine d'adhésion cellulaire dépendante du calcium dans les cellules épithéliales. L'E-cadhérine est codée par le gène CDH1, situé sur le chromosome 16q22.1.

Berx et ses collègues, ont détecté des mutations de troncature dans le domaine extracellulaire de l'E-cadhérine, en combinaison avec une perte d'hétérozygotie du chromosome 16q22.1 contenant le gène CDH1 dans plus de 50% des CLI examinés. Les mêmes mutations tronquantes et la LOH de l'allèle de type sauvage ont également été identifiées dans le CLIS.

Par immunohistochimie, le parenchyme normal, le CCIS et la plupart des carcinomes canaux invasifs (CCI) présentent une coloration membranaire forte et continue pour l'E-cadhérine. Par contre, le CLI et le CLIS, sont

caractérisés par la perte ou l'expression aberrante de la protéine E-cadhérine (figure 24). La coloration immunohistochimique pour l'E-cadhérine est couramment utilisée pour distinguer les lésions lobulaires des lésions canalaire, et est particulièrement utile pour séparer les variantes CLIS des CCIS dans les cas à morphologie ambiguë (figure 26).

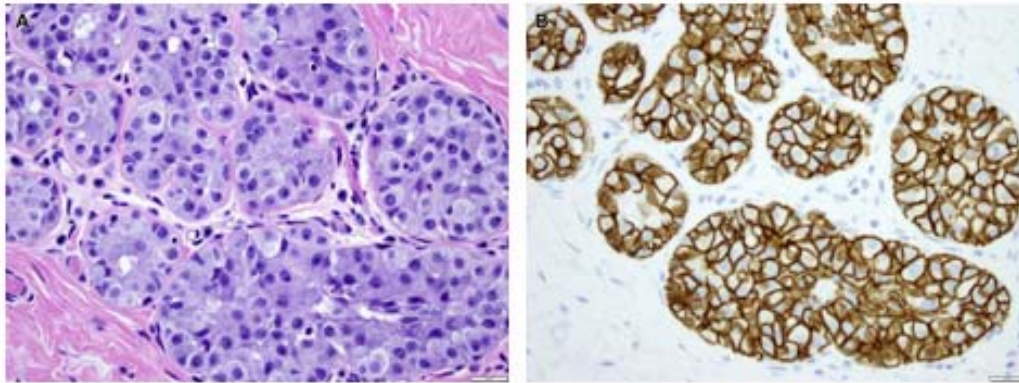


Figure 24. CCIS s'étendant jusqu'aux lobules. (A) Coloration HE (B) Tache immunohistochimique pour l'E-cadhérine. Forte coloration membranaire pour E-cadhérine, compatible avec le phénotype canalaire. Grossissement $\times 200$. [77]

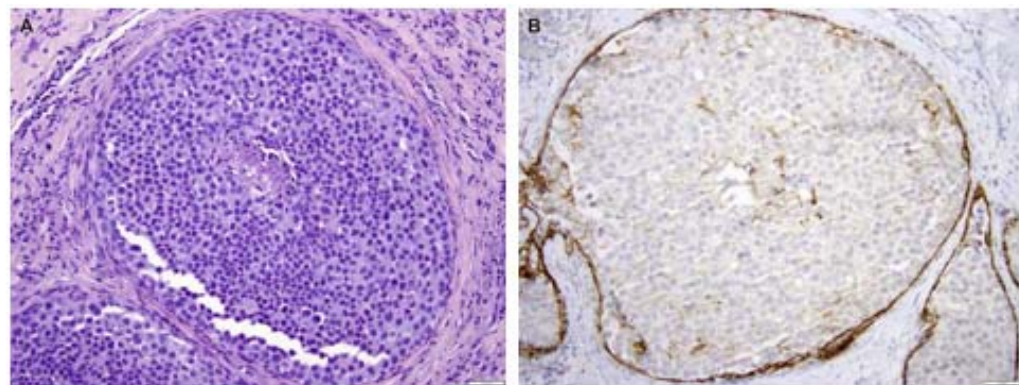


Figure 25. CLIS type pléomorphe avec nécrose centrale. A) Teinture HE. B) Tache en IHC pour l'E-cadhérine. Les cellules du LCIS sont négatives pour l'E-cadhérine. Grossissement $\times 200$. [77]

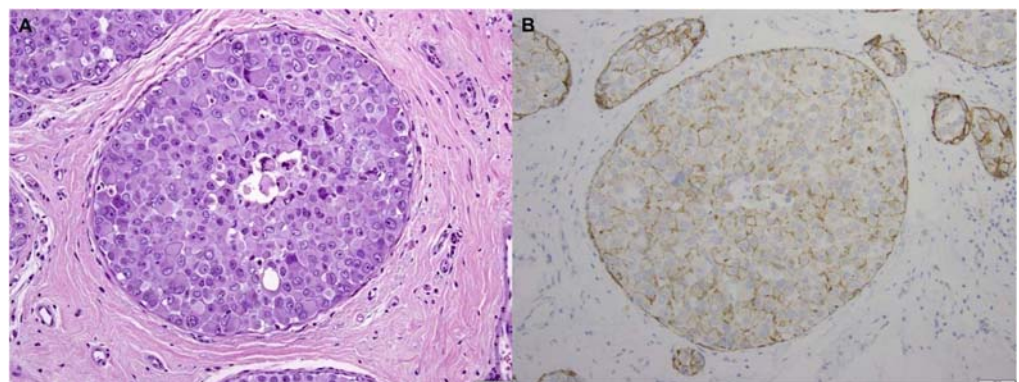


Figure 26. P-CLIS de type apocrine. (A) Coloration HE. (B) Tache immunohistochimique pour l'E-cadhérine. Les cellules sont dyscohésives, avec un cytoplasme granulaire éosinophile abondant, de gros noyaux et des nucléoles proéminents. Au lieu d'une perte totale de l'expression de l'E-cadhérine, les cellules composant le P-LCIS montrent dans ce cas une coloration membranaire focale incomplète, atténuée et granulaire de l'E-cadhérine. Grossissement $\times 200$. [77]

La plupart des cas de CLIS montrent une perte complète de la coloration à l'E- cadhérine, mais dans certains cas de CLIS, on observe une expression atténuée de l'E-cadhérine, les cellules dispersées présentant une coloration membranaire discontinue et faible en forme de points ou une coloration cytoplasmique irrégulière (Figure 26 B).

Les résultats de la coloration immunohistochimique doivent toujours être interprétés dans le contexte des résultats morphologiques. Des modèles de coloration de l'aberration E-cadhérine ont été documentés dans le carcinome mammaire invasif et dans le CLIS. En particulier, la découverte d'une E-cadhérine membranaire à intensité atténuée n'exclut pas le diagnostic de CLIS dans les cas de morphologie lobulaire classique, et est attribuée à la présence d'une protéine E- cadhérine dysfonctionnelle.

2. P120 – Caténine :

P120, un substrat de tyrosine kinase, interagit avec l'E-cadhérine et les caténines et est nécessaire pour l'adhésion des cellules à médiation cadhérinique. Les cadhérines sont à la fois nécessaires et suffisantes pour recruter le p120 dans la membrane cellulaire. Sarrio et ses collègues [78] ont signalé une localisation cytoplasmique de p120 à tous les stades de la néoplasie lobulaire, y compris l'HLA, la CLIS, le CLI et le cancer lobulaire métastatique. Le p120 est présent dans les cellules sans cadhérine fonctionnelle, à l'endroit du cytoplasme. Les enquêteurs ont analysé 326 biopsies du sein à l'aide de microéchantillons tissulaires, dont 219 CCI, 69 CLI, 29 HLA et 9 CLIS. Une coloration immunohistochimique pour p120 a montré une coloration cytoplasmique diffuse (90 % des HLA et 100 % des CLIS), tandis que dans le cancer canalaire il y a une coloration membranaire réduite mais sans distribution cytoplasmique pour p120.

Dabbs et ses collègues [79] ont évalué l'utilité diagnostique de p120 dans 64 CLI et 62 CCI. Ils ont trouvé la perte d'E-cadhérine et la coloration cytoplasmique intense de la p120 dans tous les cas de CCI. Le profil immunocolorant de l'E-cadhérine et du p120 est corrélé à l'histologie dans 100 % des cas.

Sur la base de ces résultats, les chercheurs ont conclu que la coloration cytoplasmique du p120 est un marqueur positif utile pour la néoplasie lobulaire.

3. Récepteur d'œstrogène – Récepteur de progestérone – HER2 :

Le CLIS classique est habituellement positif pour le récepteur d'œstrogène (RE) et/ou le récepteur de progestérone (RP) et négatif pour le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Des taches immunohistochimiques ont été effectuées dans un ensemble d'échantillons du CLIS provenant de patientes inscrites au protocole B-17 du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) et tous les cas testés étaient positifs pour le RE et le RP, et négatifs pour HER2. [80]

Dans P-CLIS, le RE est positif dans 72 à 100% des cas et le RP dans 50 à 100% des cas, et le HER2 est surexprimé dans 1% à 41% des cas. [81-84]

Dans une étude portant sur 31 cas de P-CLIS, dont 13 cas de P-CLIS avec la morphologie apocrine [83], l'expression des RE et RP a été détectée dans tous les P-CLIS non apocryniens, mais seulement dans 20 % des P-CLIS apocryniens.

La surexpression de HER2 a été identifiée dans 13 % de tous les P-CLIS, et était limitée aux P-CLIS apocrine.

V. DIAGNOSTIC

1. Diagnostic clinique :

Selon les recommandations de la HAS de Janvier 2010 [85], un diagnostic de cancer du sein peut être suspecté : « en dehors de toute expression clinique, dans le cadre d'un dépistage organisé ou individuel devant des éléments cliniques évocateurs, notamment la palpation d'un nodule mammaire, la présence d'un écoulement mamelonnaire, d'une rétraction cutanée ou la découverte d'une adénopathie axillaire. Un examen régulier des seins doit être réalisé au cours de la vie d'une femme même en absence de signes d'appel.

Le diagnostic clinique est rare puisque le CIS correspond à 3 à 5% des cancers diagnostiqués cliniquement.

Il se déroule en trois temps : l'inspection (asymétrie, taille, tuméfaction, modification cutanée, écoulement), la palpation des deux seins et la palpation des aires ganglionnaires. Il permet de caractériser une masse et de rechercher de l'atteinte ganglionnaire par la palpation de toutes les aires ganglionnaires qui drainent le sein (axillaires et sus-claviculaires).

2. Circonstances de découverte :

Les motifs de consultation sont résumés dans le tableau, selon leur fréquence retrouvée dans la littérature [93].

Tableau XXIII: répartition des motifs de consultation dans la littérature.

Motif de consultation	Pourcentage %
Tumeur	80 %
Douleur	1-15 %
Modifications cutanées et aréolo-mamelonnaires	5-7 %
Écoulement mamelonnaire	2-10 %
Hématome, ecchymose spontanée	<1 %
Adénopathies axillaires isolées	<1 %
Gros bras	<1 %

- ❖ **Nodule** : c'est le motif de consultation le plus fréquent. Il s'observe chez 60 à 80 % des patientes. Environ 90 % des tumeurs sont découvertes par la patiente et seulement 10 % par le médecin [131,132]. Au Maroc, à l'institut nationale du cancer, ce motif a présenté 70 % des motifs de consultation [86] et 80% en Tunisie [87]. Nos résultats rejoignent celles de la littérature car la consultation pour un nodule du sein constituait 62.5 % des motifs.
- ❖ **Mastodynie** : c'est le deuxième motif de consultation. Sa fréquence est de 5 à 10 % [98]. En effet 1 % à 15% des cancers du sein sont révélés par une douleur du sein [98, 99]. Nos résultats concordent avec les données de la littérature puisque le caractère douloureux était présent chez 12.5%.
- ❖ **Écoulement mamelonnaire** : il représente 2,3% des motifs de consultation [100]. C'est un motif recouvrant un cancer dans 10% des cas. Dans notre série, le cancer du sein s'est manifesté par un écoulement mamelonnaire dans 18.75 % des cas. Ce taux est un peu plus élevé que les données de la littérature, peut-être à cause de l'étroitesse de notre série, et du probable biais de sélection.
- ❖ Nous remarquons donc que **dans notre série** le motif le plus fréquent est la constatation d'un nodule au niveau du sein, ce qui signe que la majorité de nos patientes consultent à un stade déjà avancé, du fait de l'absence d'un programme de dépistage organisé de dépistage du cancer du sein, à part quelques compagnes isolées et non périodiques (12.5% dans notre série).

3. Examen clinique : [88]

3.1 Inspection :

❖ Technique :

- Seins en face de l'examineur et à jour frisant.
- Patiente debout et penchée en avant.
- Bras d'abord pendant puis relevés.

❖ **Résultats :**

- Seins : volume, forme, symétrie.
- Mamelon : ombilication, écoulement spontané, rétraction, aspect.
- Galbe mammaire : ride spontanée ou provoquée par le changement de position.
- Aspect des téguments : couleur, vascularisation, œdème.

3.2 Palpation :

❖ **Technique :**

- Mains chaudes à plat.
- Pression douce par des mouvements rotatifs doux écrasant la glande sur le grille costale.
- Quadrant par quadrant.
- Puis les aires ganglionnaires, axillaires et sus-claviculaires.

➔ L'examen est réalisé de la même manière du côté controlatéral.

❖ **Résultats :**

- La tumeur :
 - ❖ On apprécie : le siège, la taille, unique ou multiple,
 - ❖ La forme, limites, consistance, sensibilité, régularité.
- ❖ Adhérences : peau (rides provoquées), pectoral (manœuvre Tillaux).
- Pression mamelonnaire à la recherche d'un écoulement provoqué.
- La taille tumorale a une signification d'autant plus péjorative qu'elle est plus volumineuse. La taille de la tumeur du sein a une place primordiale tant dans l'indication d'un traitement conservateur que dans la reconstruction mammaire.
- Les aires ganglionnaires : L'examen des aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires doit être systématique, quels que soit les résultats de l'exploration du sein. En cas d'adénopathies bilatérales, il faut explorer les autres aires ganglionnaires.

Dans notre série, l'examen clinique a objectivé un nodule <3cm chez 07 patientes (50% des tumeurs palpables), et un nodule >3cm chez les 7 autres patientes. 08 patientes avaient une tumeur du sein gauche (soit 57.15%) et six au niveau du sein droit. On a noté une prédominance au niveau du QSE : 28.57% (04 patientes) et de la JQE : 28.57% (04 patientes).

L'examen clinique des aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires n'a objectivé aucune atteinte ganglionnaire axillaire ou sus-claviculaire.

4. Diagnostic radiologique :

Les procédures d'imagerie diagnostique du cancer du sein prennent leur place après l'examen clinique locorégional bien conduit. La mammographie aidée parfois par l'échographie en sont les piliers. Les autres techniques (IRM, TDM, mammo-scintigraphie ...) ne sont indiquées qu'en cas de mauvaise performance des techniques conventionnelles de référence. L'imagerie a ses limites, et devant un tableau clinique suspect de malignité, une imagerie normale ou non contributive ne devrait pas empêcher le recours impératif à la biopsie de la lésion suspecte.

4.1 Mammographie :

C'est l'examen diagnostique-clé. En général, 2 incidences sont réalisées : crânio-caudale (incidence de face) et oblique. Les clichés centrés, les agrandissements et éventuellement une galactographie, à la recherche d'un cancer, doivent être réalisés devant toute situation anormale insuffisamment explorée par les incidences standards [60]. La grossesse n'est pas une contre-indication en cas de doute clinique, et la mammographie peut être réalisée avec une protection plombée sur l'abdomen afin d'éviter l'irradiation fœtale.

❖ Sémiologie typique : [89]

- **Opacité stellaire :** à centre dense, opaque souvent plus petite que la masse palpable, les prolongements spéculaires traduisant des phénomènes de fibrose péri-canalaire au sein de laquelle peuvent exister d'autres cellules tumorales.

- **Microcalcifications** : isolées ou associées à une opacité, elles sont le triomphe de la mammographie qui est le seul examen capable de les détecter avec régularité.
- **Signes d'accompagnement** : ils peuvent se présenter sous forme d'un tractus fibreux traversant le tissu graisseux sous-cutané et d'une rétraction cutanée se traduisant par un rétrécissement pariétal correspondant souvent à une infiltration de la peau par le processus tumoral.

❖ **Sémiologie atypique** : [90]

- Opacité ronde : traduisant un carcinome colloïde, mucineux ou médullaire.
- Distorsion architecturale : se caractérisant par une perte de l'homogénéité de l'architecture glandulaire avec un aspect de torsion du tissu (dans 2/3 des cas, ce sont des carcinomes canaux, rarement des cancers de type lobulaire ou tubuleux).
- Gradient de densité : difficile à étiqueter (l'apanage des cancers lobulaires).

Le rôle de la mammographie est essentiel dans l'approche chirurgicale conservatrice ou radicale par l'appréciation de l'étendue des images tumorales ou des microcalcifications. La codification du risque radiologique de carcinome est appréciée par la classification de BI- RADS de l'ACR (American College of Radiology) [89]. Cette classification comporte sept catégories.

La découverte du carcinome canalaire in situ (CIS) est faite dans près de 90% des cas lors d'une mammographie. Il est parfois de découverte fortuite chez la femme jeune, à l'occasion d'une chirurgie esthétique (mammoplastie de réduction) ou lors de l'exérèse d'une lésion bénigne (adénofibrome ou kyste) [91]. La mammographie est le gold standard pour le dépistage du CIS.

De manière générale, la morphologie des microcalcifications mammaires est considérée comme le facteur le plus important dans la distinction entre lésions bénignes et malignes.

Les microcalcifications avec forme ronde uniforme sont fréquemment bénignes, à la différence des microcalcifications linéaires et hétérogènes. Les microcalcifications rencontrées en cas de carcinome canalaire in situ sont typiquement pléomorphes, de dimensions, de forme et de densité variables. Ces microcalcifications sont en règle regroupées en amas et présentent des arrangements linéaires ou segmentaires reflétant leur localisation canalaire.

Deux types de mécanismes, parfois intriqués, participent à l'apparition des microcalcifications dans des CCIS : [89,92]

- ❖ **Mécanisme sécrétoire** (actif) : responsable de la formation de microcalcifications volontiers rondes et régulières. Des vésicules, produites par les cellules dans le milieu extracellulaire, vont initier le phénomène de calcification au sein de logettes.
- ❖ **Mécanisme nécrotique** (passif) : phénomène de minéralisation initié par des débris membranaires issus de la nécrose cellulaire.

En raison de la répartition discontinue du CCIS au sein du système canalaire, l'utilisation des incidences mammographiques standard peut sous-estimer l'étendue de la lésion, notamment dans le cas de lésions de bas grade et de grade intermédiaire. En effet, les 2/3 des patientes porteuses de CCIS de grade bas à intermédiaire présentent des lésions multifocales, liées à une progression du CCIS le long du système canalaire et caractérisées par des croissances intracanales discontinues avec des « ponts » allant jusqu'à 1 cm de distance du foyer tumoral. Le recours à des clichés mammographiques localisés en agrandissement sur la zone d'intérêt est donc recommandé. A noter qu'à l'inverse, les CCIS de haut grade tendent à être continues, la plupart n'ayant pas de gap jonction de plus de 5 mm à la mammographie. [90]

La mammographie peut aider à la caractérisation histologique du CCIS. Par exemple, des microcalcifications linéaires et de multiples amas de microcalcifications granulaires sont fréquemment en rapport avec respectivement des CCIS peu et bien différenciés. De même, le type de microcalcifications peut prédire l'existence de nécrose : en cas de nécrose, les microcalcifications de type 4–5 de Le Gal sont les plus fréquentes. [89,90]

La mammographie permet de suspecter l'**agressivité** d'un CCIS lorsque :

- ❖ Les microcalcifications ACR5, linéaires ou branchées, ont une valeur prédictive de malignité élevée et les lésions plus agressives. [89,93]
- ❖ Les microcalcifications granuleuses, poussiéreuses, polymorphes nombreuses correspondant à des lésions ACR4. [89,93]
- ❖ Les microcalcifications irrégulières, linéaires, branchées orientent vers des lésions de haut grade, la présence de nécrose de type comédonécrose, d'autant plus si les microcalcifications sont disposées en amas triangulaires.
- ❖ Un nombre de microcalcifications supérieur à 20 est un critère d'agressivité du CCIS. [93]

Environ 10% des CCIS ne présentent pas de microcalcifications mammographiques [89,90]. Les manifestations mammographiques atypiques du CCIS regroupent les distorsions architecturales, les masses sous-aréolaires, les tumeurs arrondies ou les dilatations rétroaréolaires.

Une biopsie doit être envisagée lorsqu'une dilatation canalaire est associée à des microcalcifications d'allure maligne ou lorsqu'elle est palpable. [94]

Pour Barreau et coll, les distorsions architecturales ne sont retrouvées que dans 1,8% des cas de CCIS : ils sont caractérisés par de fins spicules radiaires, ainsi que des rétractions ou des distorsions du bord de parenchyme. Une vraie distorsion architecturale est visible au moins sur

deux incidences. Cependant, l'opacité retrouvée sur la mammographie correspond souvent à une masse palpable, elle a des contours convexes, une tonalité canalaire et peut être associée à une distorsion architecturale ou des microcalcifications. [93]

❖ **Dans notre série :** 15 patientes ont bénéficié de mammographies, qui ont révélé :

- Une **opacité** chez 08 patientes soit 53.33% :
 - Opacité stellaire suspecte de malignité chez 13.33% des patientes soit 02 cas.
 - Opacité mal limitée chez 33.33% des patientes soit 05 cas.
 - Opacité de contours réguliers homogène chez une seule patiente soit 6.66 %.
 - Les 06 autres patientes n'avaient pas des caractéristiques précises de leurs opacités à la mammographie.
- Une **désorganisation architecturale** chez une seule patiente soit 6.66%.
- Les **microcalcifications**, présentes dans 73.33% des cas, (11 patientes):
 - Associées dans 53.33% soit chez 08 patients,
 - Isolées dans les trois autres cas soit 20%,
 - Elles étaient le plus souvent polymorphes, poussiéreuses, punctiformes avec un trajet linéaire suivant un canal.

4.2 Echographie mammaire :

C'est un examen de deuxième intention utilisé en complément de la mammographie. Elle utilise les sondes de haute fréquence (7,5 à 13 MHz). Elle est particulièrement utile pour l'exploration des seins denses de la femme jeune (où elle peut être utilisée de première intention avant 25 ans) comme chez la femme âgée aux seins fibreux [112]. Son atout majeur est la différenciation entre solide et liquide. Ses limites sont les microcalcifications le plus souvent indétectables du fait de leur taille et des seins gras.

Elle peut, en plus guider le geste cytologique ou microbiopsique de façon plus aisée et plus rapide que la stéréotaxie radiologique. Ses performances dépendent étroitement de l'opérateur [95]. En revanche, la spécificité est plus constante autour de 90%.

❖ **Sémiologie typique :**

- **Echogénicité :** Les lésions sont hypoéchogènes (d'autant plus que le contenu tumoral sera cellulaire) et plus ou moins hétérogènes, en fonction de la teneur de la tumeur en fibres absorbant les ultrasons avec un cône d'ombre caractéristique.
- **Contours :** le plus souvent flous, irréguliers, faisant saillie dans le tissu graisseux et reproduisant en négatif l'image stellaire mammographique.
- **Taille :** la lésion tumorale est souvent plus petite que la taille clinique et l'image mammographique, et se caractérise par une verticalité supérieure à la taille horizontale.

❖ **Sémiologie atypique :**

Ce sont les lésions donnant un aspect piège de tumeurs bénignes évoquant de façon trompeuse des kystes ou des adénopathies ; les tumeurs très cellulaires des femmes jeunes ou les carcinomes colloïdes.

Il existe peu de données concernant l'aspect échographique précis des CIS. Un des points essentiels est la recherche des microcalcifications objectivées sur la mammographie. Les microcalcifications mammaires sont classiquement d'étude difficile en échographie. Cependant, les récentes avancées techniques échographiques ont permis d'en améliorer la détection.

Elles apparaissent sous la forme de petites structures punctiformes hyperéchogènes. Dans une étude de Nagashima, 74% des CCIS se traduisant par des microcalcifications mammographiques possèdent une traduction ultrasonore. Cette traduction est plus fréquemment retrouvée quand :

- Il s'agit de microcalcifications :
 - ✓ De forme linéaire ou branchée.
 - ✓ De distribution linéaire ou segmentaire.
 - ✓ De type 5 de Le Gal.
- La taille du foyer mammographique de microcalcifications est importante.
- Le CCIS est associé à un carcinome micro invasif.
- Il s'agit d'un CCIS de type comédo-carcinome.

A l'inverse, les microcalcifications sont plus facilement retrouvées en échographie lorsqu'elles se situent au sein d'une plage focale hypoéchogène ou d'un syndrome de masse. En effet, en cas de CCIS, l'examen ultrasonore peut également retrouver l'existence d'une masse solide, volontiers lobulée, modérément hypoéchogène, mal limitée et sans anomalie de transmission acoustique postérieure. [95]

Dans cette optique, lorsqu'une traduction échographique est retrouvée de façon évidente, comme était le cas dans notre série dans 31.25%, une biopsie sous repérage échographique peut être envisagée. Il faut noter l'apport considérable de l'échographie dans l'étude des microcalcifications dans les seins denses. [94,95]

❖ Recommandations (INCa 2015) [4]

- En cas de microcalcifications BIRADS 4–5 isolées à la mammographie :
 - Une macrobiopsie stéréotaxique assistée par vide est recommandée.
 - En cas d'exérèse radiologiquement complète, un clip repère sera posé dans chaque site biopsié.
 - En cas de microcalcifications étendues ou de foyers multiples avec indication potentielle de mastectomie totale, il est recommandé de prélever 2 sites distincts.

- Il est recommandé de réaliser une échographie mammaire à la recherche de critères échographiques BIRADS 4–5, surtout si la taille du foyer de microcalcifications est > 20 mm ou en cas de seins denses (densité C ou D selon la classification BIRADS).
- En cas de microcalcifications BIRADS 4–5 à la mammographie avec présence de cibles échographiques BIRADS 4–5 : microbiopsie échoguidée recommandée à la recherche d'invasion. Si le résultat de microbiopsie est bénin (sauf lésions atypiques), une macrobiopsie stéréotaxique assistée par vide sur signal calcique, est recommandée.
- Pour les autres images mammographiques (masses, distorsion architecturale, asymétrie de densité), une échographie mammaire est recommandée. Le type de biopsie et le mode de guidage seront adaptés en fonction du type de résultats échographiques.

4.3 Imagerie par résonance magnétique : [4]

L'aspect classique du CCIS sur IRM mammaire est un rehaussement sans masse de type galactophorique canalaire ou segmentaire. Le rehaussement peut parfois être moins évocateur : de type régional ou focal. Rarement, l'IRM retrouve une masse irrégulière ou spiculée (CCIS de haut grade). [96]

De plus, la courbe de rehaussement de type progressif témoigne de bénignité, contrairement les courbes de rehaussement de type en plateau ou Wash-out, orientent souvent vers la malignité.

La prise de contraste serait liée à la néoangiogenèse tumorale au niveau du stroma entourant les canalicules envahis par le CCIS.

❖ Performances de l'IRM dans le bilan d'imagerie diagnostique :

▪ Performances intrinsèques et extrinsèques :

Une seule étude rétrospective, publiée depuis 2009, a calculé les performances diagnostiques de l'IRM dans la prise en charge des CCIS par rapport à l'histologie finale (examen de référence).

La sensibilité était de 78,8 %, la spécificité de 16,7 %, la valeur prédictive positive de 80,4 % et la valeur prédictive négative de 15,4 %. Dans 17%, l'IRM était négative avec des lésions histologiques résiduelles (après macrobiopsie stéréotaxique) le plus souvent en périphérie de la cavité de biopsie. Par contre dans 15.8 %, l'IRM était faussement positive, sans résidu histologique. [ALLEN2010] [97]

- **Évaluation de la taille tumorale :**

Une revue systématique de la littérature et trois études rétrospectives ont analysé les performances de l'IRM dans l'évaluation de la taille tumorale.

Dans l'étude rétrospective de Allen et al [97], parmi les 64 cas de CCIS, les résultats de l'IRM et de l'histologie finale étaient concordants dans 67,2 % des cas. Dans 35 % des cas la taille IRM était corrélée à la taille histologique et dans 65 % des cas, la taille IRM était sur-estimée de 1,97 cm en moyenne et sous-estimée de 0,43 cm en moyenne par rapport à la pièce opératoire. La surestimation était très majorée lorsque la taille en IRM était supérieure à 20 mm (3,17 cm en moyenne versus 0,4 cm pour les foyers de 20 mm ou moins). Par ailleurs, l'indication de mastectomie s'était fondée à tort dans 3 cas sur 4 sur l'extension de la maladie diagnostiquée par l'IRM (sur-estimation de la taille tumorale de 2,95 cm en moyenne).

De même dans l'étude rétrospective de Kropcho et al [98], bien que la taille moyenne obtenue par IRM ($2,2 \pm 2,2$ cm) soit bien corrélée à la taille histologique moyenne ($2,8 \pm 2,6$ cm), les auteurs relevaient une mauvaise précision (sur-estimation et sous-estimation de la taille histologique) dans 70,7 % des cas avec l'IRM, et notamment une sous-estimation de la taille pour les lésions de haut grade et une sur-estimation pour les lésions de bas grade. [KROPCHO2012] [98]

- **Détection de tumeur multicentrique et de tumeur controlatérale :**

L'étude rétrospective de Pilewskie et al [99], reposant sur 352 patientes atteintes d'un CCIS, dont 217 ayant bénéficié d'une IRM, a montré que l'IRM détectait significativement plus d'anomalies bilatérales que la mammographie (25,7 % versus 6,5 %), et plus d'anomalies multifocales (32,6 % versus 15,3 %).

Le taux de biopsie générée dans le groupe IRM était de 38 % contre 6,7 % dans le groupe sans IRM avec un taux de positivité de 26% versus 33% respectivement (différence non significative).

Dans 10 cas de chirurgie pour lésions bilatérales, 3 cas étaient bénins et 10 malins (CCIS ou invasifs). Les résultats ne permettaient pas de distinguer les cas de CCIS purs des cas avec micro-infiltrations. [PILEWSKIE2013] [99]

- **Maladie de Paget :**

Dans les recommandations de 2009 [100], l'IRM était systématiquement recommandée en cas de maladie de Paget car elle permet de mettre en évidence des anomalies qui n'apparaissent pas à la mammographie ou à l'échographie.

❖ **En conclusion :**

L'IRM n'apporte pas d'élément supplémentaire comparativement au bilan conventionnel pour l'estimation de la taille tumorale. Les taux de surestimation pouvaient atteindre 50 %, notamment dans les lésions de taille, estimée par l'IRM, supérieure à 20 mm, ce qui correspond aux cas où cette modalité serait la plus utile au chirurgien. Comme pour le carcinome invasif, l'IRM détecte plus de lésions multiples homo ou controlatérales au prix d'un nombre de biopsies négatives et de faux positifs élevés.

Dans notre étude, l'IRM mammaire a été réalisée chez 2 patientes (12.5%) ayant un surcroît de densité à la mammographie avec à l'IRM un rehaussement sans masse segmentaire au siège de la lésion.

❖ **Recommandations** : l'IRM est indiquée seulement :

- ❖ Chez les femmes à haut risque de cancer du sein (recommandations HAS 2014) si l'IRM n'a pas été faite dans le bilan diagnostique. [101]
- ❖ En cas de maladie de Paget et de bilan radiologique conventionnel est normal.

5. Diagnostic histologique :

L'histologie fait partie intégrante du bilan sénologique, avec l'examen clinique et l'écho-mammographie, dans le cadre d'un trépied diagnostique.

Le but des examens histologiques est d'évaluer la malignité des anomalies infracliniques détectées sur les écho-mammographies.

5.1 Indications de biopsie guidée par l'imagerie :

Les lésions infracliniques susceptibles de faire l'objet d'une ponction-biopsie guidées par l'imagerie sont :

- ❖ Les lésions suspectes ou hautement suggestives de cancer, de manière à établir un diagnostic pré-thérapeutique ;
- ❖ Les lésions probablement bénignes, de manière à prouver leur nature histologique bénigne, évitant ainsi une biopsie chirurgicale à visée diagnostique.

5.2 Mode de guidage :

Les méthodes de guidage peuvent être stéréotaxiques ou échographiques. Elles ne peuvent être réalisées, qu'après obtention d'un bilan diagnostique d'excellente qualité, ayant permis d'éliminer une éventuelle image construite et de poser une indication optimale. Le choix de la méthode va dépendre du mode de traduction de l'image :

a. Biopsie sous guidage échographique : [102]

Les progrès réalisés récemment en échographie, concernant essentiellement la haute résolution, les sondes de nouvelle génération (barrettes linéaires ou annulaires) de hautes fréquences (10 à 13 MHz), permettent de caractériser et de repérer, à priori ou en fonction des données de la mammographie, 90 % des opacités infracliniques.

Le choix du mode de guidage dépend de l'équipe radiologique et de son expérience en échographie et en ponctions échoguidées.

L'échographie pourra être choisie de manière préférentielle à la mammographie comme mode de guidage car les lésions sont plus faciles d'accès, le trajet de l'aiguille est visualisé en temps réel, la position de la patiente est plus confortable et la réalisation de l'examen est plus rapide.

Les difficultés rencontrées seront essentiellement :

- ❖ Le repérage de petites lésions dans les seins volumineux et gras.
- ❖ Les lésions profondes pré-pecto-les.
- ❖ Les foyers de microcalcifications sans substrat tumoral, rarement visibles à l'échographie.

b. Biopsie sous guidage stéréotaxique :

Le guidage stéréotaxique est le seul qui permet de repérer dans l'espace une lésion n'ayant ni traduction clinique ni échographique tels : un foyer de microcalcifications sans substrat tumoral, désorganisation architecturale, anomalie de faible densité dans un environnement gras.

Il nécessite un appareillage spécifique permettant la réalisation de deux incidences ayant un angle symétrique par rapport à la verticale, permettant le calcul des coordonnées de la lésion dans l'espace par un ordinateur, déterminant le positionnement du porte-aiguille. La réalisation de clichés de contrôle après mise en place de l'aiguille permet de démontrer le ciblage précis de la lésion. La précision de ce genre de procédure est de l'ordre du millimètre. [102]

c. Biopsie percutanée par IRM :

L'IRM mammaire permet d'effectuer des biopsies guidées. Des instruments IRM non ferromagnétiques ont été récemment développés. Ce type de biopsie est très utile pour des lésions visibles uniquement en IRM et dont la nature maligne engendre un changement de la prise en charge chirurgicale. La durée moyenne pour une telle biopsie est de 90 minutes. Une biopsie sous guidage IRM n'est possible que dans certains centres.

Dans notre série, aucune patiente n'a bénéficié de cette technique.

5.3 Mode de prélèvement :

Le prélèvement peut se faire, soit à l'aide d'une aiguille de petit calibre, de manière à obtenir une analyse cytologique, soit avec une aiguille de gros calibre (microbiopsie) permettant l'obtention d'une «carotte» tissulaire et donc d'une analyse histologique. Le choix du mode de prélèvement va essentiellement dépendre de l'accès aux différentes techniques.

a. Cytoponction à aiguille fine :

Elle fait partie intégrante du bilan sénologique, dans le cadre du trépied diagnostique. La cytologie par ponction a pour atout son caractère faiblement invasif, sa rapidité de réponse, son faible coût, sa grande spécificité de diagnostic de malignité. Sa fiabilité si elle est positive représente une spécificité supérieure à 95%, et une valeur prédictive positive de 99%. Néanmoins sa négativité n'élimine pas le diagnostic.

La cytoponction à l'aiguille fine permet le prélèvement à l'aide d'une aiguille de petit calibre (23 gauges) de matériel cellulaire qui sera étalé sur une lame, permettant une analyse cytologique.

La cytoponction n'est pas recommandée, car elle ne permet pas d'affirmer le caractère in situ de la lésion maligne. Elle n'est proposée qu'à titre optionnel pour une lésion palpable ou solide à l'échographie à condition de compléter par une biopsie. [103]

b. Microbiopsie au trocart :

Les microbiopsies au trocart permettent le prélèvement, à l'aide d'une aiguille de gros calibre et d'un pistolet automatique à débattement rapide, d'un fragment tissulaire de l'anomalie, permettant une analyse histologique.

Il existe actuellement des protocoles d'exams, pour la réalisation de microbiopsie au trocart, fondés sur les données de la littérature, permettant d'obtenir des résultats fiables, avec une disparition quasi complète des complications. [102]

La sensibilité, si l'on considère les publications les plus récentes, est de 92 à 98% [104], dès lors identique à celle de la biopsie chirurgicale après repérage. La spécificité est pour la plupart des séries proche de 100%. [104]

c. Macrobiopsie :

Malgré l'utilisation d'aiguilles de calibre élevé et la réalisation d'un nombre croissant de prélèvements par cible au pistolet automatique, le diagnostic d'hyperplasie épithéliale atypique et de CCIS reste sous-estimé de manière significative. [105]

L'introduction des systèmes de macrobiopsies assistées par le vide (Vacuum-assisted biopsy, Mammotome, Minimale Invasive Breast Biopsy-MIBB) devrait permettre de pallier aux insuffisances de la microbiopsie au pistolet automatique. [106]

Cette technique emploie une aiguille de 11, 14 ou 18 gauges, une fraise rotative à très haute vitesse couplée à une pompe à aspiration, permettant le prélèvement de fragment au cœur et en périphérie de la lésion. Cette technique permet donc le prélèvement de fragments tissulaires de meilleure qualité (les caillots sanguins devenant rares grâce au système d'aspiration), en quantité abondante (8 fois plus volumineux que les échantillons recueillis par microbiopsies traditionnelles au trocart), et contigus. Cette contiguïté permet de pallier au problème des échantillonnages non représentatifs, et permet fréquemment une exérèse complète d'image de moins de 5mm. [107]

Cette technique, est uniquement à visée diagnostique vu que les marges de résection ne peuvent être étudiées de manière fiable. [123]

5.4 Recommandations : [123]

- ❖ La macrobiopsie percutanée utilisant un système à aspiration est le moyen préféré en cas de microcalcifications. Le taux de cancer non détecté serait de 1,6 % après macrobiopsie contre 3,1 % après microbiopsie sans aspiration.
- ❖ La microbiopsie percutanée est réalisée dans tous les autres cas (masse palpable et/ou radiologique, impossibilité technique d'effectuer une macrobiopsie).
- ❖ La maladie de Paget nécessite une biopsie cutanée mamelonnaire et en cas d'écoulement séro-sanglant unipore, une pyramidectomie.
- ❖ Une biopsie chirurgicale d'emblée n'est réservée qu'en cas d'impossibilité à réaliser une biopsie percutanée.

Dans notre série, 10 patientes ont bénéficié d'une microbiopsie au tru-cut (62.5%), une biopsie chirurgicale a été réalisée chez 02 de nos patientes (12.5%), alors que la mastectomie initiale a été demandée chez 02 patientes (12.5%) vu la petite taille des seins et le diagnostic au préalable de CIS, alors qu'une mastectomie après tumorectomie a été réalisée dans 11 cas (68.75%).

VI. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

A. MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES

Le traitement du cancer du sein est adapté à chaque cas et décidé dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire entre chirurgiens, anatomopathologistes, radiologues, radiothérapeutes et oncologues médicaux. La chirurgie reste le traitement de base, associé à un traitement adjuvant locorégional par radiothérapie, et un traitement systémique par chimiothérapie, hormonothérapie dans le but d'obtenir la plus grande probabilité de guérison ou la plus longue survie sans rechute, avec un préjudice fonctionnel esthétique, une qualité de vie, et à un coût financier le plus réduit possible.

B. BUTS

Le traitement du cancer du sein vise à obtenir une grande probabilité de guérison ou la plus longue survie sans rechute, avec un résultat esthétique satisfaisant et une qualité de vie à un coût financier le plus réduit possible. Ainsi, il aura pour but : [108]

1. Contrôle locorégional pour éviter les rechutes au niveau du sein, de la paroi ou au niveau des territoires lymphatiques.
2. Contrôle de la maladie générale pour éviter les récives.
3. Contrôle des résultats fonctionnels et esthétiques.
4. Contrôle des effets secondaires des traitements proposés pour permettre une réinsertion de qualité.

C. MOYENS

1. Chirurgie :

1.1 Buts : 4 buts sont réservés à la chirurgie : [108]

- ❖ Assurer le diagnostic.
- ❖ Réunir des éléments pronostiques.
- ❖ Participer au traitement locorégional du cancer.
- ❖ Conserver et restaurer la morphologie du sein.

1.2 Modalités :

Le traitement chirurgical se base sur les règles carcinologiques. Nous détaillerons les différentes techniques, et les indications ultérieurement.

a. Traitement conservateur :

Le traitement conservateur associe une exérèse de la tumeur et le traitement des adénopathies axillaires [109]. L'exérèse tumorale est assurée par la tumorectomie, ou la quadrantectomie si le cône mamelonnaire est inclus dans la pièce de résection. Ce traitement est actuellement le traitement de référence des cancers in situ du sein. On assiste actuellement à une extension des indications du traitement conservateur, rendu possible par plusieurs progrès majeurs : le dépistage précoce des lésions infracliniques et l'apport du traitement néoadjuvant (radiothérapie et hormonothérapie) [109].

Par ailleurs le traitement conservateur peut intéresser des tailles tumorales arrivant jusqu'à 5cm et ceux-ci sous réserve d'un résultat esthétique satisfaisant, ce qui sous-entend que le rapport taille de la tumeur par rapport à la taille du sein est important pour la décision [110].

Le site opératoire doit être systématiquement remodelé pour limiter le risque de séquelles esthétiques. La mise en place de clips non résorbables dans la zone d'exérèse est encouragée par les radiothérapeutes, permettant d'aider le centrage pour complément de dose. [4,100]

Il est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Sein irradié précédemment.
- Existence de plusieurs lésions ne pouvant être enlevées en monobloc avec berges saines et bon résultat esthétique.

Lorsque l'exérèse de la totalité de la lésion peut être effectuée in sano, il n'y a pas de taille limite pour accepter le traitement conservateur, en particulier lorsque le chirurgien est capable de proposer à la patiente des techniques d'oncoplastie permettant d'obtenir un résultat esthétique correct dans les résections larges.

Le but de la chirurgie conservatrice est d'obtenir des marges saines. La taille de ces marges a été un sujet de débat pour longtemps.

Les **recommandations consensuelles actuelles** sur l'évaluation de la marge pour les patientes présentant un CCIS subissant une chirurgie conservatrice ont été publiées conjointement par la Society of Surgical Oncology, l'ASTRO et l'ASCO, et ont récemment été approuvées par un groupe du Consensus international d'experts de Saint-Gall sur le traitement primaire du cancer du sein précoce. Les données probantes et les recommandations actuelles peuvent être résumées comme suit : [111]

- **Marges positives :**

Les données indiquent qu'une marge positive est un facteur de risque indépendant de récurrence tumorale [80,112]. La radiothérapie diminue, mais n'annule pas, le risque de récurrence du CCIS chez les patients présentant des marges positives [113,114]. Pour ces raisons, la reprise du lit tumoral peut être indiquée dans ce contexte.

- **Marges négatives $\geq 2\text{mm}$:**

De larges marges négatives ($\geq 2\text{mm}$) réduisent le risque de récurrence ipsilatérale chez les patientes recevant une radiothérapie complète du sein [113]. Une méta-analyse de Marinovich et al [112] a trouvé une diminution

statistiquement significative de la récurrence pour les marges de 2mm par rapport à celles de 0–1mm. La même étude n'a montré aucune autre réduction du risque de récurrence pour les largeurs supérieures à 2mm.

Ainsi, dans le contexte de la radiothérapie adjuvante, une largeur de ≥ 2 mm est la recommandation actuelle pour la clairance des marges. Ce paramètre est de plus en plus accepté comme un déterminant contre la ré-excision [114]. Chez les patients qui renoncent à la radiothérapie, le consensus actuel recommande également une marge négative de ≥ 2 mm. Une vaste étude de Van Zee et al [115] a trouvé des taux de récurrence de 16% pour les marges > 10 mm, comparativement à 23% pour les marges 2,1–10 mm et 27% pour les marges 0–2 mm. Néanmoins, les consensus n'incluent pas une recommandation définitive sur un seuil de marge ≥ 2 mm dans cet sous-ensemble de patientes.

- **Marges négatives 0–1.9 mm :**

Chez les patientes qui subissent une radiothérapie mammaire complète, une marge négative étroite (0–1,9 mm) n'est pas en soi une indication de ré-excision, et d'autres facteurs pronostiques comme l'âge de la patiente, les anomalies mammographiques résiduelles, l'étendue du CCIS et le grade doivent être considérés [112,113,116].

En effet, des données récentes montrent que dans le contexte de la radiothérapie adjuvante, le risque de récurrence est similaire chez les patients présentant des marges de 0–1 mm et ceux présentant des marges de ≥ 2 mm. [112]

Inversement, les patients dont la marge négative est proche et qui ne reçoivent pas de radiothérapie ont des taux de récurrence régionale plus élevés que ceux dont la marge est négative [116]. Par conséquent, dans cette population de patients, la ré-excision est justifiée. Il est important de noter qu'une marge négative ne garantit pas l'absence de CCIS résiduel.

La présence de tissus non impliqués entre les foyers de CCIS est un phénomène bien documenté [117], en outre, il a été démontré que la prévalence du carcinome résiduel à la ré-excision est inversement proportionnelle à la largeur de la marge.

Les données probantes suggèrent que la radiothérapie joue un rôle en stoppant la progression de tout CCIS résiduel vers une récurrence. Dans les échantillons de mastectomie réalisés pour le CCIS, le taux de marges positives varie selon les études. Pour les mastectomie, dans une étude de Fitzsullivan et al [118], 0,6% des mastectomies avaient des marges positives et 11,7% des marges <3mm. Dans cette étude, une marge étroite était un facteur de risque indépendant de récurrence locorégionale. Une analyse démographique distincte effectuée par Klein et al [119] a montré un taux de marge beaucoup plus élevé ≤ 2 mm (43, 8 %). De plus, l'étude n'a trouvé aucun lien entre les marges de ≤ 2 mm et la récurrence de la paroi thoracique.

- **Recommandations INCa 2009 sur les marges d'exérèse** : [100]

Tableau XXIV: conduite à tenir en fonction du statut des berges.

Marge de tissus sains ≥ 2 mm	Marge de tissus sains < 2 mm
–Radiothérapie de l'ensemble du sein (dose minimale de 50 Gy en 25 fractions). Sans irradiation ganglionnaire. Une surimpression peut être discutée notamment dans le cadre d'essais cliniques. Elle ne doit pas être le traitement de rattrapage d'un traitement chirurgical insuffisant.	Reprise chirurgicale selon l'une des modalités suivantes : • Ré-excision avec obtention de marges supérieures à 2 mm et irradiation de la totalité du sein $\pm$ surimpression (cf. marge de tissus sains ≥ 2 mm) • Mastectomie de 2ème intention. • Mastectomie de 3ème intention si ré-excision non satisfaisante.

Le traitement de première intention quand il est réalisable est un **traitement conservateur reposant sur la chirurgie conservatrice du sein associée à une radiothérapie**. La chirurgie conservatrice est dite «réalisable» (70 % des cas), si elle permet l'obtention de berges saines, garantit un résultat esthétique et que la patiente l'accepte après information sur les risques de récurrences variables en fonction de la prise en charge. À l'inverse, elle est dite « non réalisable » soit d'emblée soit secondairement (30% des cas).

- ❖ Il n'y a pas d'indication à un examen extemporané sur la lésion ou sur les berges dans ces lésions généralement infracliniques.
- ❖ Il n'y a pas d'indication à la réalisation d'un curage axillaire.
- ❖ Le prélèvement du ganglion sentinelle est indiquée en cas de :
 - Lésion palpable.
 - Suspicion de micro-invasion sur image radiologique (masse radiologique, asymétrie ou surcroît de densité, distorsion architecturale) (ACR 4 ou 5).
 - Suspicion de micro-invasion sur la biopsie.

Dans notre série, les indications initiales du traitement conservateur étaient principalement liées aux facteurs suivants :

- ❖ La taille tumorale par rapport à la taille du sein.
- ❖ L'obtention d'un résultat carcinologique.
- ❖ L'obtention d'un résultat esthétique satisfaisant.
- ❖ La possibilité d'une bonne surveillance à moyen et à long terme.

Pour réaliser la tumorectomie, il existe différents types d'incision :

- ✓ **Incision directe** : en regard de la tumeur, permet une exérèse complète en monobloc, des recoupes si nécessaire et un remodelage glandulaire aisé. Dans la moitié supérieure du sein, une incision arciforme horizontale permet de rendre celle-ci moins visible.

- ✓ **Incision péri-aréolaire** : indiquée pour les tumeurs qui ne sont pas trop éloignées de l'aréole. Elle peut être complétée par un trait de refend radiaire pour faciliter le geste glandulaire ou prolongée selon un schéma type « batwin » pour les tumeurs des quadrants supérieurs, ce qui évite la présence d'une incision dans le décolleté.
- ✓ Dans les **parties inférieures** du sein, l'incision peut être radiaire ou alors sous mammaire, lorsque la lésion est proche du sillon.
- ✓ Dans les **parties les plus externes**, l'incision peut être déportée vers l'aisselle : voie sous mammaire externe.
- ✓ En général, l'**exérèse cutanée** n'est indiquée que pour les tumeurs adhérentes à la peau ou très superficielles. En cas de rétraction cutanée, une exérèse cutanée peut cependant se justifier pour réadapter un étui cutané trop large après une exérèse glandulaire importante.

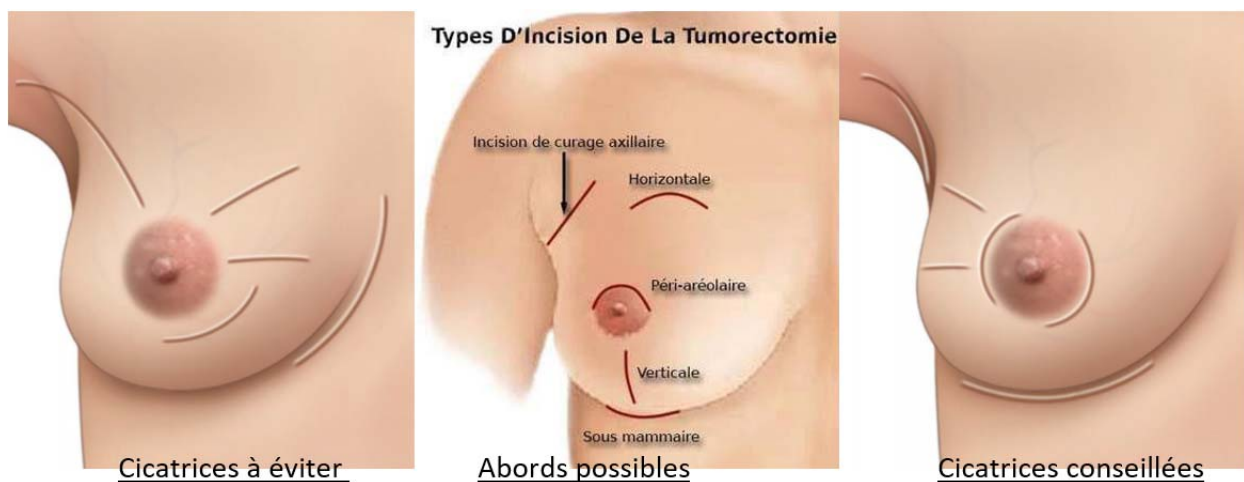


Figure 27. Différents types d'incision pour réaliser une tumorectomie. [120]

b. Mastectomie : [121] Il existe 3 types de mastectomies :

b.1. Mastectomie radicale modifiée :

L'incision est conditionnée par la taille et la situation de la tumeur, l'incision doit permettre l'exérèse cutanée emportant la PAM, l'excédent cutané pour que la peau soit ensuite à plat (faciliter l'appareillage externe) sans tension, et éventuellement la peau envahie et les cicatrices antérieures.

L'ablation de la glande doit être totale. Après incision cutanée, on réalise un décollement glandulo-sous-cutané au plus près de la peau au niveau des crêtes de Duret. La dissection est poussée en haut jusqu'à 2 cm en dessous de la clavicule, en bas au-dessous du sillon sous mammaire, en dedans à 1 cm du bord sternal. Ensuite un décollement glandulo-pectoral de dedans en dehors et de haut en bas en respectant l'aponévrose musculaire.

Lorsque la tumeur est adhérente au pectoral, on réalise une large résection biopsique en regard de l'adhérence.

La suture sous-cutanée par des points séparés en cas de tension importante ou par un surjet intradermique avec un fil à résorption lente après un plan sous-cutané avec des points inversants. Un ou deux drains aspiratifs sont mis en place.

b.2. Mastectomie avec conservation de l'étui cutané :

La mastectomie avec conservation de l'étui cutané a été introduite par Toth et Lappert en 1991. Ils décrivent les différents types d'incision permettant de préserver un maximum de peau et de faciliter la reconstruction. On emporte en bloc la PAM, la glande, les sites de biopsie antérieure, et la peau en regard des tumeurs superficielles.

Elle préserve l'enveloppe cutanée native et le sillon sous mammaire, et permet de faciliter la reconstruction en préservant l'étui cutané pour optimiser le contour du sein reconstruit, améliorer le résultat esthétique, minimiser les cicatrices, réduire la surface cutanée du lambeau.

Elle consiste à réaliser une mastectomie totale en conservant le maximum de peau. L'incision passe donc à proximité de l'aréole permettant l'ablation d'un minimum de peau. Cette technique est utilisée en cas de reconstruction immédiate en absence d'atteinte macroscopique. Cependant, cette technique pose 2 problèmes :

- Augmentation du risque de nécrose des lambeaux cutanés qui sont plus étendus.
- Risque potentiel d'augmentation de récidives locales.

b.3. Mastectomie sous-cutanée :

- ❖ Consiste à réaliser l'exérèse du sein à l'exception de la région aréolaire et rétro aréolaire, permettant ainsi la conservation de la PAM.
- ❖ A part la préservation de ce tissu cutané, la place de cette intervention dans le traitement du cancer infiltrant du sein reste très controversée. Elle l'est encore plus dans les carcinomes canauxaires in situ où le risque d'invasion des galactophores terminaux est important.
- ❖ Cette mastectomie sous-cutanée ne peut donc être proposée dans le cancer du sein qu'il soit infiltrant ou non.

Dans notre série, 13 patientes ont eu une mastectomie radicale modifiée emportant la PAM, (81.25%), 11 de ces patientes ont bénéficié d'abord d'une tumorectomie puis d'une mastectomie de 2ème intention, alors que le traitement conservateur était réservé uniquement à 03 patientes (18.75%).

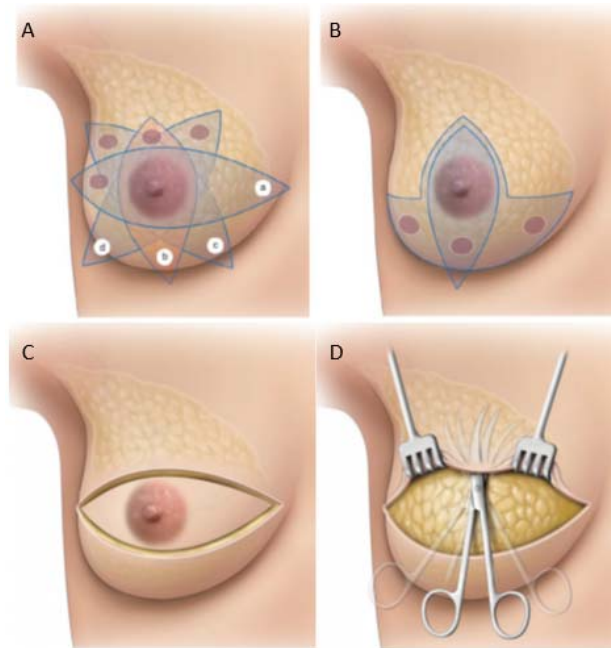


Figure 28. A) Incisions possibles de la mastectomie standard a. horizontale. b. verticale. c. oblique interne. d. oblique externe. B) Incision verticale ou incision en « T » inversé est adaptée aux tumeurs inférieures sur des seins très volumineux, permettant alors de diminuer l'étui cutané dans le même temps opératoire. C) Incision cutanée horizontale emportant l'aréole et le mamelon mais peut être économe en peau, permettant de conserver une grande partie de l'étui cutané (reconstruction immédiate). D) Mastectomie réalisée aux ciseaux, qui passent facilement dans l'espace des crêtes de Duret sur une peau bien tendue. Le geste est facile, rapide, dans un bon plan régulier, il évite les brûlures éventuelles du bistouri électrique. [120]

c. Oncoplastie mammaire :

La chirurgie oncoplastique occupe une place à part entière dans le choix des traitements chirurgicaux des cancers du sein. Elle consiste à utiliser des techniques de chirurgie plastique lors de tumorectomie. Cette approche a été développée initialement après mastectomie (reconstruction immédiate).

Elle s'étend depuis plusieurs années au traitement conservateur des cancers du sein. La chirurgie oncoplastique a pour but d'éviter ou de traiter les déformations parfois majeures que peut donner le traitement conservateur. Ces déformations sont définies comme des séquelles esthétiques du traitement conservateur et peuvent aussi bénéficier de ces techniques oncoplastiques pour améliorer leurs résultats.

Les bénéfices de la reconstruction sont majeurs, à la fois physiques, psychiques et fonctionnels et font que la chirurgie oncoplastique fait actuellement partie intégrante du traitement du cancer du sein. [121,122]

c.1. Indications :

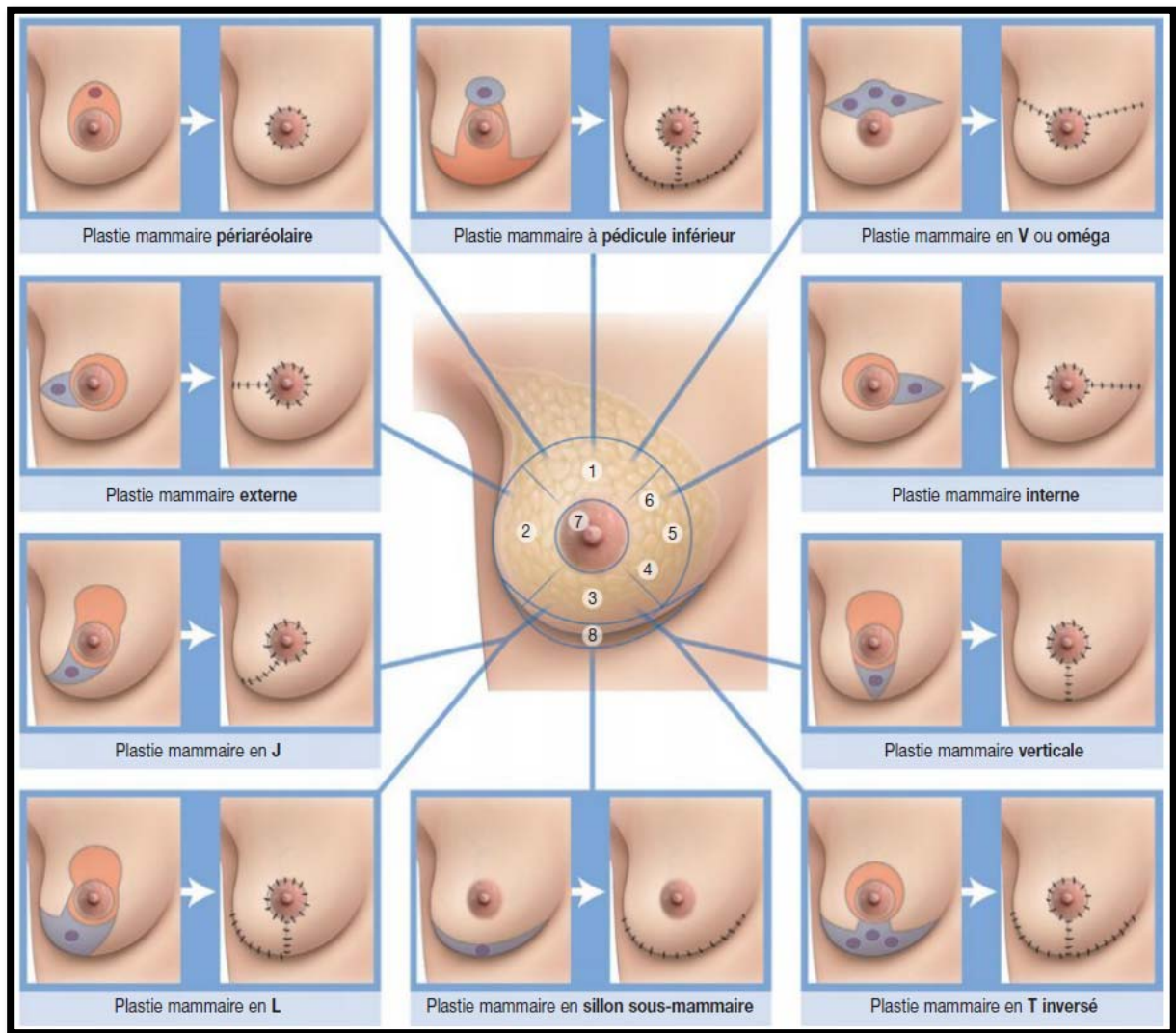
Les indications sont réservées aux tumeurs palpables et foyers de microcalcifications dont le rapport taille tumorale ou extension radiologique par rapport au volume ou à la forme du sein laisse présager d'une séquelle esthétique de traitement conservateur (SETC).

Les gestes d'oncoplastie sont également indiqués dans les localisations centrales aréolaires (lésions à moins de 2cm de l'aréole) et dans certains cas de reprise chirurgicale pour exérèse histologique incomplète ou étroite (après traitement conservateur premier et avant radiothérapie). [121]

Le type histologique n'intervient pas dans les indications d'oncoplastie, mais dans les indications de symétrisations dans le même temps opératoire.

c.2. Contre-indications :

- Deux tumeurs localisées dans des quadrants séparés du sein.
- Microcalcifications occupant plus d'un quart du volume du sein.
- Impossibilité de radiothérapie dans un délai de 2 mois.
- 1^{er} ou 2^{ème} trimestre de la grossesse.
- Antécédent d'irradiation mammaire.
- Certaines contre-indications relatives : maladie de système (intolérance à la radiothérapie), choix de la patiente.



1. Technique de «round block», technique en «T» à pédicule inférieur, technique en «oméga» ou en «V» pour les quadrants supérieurs. 2. Technique externe pour les quadrants externes. 3. Technique en «T» avec ou sans lambeau glandulaire de rotation pour des tumeurs des quadrants inférieurs, mais aussi technique en «J», «L» ou verticale. 4. Technique interne avec lambeau de rotation. 5. Technique interne. 6. Technique en «oméga» souvent utilisée pour les tumeurs supéro-internes qui atteignent fréquemment la peau. 7. Pamectomie pour les tumeurs centrales. 8. Techniques du sillon sous mammaire pour les tumeurs du sillon sous-mammaire.

Figure 29. Différentes techniques d'oncoplastie en fonction de la localisation. [120]

d. Reconstruction mammaire : [120-122]

- Elle est à proposer chez une patiente désireuse et bien informée sur les modalités, les contraintes et les limites techniques.
- La reconstruction mammaire doit être intégrée dans un plan de traitement cohérent et multidisciplinaire. Outre le choix de la technique le moment de cette reconstruction reste à discuter.

- Après mastectomie, elle comprend la reconstruction du volume mammaire, puis celle de la PAM et d'éventuels retouches de symétrisation 3 à 6 mois plus tard.

d.1. Méthodes :

❖ Prothèse sous pectorale :

Nécessite des tissus de bonne qualité et en quantité suffisante. Ses inconvénients : les coques péri-prothétiques (15–20%), et la nécessité de symétrisation controlatérale (50%).

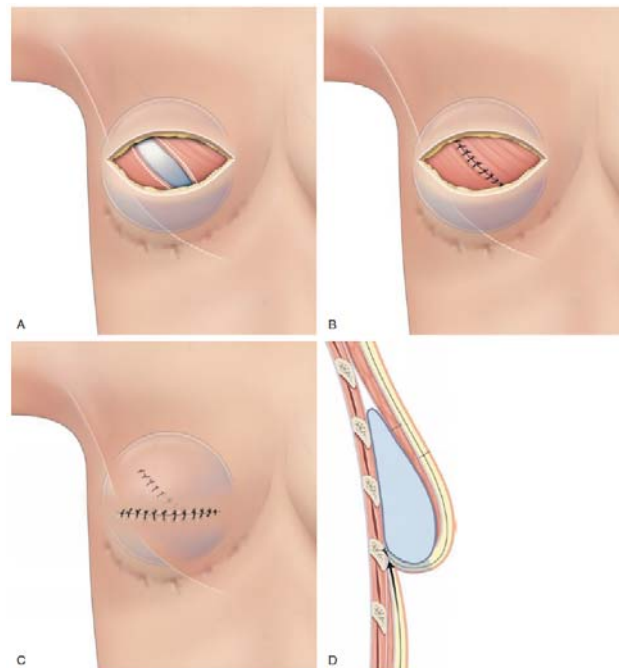


Figure 30. Reconstruction secondaire par prothèse : mise en place et fermeture. A) Prothèse mise dans la loge rétromusculaire B) Muscle fermé C) Attraction modérée des points D) Fixation du sillon sous mammaire (recrée segment III). [120]

❖ Reconstruction par expansion tissulaire :

Les expandeurs permettent d'obtenir une distension progressive de la peau et du muscle pectoral. Cela peut représenter un avantage certain dans des situations difficiles, en particulier lorsque les tissus sont peu souples et que la création d'une loge rétromusculaire de volume correct est délicate. On pourra alors gonfler progressivement sur 2 à 3 mois l'expandeur en 5 à 10 séances au cours des consultations postopératoires.

On pourra même surgonfler de 30 à 50 % l'expandeur, afin d'obtenir une bonne distension cutanée et favoriser la souplesse et la qualité de la reconstruction.

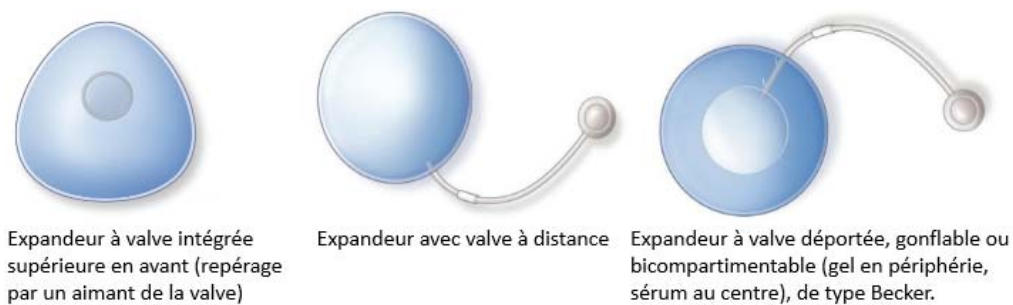


Figure 31. Différents type d'expandeurs disponibles. [120]

❖ **Reconstruction par lambeau musculo-cutané :**

- Obligatoire chaque fois qu'une prothèse ne permet pas d'obtenir un résultat satisfaisant du fait d'un déficit cutané ou musculaire quantitatif, ou du fait d'un déficit qualitatif avec des tissus locaux de mauvaise qualité (irradiation antérieure).
- Plusieurs possibilités techniques :
 - ✓ **Lambeau du grand dorsal**, très sûre, classiquement nécessite l'association d'une prothèse (90 %) du fait de son faible volume.

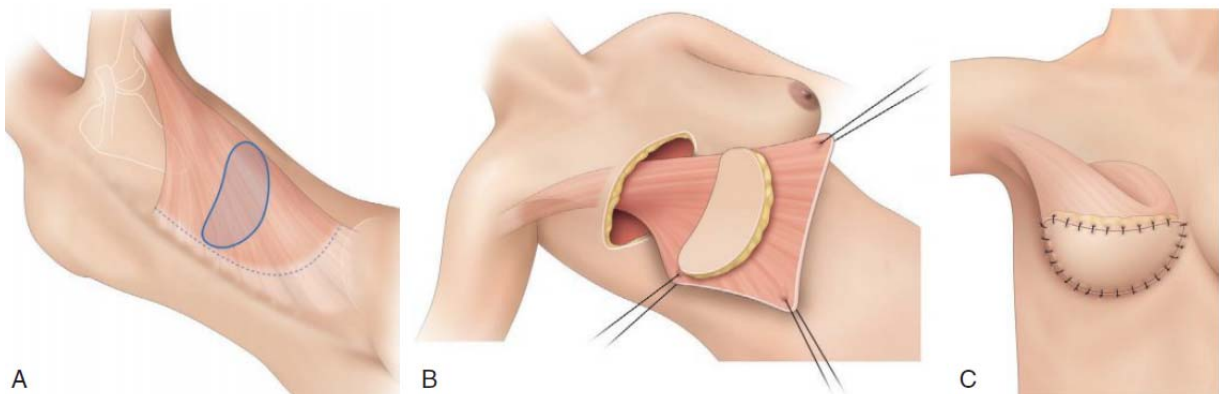


Figure 32. Reconstruction par LGD autologue positionné dans le sillon sous mammaire. [120]

A. Prélèvement d'un lambeau horizontal de grande taille. B. Grande palette dermique sur le muscle transposé en avant. C. Positionnement du lambeau dans le sillon sous-mammaire.

✓ **Reconstruction par TRAM :** (transverse rectus abdominis myocutaneous)

- **Avantages :** abondance des tissus qui ont une couleur et une texture proche de celles du sein permettant une reconstruction proche du naturel qui donne les meilleurs résultats esthétiques.

• **Inconvénients** : technique délicate, intervention longue, hémorragique, convalescence prolongée, risque de nécrose partielle de 5 à 25 %, avec séquelles fonctionnelles d'impact variable sur la qualité de vie à mettre en balance bénéfice/risque avec les buts d'une chirurgie reconstructrice.

- ✓ **Lambeaux libres**, Tram libre, lambeau fessier inférieur. Les avantages sont proches du TRAM mais la technique est plus complexe, délicate et risquée (microchirurgie). Il faut la réserver aux cas difficiles, en particulier en situation de rattrapage à des équipes expertes.

Le carcinome in situ justifiant une mastectomie est parmi les indications de la reconstruction mammaire immédiate (RMI) [123], et on y associera un ganglion sentinelle. [124]

Dans notre série, aucune patiente n'a bénéficié de reconstruction mammaire.

e. Curage ganglionnaire :

Un curage axillaire permet de réduire le risque de récurrence de la maladie et aussi de préciser si la maladie progresse au-delà du sein et donc de contribuer au choix thérapeutique complémentaire à la chirurgie.

Le traitement des aires ganglionnaires peut être de 3 types :

- ❖ **Curage mammaire interne** : il comporte l'ablation du tissu cellulolympatique entourant les vaisseaux mammaires internes du 1^{er} ou 4^{ème} espace intercostal après section du 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} cartilage. Cette technique a été abandonnée.
- ❖ **Curage axillaire complet** : comporte l'exérèse du groupe ganglionnaire mammaire externe, scapulaire inférieur, central et sous-claviculaire (3 étages de BERG) (abandonné). [125]
- ❖ **Curage axillaire limité ou classique** : il comporte l'exérèse des ganglions mammaires externes, scapulaire inférieur et central jusqu'au contact de la veine axillaire (1^{er} et 2^{ème} étage de BERG) c'est le curage standard actuel.

En effet de nouvelles approches thérapeutiques permettent d'étendre le concept du traitement conservateur même pour la chirurgie des ganglions par la recherche du ganglion sentinelle, qui a été développée pour éviter un curage inutile sur le plan thérapeutique à des patientes ne présentant aucun envahissement axillaire, tout en ne méconnaissant pas leur statut ganglionnaire.

Le curage ganglionnaire n'a pas de place dans le traitement du CIS.

Dans notre série, une seule patiente a bénéficié d'un curage ganglionnaire du 1^{er} et 2^{ème} étage de Berg, le nombre de ganglions prélevés était 17N-/17N, et l'indication était la visualisation ultérieure en échographie axillaire de ganglions suspects et l'impossibilité technique de ganglion sentinelle.

f. Ganglion sentinelle : [124,126,127]

- ❖ Le ganglion sentinelle (GS) est défini comme le premier relais ganglionnaire dans lequel se draine les tumeurs primitives. L'utilisation de traceurs objectivant ce drainage préférentiel couplée à une chirurgie de prélèvement sélectif du ou des relais ainsi détectés.
- ❖ On détecte le GS par une technique codifiée pour avoir 2 situations :
 - Envahissement du GS : le risque d'envahissement ganglionnaire axillaire est élevé et un curage axillaire pourra être envisagé, suivi de certains traitements complémentaires comme la radiothérapie des aires ganglionnaires.
 - GS sain : témoigne de l'absence d'extension au niveau des ganglions axillaires et le curage axillaire n'est pas nécessaire dans ce cas, de même que la radiothérapie ganglionnaire.
- ❖ **Technique de détection du ganglion sentinelle :**
 - Injection péritumorale (préférentiellement), péri aréolaire ou intratumorale d'un produit lymphotrope : colorant «bleu de Patenté», ou un isotope radioactif (radio colloïde marqué au technétium 99). Souvent, ces 2 produits sont associés faisant distinguer 3 méthodes de détection : colorimétrique, isotopique ou combinée.

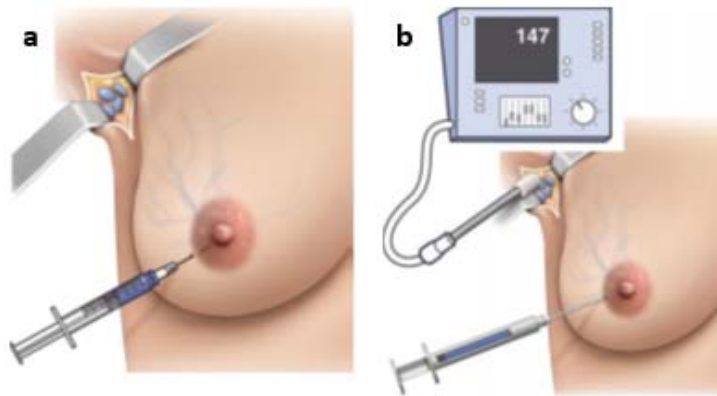


Figure 33. Méthode de détection du ganglion sentinelle a) colorimétrique b) radioactive.

- Les GS prélevées sont adressés à l'anatomopathologiste :
 - o L'analyse est faite immédiatement au cours de l'intervention en extemporané. Le chirurgien adapte immédiatement le type de chirurgie (curage axillaire ou non) en fonction du résultat (envahissement du GS ou non).
 - o Parfois la lecture directe se trompe, car la recherche de cellule cancéreuse est beaucoup plus complexe et plus "fine", justifiant des techniques non disponibles dans le temps de l'intervention. C'est à l'analyse définitive, que l'on obtient le résultat sûr. Si secondairement, le chirurgien apprend que le ganglion sentinelle était positif, le curage axillaire est fait dans un deuxième temps.

Dans notre série, l'étude du ganglion sentinelle n'a été réalisée chez aucune de nos patientes par faute de moyens.

2. Radiothérapie :

Le traitement conservateur radio chirurgical a confirmé son efficacité dans les carcinomes in situ (CIS) depuis plus de 30 ans. [128]

Elle réduit la mortalité de ce cancer, mais exige une technique irréprochable afin de réduire l'irradiation des tissus sains avoisinants pouvant entraîner une surmortalité par pathologie cardiovasculaire. [129]

On distingue :

- ✓ **Radiothérapie postopératoire** : elle diminue significativement le risque de récurrence locale, en cas de chirurgie conservatrice.
- ✓ **Radiothérapie préopératoire**, vise à diminuer la masse tumorale.
- ✓ **Radiothérapie exclusive** en cas de malade inopérable.

L'irradiation des chaînes ganglionnaires, est fonction de la localisation de la tumeur et du résultat de l'examen anatomo-pathologique des ganglions. La radiothérapie représente une composante essentielle du traitement, et elle vise le contrôle local de la maladie.

2.1 Irradiation locale :

a. Irradiation mammaire : [128]

Le traitement classique délivre une dose de 45–50 Gy en 25 fractions en 5 semaines avec ou sans boost de la région péri-tumorale de 10 à 16 Gy. Les taux de rechutes locales varient entre 5 et 10 % à 10 ans, avec un résultat esthétique satisfaisant dans environ 80 % des cas.

Compte tenu de la proportion croissante de tumeurs de petite taille pouvant bénéficier de cette approche conservatrice, des délais de mise en traitement allongés et du vieillissement croissant de la population traitée, des modalités d'irradiation hypofractionnée ont été développées dans les années 1980–1990 dans plusieurs pays (Bretagne, Canada). Globalement, les résultats en termes de taux de contrôle local et d'effets secondaires sont tout à fait comparables à ceux du schéma classique de référence. [130]

❖ **Irradiation hypofractionnée et carcinome canalaire in situ :**

4 études rétrospectives ont confirmé l'équivalence des schémas hypofractionnés par rapport à l'irradiation classique [131,132].

Dans l'étude de Toronto [133], 266 patientes ont été traitées de 1999 à 2004.

Avec 4 ans de recul, les taux de récurrence locale ont été de 6% et 7% pour les schémas hypofractionnés et classiques. Dans une autre étude dans l'Ontario [130], parmi 1609 patientes, 971 (60%) ont reçu une irradiation classique (143 boost) et 638 (40%) un schéma hypofractionné (346 boost). Les taux de récurrence locale à 10 ans étaient respectivement de 14% et 11% [130].

D'après les données poolées de ces études, on peut donc a priori recommander une irradiation hypofractionnée pour les patientes avec un carcinome canalaire in situ après la ménopause.

b.Irradiation de la paroi thoracique : (après mastectomie totale)

L'irradiation de la paroi thoracique n'est pas indiquée.

2.2 Irradiation ganglionnaire: [134]

Il n'y a aucune indication d'irradiation ganglionnaire dans les CIS.

3. Hormonothérapie :

L'hormonothérapie ne peut être indiquée qu'en cas de tumeur hormonosensible (exprimant au moins un des 2 récepteurs hormonaux).

➤ **On distingue :**

- Le tamoxifène (SERM) : inhibition compétitive des récepteurs aux œstrogènes.
- Les inhibiteurs de l'aromatase (inhibition de la synthèse des œstrogènes par blocage de l'enzyme aromatase) stéroïdiens et non stéroïdiens.
- La suppression de la synthèse ovarienne des œstrogènes chez les femmes non ménopausées peut être discutée et souvent par un analogue de la LH-RH (situation hors AMM).

Le choix de l'hormonothérapie est orienté selon le statut ménopausique de la patiente. Il n'y a pas d'indication aux inhibiteurs de l'aromatase chez la femme non ménopausée.

D. INDICATIONS

1. Chirurgie conservatrice :

La chirurgie conservatrice suivie d'une radiothérapie de l'ensemble de la glande mammaire de 50 Gy est le traitement de référence des carcinomes canauxaires in situ localisés unifocaux du sein. Aucun essai clinique randomisé n'a comparé le traitement conservateur et une mastectomie totale en raison de la lourdeur du traitement et du pronostic favorable de ces tumeurs.

La méta-analyse réalisée par la Cochrane [135] regroupant les essais de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) de 2006, du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) de 2001, SweDCIS de 2008 et de l'United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR) de 2003, a montré qu'après tumorectomie, l'irradiation mammaire postopératoire réduisait le risque de rechute locale homolatérale invasive de 50 % et celui de rechute in situ de 40 %. Bien qu'un complément d'irradiation au niveau du lit tumoral permette d'obtenir un meilleur taux de contrôle local pour les carcinomes canauxaires infiltrant du sein, son bénéfice est moins certain pour les carcinomes canauxaires in situ du sein. Les données de la littérature sont discordantes, et même contradictoire concernant le bénéfice.

L'étude avait comme objectif d'étudier le taux de rechute locale et la survie globale de patientes atteintes d'un carcinome canalaire in situ du sein traité par tumorectomie suivie d'une radiothérapie externe de l'ensemble de la glande mammaire de 45 Gy et d'un complément d'irradiation du lit de tumorectomie de 15 Gy, réalisée avec une technique homogène dans un seul centre de radiothérapie. Cette étude rétrospective montre que chez des patientes atteintes d'un carcinome canalaire in situ du sein traité par tumorectomie suivie d'une radiothérapie externe de 45 Gy et d'un complément d'irradiation du lit de tumorectomie de 15 Gy, le taux de survie sans rechute locale à 10 ans était supérieur à 90 % et celui de globale à 10 ans de 98 %.

Aucun des facteurs pronostiques de récurrence habituellement retrouvés pour les carcinomes canauxaires in situ (âge, antécédents familiaux de cancer du sein, statut des berges de résection, taille tumorale, grade, multifocalité, temps écoulé entre la chirurgie et la radiothérapie) n'ont été mis en évidence dans cette étude. [135]

La meilleure connaissance des facteurs pronostiques de la récurrence locale, autorise à proposer une stratégie conservatrice à un grand nombre de patientes sans influencer négativement leur pronostic.

❖ **Carcinome lobulaire in situ ou néoplasie atypique : [7]**

Il est reconnu qu'une exérèse chirurgicale complémentaire est recommandée en cas de lésion associée à la néoplasie lobulaire requérant par elle-même une exérèse chirurgicale et en cas de discordance radio pathologique. De même, une exérèse complémentaire est indiquée en cas de carcinome lobulaire in situ pléomorphe ou avec nécrose. [58,77,136,137]

Dans notre série, 14 patientes sur 16 ont bénéficié d'un traitement conservateur en première intention, la décision chez 11 était de compléter le geste par une mastectomie, soit pour des limites de résection qui étaient insuffisantes, soit pour un CCIS de haut grade multifocal.

2. Mastectomie :

Les taux de contrôle local obtenu avec le traitement radical varient entre 93,5 et 99,4 % à cinq ans dans plusieurs études incluant plus de 100 patientes.

Les rares récurrences sont presque toujours invasives et sont essentiellement dues :

- Soit à la méconnaissance d'un foyer invasif dans le reste de la glande mammaire.
- Soit à la réalisation d'une mastectomie ayant laissé un reliquat glandulaire important.
- Soit à la réalisation d'une mastectomie sous-cutanée.

Le risque de persistance d'un éventuel foyer invasif semble lié à la taille de la lésion (en particulier au-delà de 2,5-3 cm). La récurrence est plus fréquente en cas de CCIS de haut grade (type comédocarcinome). [138,139]

Une autre étude menée par 9 centres de lutte contre le cancer français entre 1985 et 1995, incluant 882 cas sans micro-invasion ni envahissement axillaire, dont 177 patientes (soit 20%) ont eu une mastectomie, 190 patientes (soit 22%) ont eu une chirurgie conservatrice et 515 patientes (soit 58%) ont eu une chirurgie conservatrice avec radiothérapie locale, un recul médian de 7 ans, a montré 129 récurrence locale : 54 in situ et 75 invasives ou micro-invasives.

Les taux de récurrences locales sont de 2% pour celles qui ont bénéficié de mastectomie, de 31% pour celles qui ont bénéficié de chirurgie conservatrice et de 13% pour celles ayant bénéficié de chirurgie conservatrice + radiothérapie locale.

Dans notre série, la mastectomie de première intention a été réalisée chez 2 de nos patientes alors que 14 ont bénéficié de traitement conservateur en première intention suivi d'une mastectomie de rattrapage en deuxième lieu chez 11 patientes.

La mastectomie a été pour longtemps le traitement de référence en cas de CIS, enlevant la totalité de la glande y compris la plaque aréolo-mamelonnaire avec un risque de récurrence après mastectomie totale est estimé à moins de 2%.

La mastectomie sera proposée de première intention : [100]

- Lorsque le CCIS est de grande taille ou multicentrique dont l'exérèse conservatrice ne serait pas compatible avec un résultat esthétique satisfaisant.
- Lorsqu'il existe des microcalcifications diffuses multicentriques, après expertise biopsique.

- Lorsqu'il existe une demande de la patiente qui doit être informée de la possibilité de reprise chirurgicale différée en cas de limites non saines ou insuffisantes et de la possibilité de récurrence locale plus élevée en cas de chirurgie conservatrice avec radiothérapie que de mastectomie.

Le choix entre tumorectomie et mastectomie peut être orienté de manière différente par les médecins ou par les patients selon leur risque. L'obtention de cette information est réalisée au mieux dans les consultations d'oncogénétique.

❖ **Carcinome lobulaire in situ :**

Historiquement, la mastectomie était recommandée pour les femmes atteintes d'un CLIS, en raison du risque accru de cancer invasif subséquent. Haagensen et ses collègues [140] ont lancé le concept selon lequel " lorsqu'il survient seul (CLIS) pur sans association à un cancer infiltrant, c'est une maladie bénigne distinctive qui prédispose au carcinome ultérieur " et ont préconisé une approche plus prudente du suivi étroit comme une alternative à la mastectomie.

À l'heure actuelle, on s'entend généralement pour dire que le CLIS représente à la fois un facteur de risque et un précurseur non obligatoire du cancer du sein infiltrant. Il est recommandé de donner des conseils sur la chimio prévention avec du tamoxifène ou des inhibiteurs de l'aromatase. Les lignes directrices du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommandent le suivi des patients avec des examens physiques tous les 6 à 12 mois et des mammographies diagnostiques annuelles [141,142]. Dans la 8ème édition du système de classification par étapes de l'AJCC, le CLIS a été retiré du système de classification par étapes et n'est plus inclus dans la catégorie tumeur pathologique in situ (pTis) [143]. Les résultats d'essais cliniques comparatifs randomisés appuient l'utilisation du tamoxifène ou des

inhibiteurs de l'aromatase pour réduire le risque de cancer du sein chez les femmes à risque accru. L'essai sur la prévention du cancer du sein du NSABP a démontré que le risque subséquent de cancer du sein invasif peut être considérablement réduit par le tamoxifène de 56 %. [144]

Dans notre étude, la mastectomie a été réalisée en première intention chez deux patientes qui avait des seins de petites tailles.

3. Reprise chirurgicale en fonction des marges d'exérèse : [4,100]

Les limites d'exérèse constituent un critère majeur de décision thérapeutique, c'est un facteur pronostique de récurrence locale.

La recommandation de l'institut national français de cancer est d'avoir des limites d'exérèse supérieures ou égales à 2mm. La reprise chirurgicale sera proposée systématiquement en cas de marges non saines après chirurgie conservatrice, par une nouvelle chirurgie conservatrice si cela est réalisable, sinon par mastectomie.

Le choix sera en fonction des possibilités techniques d'une nouvelle chirurgie conservatrice et de l'importance des lésions résiduelles attendues (intensité de l'atteinte des berges notamment).

❖ Facteurs de risque de récurrence locale : [145,146]

On distingue 3 catégories : cliniques, histopathologiques et thérapeutique.

➤ Facteurs cliniques :

- ✓ Lésions détectées cliniquement (tumeur, écoulement mammaire, maladie de Paget) ont un taux de récurrence locale plus important par rapport aux lésions détectées uniquement par mammographie.
- ✓ Age : le jeune âge (moins de 40 ou 50 ans selon les séries) augmente le risque de récurrence locale. Cela a été confirmé par de nombreuses études rétrospectives et par les essais de l'EORTC et SWED-CIS.

➤ Facteurs histopathologiques : qualité de l'exérèse, grade nucléaire, taille lésionnelle, profil moléculaire.

- Facteurs liés au traitement : délai entre la chirurgie et la radiothérapie, surimpression péri-cicatricielle (ou boost), tamoxifène.

A noter que du fait de la disposition segmentaire du CCIS et de sa multifocalité fréquente, il y a un risque important de sous-estimation de la taille tumorale estimée sur la mammographie, et donc le risque de récurrence tumorale. Cette sous-estimation est essentiellement fonction du :

- Type histologique :
 - ✓ Le CCIS de type comédocarcinome présente un risque de 20%, donc il y a une bonne corrélation entre l'imagerie et la tumeur et peu de risque de récurrence.
 - ✓ Le CCIS de type micropapillaire et cribriforme présente un risque de 50%, et donc une mauvaise corrélation.
- Grade histologique :
 - ✓ Le CCIS de haut grade, surtout en présence de nécrose, présente une bonne corrélation.
 - ✓ Le CCIS de bas grade a une mauvaise corrélation.

En cas de reprise conservatrice, le chirurgien va se guider sur les indications des comptes rendus histologiques, sur l'induration post-opératoire et sur une éventuelle mammographie qui sera réalisée en cas de micro calcifications résiduelles. Lorsqu'on prévoit des lésions résiduelles minimales, ou dans le doute, cette réexcision sera proposée en informant la patiente d'une éventuelle mastectomie dans un troisième temps selon les résultats histologiques définitifs.

Par contre, lorsqu'on peut prévoir des lésions résiduelles étendues, notamment en cas de micro calcifications, ou lorsque la taille du sein ne le permet pas, la mastectomie doit être proposée.

4. Evaluation axillaire :

Il n'y a pas d'indication à un évidement axillaire en cas de cancer intracanalair strict. L'évidement axillaire est recommandé lorsqu'il existe des foyers de carcinome micro infiltrant (risque de pN+ d'environ 10%). [124,147]

L'envahissement ganglionnaire représente un des facteurs pronostiques le plus important dans la stadification et le traitement du cancer invasif du sein, mais le rôle du ganglion sentinelle dans le CCIS est encore controversé.

Par définition, le CCIS n'a pas le potentiel de s'étendre aux ganglions régionaux à moins qu'il n'y ait une composante invasive ou micro-invasive associée. Néanmoins, depuis la généralisation de la technique du ganglion sentinelle, les chirurgiens, pour des raisons diverses et variées, ont appliqué cette technique à la chirurgie du CIS et l'on retrouve dans la littérature un taux jusqu'à 13% de ganglions sentinelles métastatiques. [126]

La détection per opératoire du ganglion le plus à risque métastatique, l'anatomopathologie définitive plus sélective avec la coloration par Hématéine-Eosine-Safran des coupes sériées, et l'analyse immunohistochimique en cas d'HES négatif, ont permis d'augmenter le taux de détection de micro-métastases (<0.2mm) chez les patientes avec un CCIS qui est devenu 18%. [126]

Yi et al ont déterminé sur une série de 624 patientes avec CCIS ou microinvasion, l'incidence des ganglions sentinelles métastatiques en fonction du diagnostic initial ou final de CCIS : ils retrouvent 6.4% de ganglions sentinelles positifs parmi les patientes avec diagnostic initial de CCIS versus 1.9% pour celles avec un diagnostic final de CCIS (tumorectomie ou mastectomie). [148]

Dans une série de 177 mastectomies pour diagnostic initial de CCIS pur, Domingez retrouve un taux de 11.3% de ganglions sentinelles positifs et 11.2% de cancer invasif en diagnostic final. [126]

En considérant ce risque de découvrir un carcinome infiltrant et du fait de la faible morbidité de ce geste, il est recommandé de rechercher le ganglion sentinelle en cas de mastectomie pour CCIS, d'autant plus que cette technique n'est plus réalisable après mastectomie et que ce geste présente très peu de comorbidités par rapport au curage axillaire.

Dans les situations suivantes, on peut proposer la recherche du ganglion sentinelle, lorsqu'un CIS a été diagnostiqué lors des biopsies préopératoires : [4,100]

- Mastectomie est prévue en première intention.
- Taille tumorale estimée supérieure à 30mm.
- Suspicion de micro invasion radiologique et/ou histologique sur le bilan pré chirurgical.

Dans notre étude, aucune de nos patientes n'a bénéficié de la technique du ganglion sentinelle, par contre le curage ganglionnaire a été réalisé chez une patiente où il n'y avait pas d'envahissement ganglionnaire.

5. Radiothérapie :

La radiothérapie reste le standard après chirurgie conservatrice au vu des données de la littérature. [130,133]

La seule contrainte qui existe est l'âge de la patiente : les dernières recommandations conjointes de la SIOG (Société Internationale d'Oncologie Gériatrique) et de l'EUSOMA (European Society of Mastology) ont confirmé que chez les patientes âgées en bon état générale, la radiothérapie mammaire doit être systématiquement proposée. [149]

Cependant, la longueur du traitement classique qui est de 5 à 7 semaines (en cas de complément d'irradiation du lit tumoral) a conduit certains pays comme la Norvège, à une augmentation des taux de mastectomies pour des lésions de petites tailles et à l'abstention de la radiothérapie pour les femmes de plus de 70 ans. [150]

La décision de l'abstention de la radiothérapie ne peut éventuellement être prise qu'en RCP, ceci après : une évaluation précise des facteurs de risques, chez des patientes de 70 ans et plus, atteintes d'une lésion de moins de 5mm, après une exérèse large, en prévenant la patiente de la nécessité d'une surveillance clinique et surtout radiologique stricte afin d'éviter une récurrence locale invasive pouvant assombrir le pronostic ultérieur [93].

Dans notre étude, la radiothérapie a été indiquée chez deux patientes après traitement conservateur, après décision en RCP.

6. Chimiothérapie :

La chimiothérapie n'a pas d'indication dans le CIS.

Dans notre étude, aucune patiente n'a bénéficié de chimiothérapie.

7. Hormonothérapie :

Certains auteurs [151,152] recommandent une utilisation raisonnable du tamoxifène chez les patientes jeunes ayant un CCIS à haut risque et traitées de façon conservatrice, sous réserve de la présence de récepteurs hormonaux positifs.

D'autres ne recommandent pas l'utilisation du tamoxifène en routine, du fait de l'importance des effets secondaires : cancer de l'endomètre et accidents thromboemboliques.

Dans notre série, 06 patientes parmi 07 prises en charge à partir de 2015 ont bénéficié d'une hormonothérapie.

E. COMPLICATIONS DU TRAITEMENT

1. Complications de la chirurgie :

Après une chirurgie, les principales complications concernent :

- Les troubles de la cicatrisation (hématomes, infections).
- Les séquelles esthétiques du traitement conservateur (SETC : classées en 5 grades).
- Les douleurs locales qui doivent être systématiquement prévenues en post-opératoire. Les douleurs résiduelles sont systématiquement évaluées et traitées.

2. Complication de la radiothérapie :

❖ Complications précoces (moins de 6 mois) :

Les effets secondaires les plus fréquents sont : érythème cutané plus ou moins intense, œdème du sein, douleurs et fatigue.

❖ Complications tardives :

Les séquelles ne peuvent survenir qu'au niveau des volumes irradiés.

Les plus fréquentes sont : fibrose, télangiectasies, séquelles esthétiques, douleurs, pneumopathie radique (souvent asymptomatique) et toxicités cardiaques.

3. Complications de l'hormonothérapie :

- ❖ L'hormonothérapie peut entraîner des troubles vasomoteurs.
- ❖ L'utilisation du tamoxifène est notamment associée à une augmentation du risque de cancer de l'endomètre et d'accident thromboembolique.
- ❖ L'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase et la suppression de la synthèse ovarienne des œstrogènes chez la femme jeune sont notamment associées à un risque d'ostéoporose, nécessitant une surveillance par ostéodensitométrie (au début du traitement puis à intervalles réguliers) et le cas échéant la mise en route d'un traitement.
- ❖ L'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase s'accompagne souvent de douleurs articulaires.

VII. SURVEILLANCE [141,153,154]

A. Surveillance après traitement conservateur

- ❖ Examen clinique : annuel.
- ❖ Imagerie :
 - o 1^{ère} mammographie de contrôle à 6 mois de fin de radiothérapie.
 - o Mammographie et échographie bilatérales annuelles.
- ❖ Situations particulières :
 - o Pour les femmes jeunes, une surveillance clinique biannuelle les 5 premières années est recommandée.
 - o Chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1/BRCA2 ou à haut risque de cancer du sein, une surveillance par IRM mammaire bilatérale annuelle est recommandée.
 - o Si la surveillance est difficile par échomammographie (sein dense ou remanié et femme jeune < 40 ans), une surveillance par IRM mammaire peut être discutée.

B. Surveillance après mastectomie

- ❖ **Examen clinique** : annuel.
- ❖ **Imagerie** : mammographie et échographie annuelles.
- ❖ **Situations particulières** [25] : chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1 /BRCA2 ou à haut risque de cancer du sein, une IRM mammaire controlatérale annuelle est recommandée.

C. Dans tous les cas :

- ❖ Aucun examen de recherche des métastases n'a de place dans la surveillance des CCIS traités.
- ❖ Il n'y a aucune indication du dosage des marqueurs tumoraux.

VIII. PRONOSTIC

A. Récidive : [4]

Le CIS est une maladie hétérogène comprenant différents sous types de pronostic variable.

- ❖ Les facteurs de risque de récurrence sont nombreux :
 - **Age jeune** : facteur pronostique indépendant de rechute locale après un traitement conservateur (avec ou sans radiothérapie). Le seuil de 40 ans est communément retenu mais il reste théorique, et le risque semblant linéaire.
 - **Atteinte des marges d'exérèse** : facteur de rechute locale, mais des divergences concernant la définition de l'atteinte des marges existent. Les marges d'exérèse entre 2 et 10 mm sont associées à une diminution du risque de récurrence locale.
 - **Taille lésionnelle et multifocalité** : facteurs pronostiques indépendants, et doivent être pris en compte car elles ont un impact sur le geste chirurgical.
 - **Grade nucléaire** : le grade élevé (ou grade III) est considéré par plusieurs auteurs comme un facteur de risque de récurrence locale. [137]

- **Profil moléculaire** : l'expression des récepteurs hormonaux et la surexpression de l'Her2 ne sont pas analysées en routine dans les CCIS. Mais, il semble que les lésions n'exprimant pas les récepteurs hormonaux et surexprimant Her2 possèdent une agressivité et un taux de récidives locales invasives plus importants. [155]
- **Facteurs liés au traitement**
 - o Délai entre chirurgie et radiothérapie : un délai de plus de 12 semaines augmentait nettement le taux de récurrence locale à 10 ans (23 % contre 11 % si délai n'excède pas 12 semaines). [156]
 - o Boost.
 - o Tamoxifène.
- ❖ Les récidives locales surviennent souvent entre 4 et 7 ans après chirurgie conservatrice et radiothérapie [157,158]. Elles peuvent être de découverte clinique (induration ou rétraction péri-cicatricielle) mais le plus souvent radiologique (apparition de nouvelles microcalcifications, d'une zone de surdensité ou d'une distorsion architecturale). La majorité des récidives locales survient à proximité du site tumoral initial. Dans la moitié des cas il s'agit d'un nouveau foyer de CCIS, mais pour le reste il s'agit de récidives locales invasives, d'agressivité très variable. Les CCIS de haut grade et ceux dont l'exérèse est « limite » récidivent plus précocement. [158]
- ❖ Les données de la littérature publiées depuis 2009 sont insuffisantes à ce jour pour considérer la présence de nécrose, le grade nucléaire élevé, la surexpression de Her2 et la présence de récepteurs hormonaux comme des facteurs décisionnels pour orienter le geste chirurgical.
- ❖ **Carcinome lobulaire in situ (CLIS) :**
 - C'est un facteur de risque et un précurseur morphologique non obligatoire du carcinome mammaire invasif.

- McDivitt et ses collègues ont fait état d'une étude de suivi portant sur 50 patients atteints de CLIS traités par excision locale, dont les résultats sont les suivants :
 - o Risque cumulatif de cancer du sein invasif : 8% après 5 ans, 15% après 10 ans, 27% après 15 ans, 35 % après 20 ans et plus de 50% après 23 ans. Le risque cumulatif de cancer du sein controlatéral était de 10% après 10 ans, 15% après 15 ans et 25% après 20 ans.
 - o Risque relatif de cancer du sein invasif après diagnostic d'HLA est 3 à 5 fois plus élevé que dans la population générale, environ la moitié de celui de la CLIS.
 - o La plupart des carcinomes invasifs qui se sont développés chez les femmes atteintes d'HLA avaient un faible grade Nottingham et une excellente survie.

❖ **Le Van Nuys Pronostic Index : [159]**

- Vu la difficulté de choix entre traitement conservateur et mastectomie d'un côté, et d'indiquer ou s'abstenir de la radiothérapie d'un autre côté, une équipe de l'Université Southern California a proposé le score de Van Nuys Pronostic index (VNPI).
- Combinaison des 3 facteurs prédictifs de récurrence locale : taille tumorale, épaisseur des marges, histologie (grade nucléaire, comédonécrose), chacun de ces facteurs est marqué de 1 à 3 points, et la somme totale des valeurs pour les trois paramètres a été considéré comme une indication de la probabilité de récurrence locale, et module ainsi l'option thérapeutique. Le tableau résume cette classification :

	1 Point	2 Points	3 Points
Taille	≤ 15 mm	16 à 40 mm	>40 mm
Grade	Bas à moyen sans nécrose	Bas à moyen avec nécrose	Haut
Marges d'exérèse	≥ 10 mm	1 à 9 mm	< 1 mm
Age de la patiente	>60 ans	40 à 60 ans	<40 ans
Score	Traitement proposé		
4 – 6	Tumorectomie large		
7 + marges ≥ 3mm	Tumorectomie large		
7 + marges < 3mm	Tumorectomie large + radiothérapie		
8 + marges ≥ 3mm	Tumorectomie large + radiothérapie		
8 + marges < 3mm	Mastectomie		
9 + marges ≥ 5mm	Tumorectomie large + radiothérapie		
9 + marges < 5mm	Mastectomie		
10 – 12	Mastectomie		

Tableau XXV : Van Nuys Pronostic Index. [159]

B. Mortalité : [24,153]

- ❖ Le cancer du sein est au premier rang des décès par cancer chez la femme (18.9%). Les évolutions inverses de mortalité et d'incidence du cancer du sein peuvent s'expliquer en partie par l'amélioration des thérapeutiques et le diagnostic plus précoce lié au développement du dépistage.
- ❖ Le CIS en lui-même ne met pas en jeu le pronostic vital, mais il est associé à un risque augmenté de cancer invasif du sein.
- ❖ Les données provenant d'études de population indiquent que le taux de mortalité à 10 ans chez les patientes avec CCIS est inférieur à 2% après tumorectomie ou mastectomie. Cette mortalité est liée soit un foyer de carcinome invasif méconnu initialement, soit un reliquat résiduel de CIS après exérèse incomplète évoluant secondairement vers l'invasion, soit à un carcinome invasif de novo.

IX. DEPISTAGE

Le dépistage en cancérologie consiste à détecter une lésion maligne avant qu'elle ne soit symptomatique. Le cancer du sein répond aux critères définis par l'OMS pour qu'une maladie puisse être dépistée : [160]

- Maladie fréquente : 1^{er} cancer féminin dans les pays industrialisés.
- Maladie grave : première cause de mortalité féminine par cancer.
- Histoire naturelle connue et pronostic dépendant du volume tumoral au moment du diagnostic. [161]
- Prise en charge des lésions détectées a été évaluée et prouvée, tant sur le plan du diagnostic que thérapeutique des cancers dépistés.
- Existence d'un test : la mammographie, qui est, sous réserve d'une assurance de qualité, sensible et spécifique, supportable pour la population, et d'un coût acceptable.
- Impact du dépistage sur la mortalité par cancer du sein a été étudié par de multiples essais, randomisés ou non, d'envergure et de méthodologie variables, qui permettent d'estimer la part respective des inconvénients et des avantages du dépistage. [162]

L'objectif du dépistage est de détecter des cancers de stade précoce pour les prendre en charge avec de meilleures chances de guérison. Certaines lésions détectées par la mammographie et traitées ne se seraient pas développées, ou n'auraient pas évolué et n'auraient été à l'origine d'aucun symptôme, répondant à la définition du surdiagnostic. Il est inhérent à tout dépistage mais plus ou moins important selon les techniques utilisées et le dépistage concerné.

Le surdiagnostic concerne surtout les cas de cancers in situ. On considère qu'environ un cancer in situ sur trois serait susceptible de ne pas évoluer et correspondrait donc à un surdiagnostic. [163]

La Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM) a estimé en 2012 le surdiagnostic global du cancer du sein à environ 10% des cas [163] et a conclu que cela ne remettait pas en cause les bénéfices du dépistage organisé.

Dans l'état actuel des connaissances, il n'est aujourd'hui pas possible de prédire l'évolutivité d'une lésion au moment de son diagnostic. L'ensemble des lésions détectées font donc l'objet d'un traitement. La prise en charge des cancers faisant l'objet d'un surdiagnostic correspond au surtraitement. L'identification des marqueurs de pronostic ou d'agressivité est un enjeu important pour repérer parmi les cancers peu évolutifs et leur proposer une stratégie adaptée.

Sur ces données, et à la lumière des résultats des programmes de dépistage dans différents pays, les expériences ont démontré que, dans les conditions optimales de qualité et sous réserve d'une évaluation permanente, les bénéfices du dépistage sont supérieurs à ses inconvénients et sera poursuivi malgré les quelques cas de surdiagnostic et surtraitement.

Conclusion

CONCLUSION

Le carcinome in situ est une prolifération cellulaire maligne constituant la 1ère étape de la cancérisation mammaire. Il existe 2 types.

Les CCIS représentent 85 à 90 % des cancers du sein in situ, soit 7000 à 8000 nouvelles patientes par an. Leur incidence est en augmentation du fait de la généralisation du dépistage. Malgré un bon pronostic avec une survie globale à dix ans supérieur à 95 %, le taux de récurrence invasive peut atteindre 13 % en cas de traitement conservateur sans radiothérapie. Les recommandations de prise en charge des patientes atteintes de CCIS répondent à un réel enjeu de santé publique au regard de leur fréquence, de leur incidence en augmentation et de l'importance d'une prise en charge initiale de qualité.

Les CLIS représentent environ 10 à 15 % des cancers du sein in situ, soit approximativement 0,5 à 3,8 % de l'ensemble des cancers du sein. Du fait de cette relative rareté, la prise en charge est actuellement très peu standardisée. Les recommandations de prise en charge des patientes atteintes de CLIS ont pour objectif d'identifier, les attitudes cliniques de référence sur la base des données aujourd'hui disponibles.

10% des CCIS sont découverts devant une anomalie clinique : masse palpable, écoulement mamelonnaire séro-sanglant ou maladie de Paget.

Il se présente le plus souvent comme un foyer de microcalcifications plus ou moins associé à une opacité.

La mammographie correspond au gold standard pour le dépistage des CCIS, couplée à l'échographie mammaire parfois l'IRM mammaire, quant à l'histologie elle a également un rôle fondamental dans le diagnostic, car elle permet d'orienter vers la bénignité ou malignité de la lésion.

Le traitement de première intention est la chirurgie conservatrice associée à la radiothérapie, la mastectomie est indiquée si la lésion est étendue, en cas de petits seins ou en concertation avec la patiente. Quelque soit le traitement préconisé, il faut respecter les marges d'exérèse supérieures à 2mm. Il n'y a pas d'indication au curage axillaire, le ganglion sentinelle est indiqué chaque fois qu'il y a une suspicion de micro invasion, de lésions étendues ou de haut grade.

Finalement, grâce à un traitement local adapté, ces pathologies peuvent être guéries presque à 100% à ce stade. Le risque est l'évolution vers une récurrence sous forme invasive qui dans 12 à 15 % des cas peut conduire à long terme à une évolution métastatique.

De nombreuses tentatives de désescalades thérapeutiques sont en cours, mais il est très difficile de fixer un (seuil acceptable) de récurrence locale avec l'omission de certains traitements, comme la radiothérapie et encore plus la chirurgie. Il reste encore difficile de trouver un équilibre optimal entre le surtraitement et le sous-traitement.

Annexes

Annexes

Annexe 1:

FICHE D'EXPLOITATION

A. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

- ✓ Nom et prénom :
- ✓ Age : ≤ 20 ☐ 21–45ans ☐ 46–69ans ☐ > 69 ans ☐
- ✓ Téléphone :
- ✓ Origine géographique : Rurale ☐ Urbaine ☐
- ✓ Profession : Femme au foyer ☐ Sans profession ☐ Fonctionnaire ☐
- ✓ Niveau scolaire : Bas ☐ Moyen ☐ Haut ☐
- ✓ Niveau socio-économique : Bas ☐ Moyen ☐ Haut ☐
- ✓ Habitudes toxiques : Tabagisme ☐ Alcool ☐ Autres ☐

B. ANTECEDENTS ET FACTEURS DE RISQUE :

1. Gynéco-obstétricaux :

- ✓ Age de la ménarche : < 12 ans ☐ ≥ 12 ans ☐
- ✓ Parité : Nullipare ☐ Paucipare (≤ 2) ☐ Multipare (≥ 3) ☐
- ✓ Age de la première grossesse : ≥ 30 ans ☐ < 30 ans ☐
- ✓ Mode d'allaitement : Artificiel ☐ Au sein ☐ Mixte ☐ Durée :
- ✓ Statut hormonal: En activité génitale ☐ Ménopausée ☐ : < 55 ans ☐ > 55 ans ☐
- ✓ Prise hormonale :
Contraception orale OP ☐ DIU ☐ Ligature tubaire ☐ Aucune ☐ THS: Oui ☐ Non ☐

2. Personnels :

a. Gynécologiques

- ✓ Mastopathie connue : Non ☐ Oui ☐ : type :
- ✓ Antécédent de cancer gynécologique :
Sein ☐ Ovaire ☐ Endomètre ☐ Autre ☐
- ✓ Autres cancers : Colon ☐ Autre ☐

b. Médicaux

- ✓ Néoplasie connue : Non ☐ Oui ☐ : type :
- ✓ Notion de contagé tuberculeux : Oui ☐ Non : ☐
- ✓ Pathologies chroniques : Non ☐ Oui ☐ : type :

c. Chirurgicaux : Non ☐ Oui ☐ : type :

3. Familiaux :

- ✓ Type de pathologie : Cancer du sein ☐ Mastopathie bénigne ☐ Autres cancers
- ✓ Lien de parenté : Mère ☐ Sœur ☐ Tante ☐ Cousine ☐ Nièce ☐

C. DIAGNOSTIC CLINIQUE :

1. Interrogatoire :

a. Date de la 1^{ère} consultation :/...../.....

b. Délai de consultation :

c. Circonstances de découverte :

Autopalpation ☐ Examen clinique ☐ Dépistage ☐ : Clinique ☐ Radiologique ☐

d. Motif de consultation : Asymptomatique ☐ Nodule ☐ Mastodynie ☐ Modifications cutanées ☐ Ecoulement mamelonnaire ☐ Autres ☐ :

e. Début : Asymptomatique ☐ Brutal ☐ Progressif ☐

2. Examen clinique :

a. Examen sénologique :

✓ Focalité : Sein droit : ☐ Sein gauche : ☐ Bilatéral : ☐

✓ Inspection : Augmentation volume ☐ Rougeur ☐ Peau d'orange ☐
Rétraction mamelonnaire ☐

✓ Palpation :

1/ Nodule : unique ☐ multiples ☐

2/ Taille du nodule : cm.

3/ Douleur à la palpation : Oui ☐ Non ☐

4/ Siège :

5/ Consistance : Dure ☐ Molle ☐ Ferme ☐

6/ Mobilité : Mobile ☐ Fixe ☐ : par rapport: plan superficiel ☐ plan profond ☐

7/Écoulement : Non ☐ Oui ☐ Caractère :

b. Aires ganglionnaires : Adénopathies: Non ☐ Oui ☐ Siège: -Caractère :

D. DIAGNOSTIC PARA CLINIQUE :

1. Radiologie :

a. Mammographie : Non ☐ Oui ☐ Date :/...../.....

✓ Opacité : Non : ☐ Oui : ☐ - Siège :

✓ Caractères : stellaire : ☐ autres : ☐

✓ Microcalcifications : Non ☐ Oui ☐ : caractère:

✓ Epaissement de la peau en regard : Oui ☐ Non ☐

✓ Désorganisation architecturale : Oui ☐ Non ☐

✓ Autres :

b. Échographie mammaire : Non ☐ Oui ☐ Date :/...../.....

✓ Anomalies :

✓ Caractéristiques échographiques :

c. Conclusion : ACR :

d. IRM mammaire : Non ☐ Oui ☐ : résultats :

2. Histologie pré-opératoire :

a. Matériels :

Cytoponction ☐ Microbiopsie au Tru-cut ☐ Biopsie échoguidée ☐ Extemporaneé ☐ Pièce opératoire ☐

b. Résultats anatomo-pathologiques :

☐ Carcinome canalaire in situ

Grade : Bas ☐ Intermédiaire ☐ Haut ☐

Architecture :

Comédonécrose : oui ☐ non ☐

☐ Carcinome lobulaire in situ :

Grade : Bas ☐ Intermédiaire ☐ Haut ☐

Architecture : Comédonécrose : oui ☐ non ☐

☐ Récepteurs hormonaux : Non ☐ Oui ☐ : RE: % RP: %

E. TRAITEMENT :

1. Chirurgie : Oui ☐ Non ☐ Date :/...../.....

- Type de chirurgie :

☐ Traitement conservateur seul Repérage: stéréotaxique ☐ Echographique ☐

☐ Traitement conservateur puis mastectomie

☐ Mastectomie d'emblée

- Geste ganglionnaire :

☐ Curage ganglionnaire ☐ Prélèvement ganglionnaire

☐ Ganglion sentinelle

- Complications : Non ☐ Oui ☐ : type :

2. Histologie post-opératoire :

a. Type histologique :

☐ Carcinome canalaire in situ

Grade : Bas ☐ Intermédiaire ☐ Haut ☐

Architecture :

Comédonécrose : oui ☐ non ☐

☐ Carcinome lobulaire in situ :

Grade : Bas ☐ Intermédiaire ☐ Haut ☐

Architecture :

Comédonécrose : oui ☐ non ☐

b. Limites chirurgicales : In sano ☐ Non in sano ☐ :

c. Récepteurs hormonaux : Non ☐ Oui ☐ : RE: % RP: %

- 3. Radiothérapie :** Oui ☐ Non ☐
- a. Radiothérapie externe ☐ Curiethérapie ☐
- b. Volume cibles :
- Sein ☐ Paroi ☐ Lit tumoral ☐
- Aires ganglionnaires: Axillaire ☐ Sus claviculaire ☐ Chaîne mammaire interne ☐
- c. Dose :
- d. Fractionnement : classique (2Gy/S) : ☐ hypo fractionné : ☐
- e. Etalement :
- f. Complications : Non ☐ Oui ☐ : type: Radiomucite ☐ Radiodermite ☐ Autre ☐ :
- 4. Hormonothérapie :** Non ☐ Oui ☐ :
- Anti estrogéniques ☐ - Antiaromatases ☐
- Dose : -Durée prescrite : -Effets indésirables :
- F. Evolution :**
- Récidive : -≤6mois ☐ >6mois ☐ locorégionale ☐ à distance ☐ : site:
- Traitement envisagé :
- G. Surveillance :**
- Clinique : ☐
- Para clinique : Echographie ☐ Echo-mammographie ☐ Echographie pelvienne ☐
- Date de dernière consultation :/..... /.....
- Décès: Non ☐ Oui ☐ cause :

Annexe 2. Classification OMS 2012 des histologiques des cancer du sein

Tumeurs épithéliales malignes
Carcinomes non infiltrants • Carcinome canalaire in situ (intracanalaire) (CCIS) • Carcinome lobulaire in situ (CLIS)
Carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique (canalaire TNS) (40 à 75%) • Carcinome de type mixte • Carcinome pléomorphe • Carcinome avec cellules géantes ostéoclastiques • Carcinome avec aspects choriocarcinomateux • Carcinome avec aspects mélanocytaires
Carcinome lobulaire infiltrant (5 à 15%)
Carcinome tubuleux (2 à 7%)
Carcinome cribriforme infiltrant (0,8 à 3,5%)
Carcinome médullaire (1 à 7%)
Carcinome produisant de la mucine • Carcinome mucineux (2%) • Cystadénocarcinome et carcinome à cellules cylindriques sécrétantes • Carcinome à cellules en bague à chaton
Tumeurs neuroendocrines du sein (5 à 10%) • Carcinome neuroendocrine de type solide • Carcinoïde atypique • Carcinome à petites cellules • Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
Carcinome papillaire infiltrant (<1 à 2%)
Carcinome micropapillaire infiltrant (<2%)
Carcinome apocrine
Carcinome métaplasique (<5%) • Carcinome métaplasique de type épithélial pur • Carcinome épidermoïde • Adénocarcinome avec métaplasie à cellules fusiformes • Carcinome adénosquameux • Carcinome mucoépidermoïde • Carcinome métaplasique mixte à composante épithéliale et conjonctive
Carcinome à cellules riches en lipides (<1 à 6%)
Carcinome sécrétant (<0,15%)
Carcinome oncocytaire
Carcinome adénoïde kystique (0,5%)

Carcinome à cellules acineuses
Carcinome à cellules claires (riches en glycogène)
Carcinome sébacé
Carcinome inflammatoire
Maladie de Paget du mamelon
Tumeurs myoépithéliales
Myoépithéliome malin
Tumeurs mésenchymateuses malignes
Hémiangiopéricytome
Fibrosarcome
Schwannome malin
Angiosarcome
Liposarcome
Rhabdomyosarcome
Ostéosarcome
Léiomyosarcome
Tumeurs malignes mixtes épithéliales et conjonctives
Sarcome phyllode
Carcinosarcome
Lymphomes malins
Lymphome B diffus à grandes cellules
Lymphome de Burkitt
Lymphome du MALT de la zone marginale
Lymphome folliculaire
Métastases mammaires
Tumeurs du sein de l'homme
Carcinome in situ
Carcinome infiltrant

Résumé

Резюме

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent et constitue, de ce fait, un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale et national à cause de son incidence élevée et sa mortalité puisqu'il présente la première cause de décès par cancer chez la femme. Le carcinome in situ (CIS) est une variété du cancer du sein non invasif qui regroupe plusieurs entités histologiques variées parmi elles on distingue les carcinomes canaux in situ (CCIS) et les carcinomes lobulaires in situ (CLIS). Le CIS se définit comme une prolifération de cellules malignes dans le réseau galactophorique, sans franchissement de la membrane basale du système ductulo-glandulaire.

Nous proposons à travers ce travail d'étudier l'épidémiologie les modalités diagnostiques, moyens thérapeutiques ainsi que le pronostic du CIS du sein chez les patientes prises en charge dans le service Gynécologie-obstétrique 1 du CHU Hassan 2. Cette étude rétrospective porte sur 16 patientes opérées pour CIS de sein prouvés à l'histologie, entre Janvier 2009 et Décembre 2019. L'âge moyen de nos patientes était de 45.875 ans, le pic de fréquence était entre 29-45ans, le niveau socio-économique était bas dans 81.15% des cas. Sur le plan clinique, notre série était caractérisée par une atteinte fréquente du sein gauche (57.15%) et du quadrant super externe et la jonction des quadrants externes (57.14%). Sur le plan histologique toutes les tumeurs étaient des carcinomes canaux in situ avec prédominance du type cribriforme (81.25%). La positivité des récepteurs hormonaux était notée chez 7 patientes. Concernant le volet thérapeutique la chirurgie radicale était la plus pratiquée (81.25%) associée à un curage ganglionnaire dans un seul cas, ainsi que la radiothérapie adjuvante a été indiquée chez 2 patientes (12.5%), et l'hormonothérapie chez 6 patientes.

Malgré l'évolution favorable de la plupart de nos patientes, le pronostic du cancer du sein demeure réservé du fait du diagnostic tardif, Le CIS en lui-même ne met pas en jeu le pronostic vital, mais il est associé à un risque augmenté de cancer invasif du sein, d'où l'intérêt de promouvoir une politique nationale de dépistage précoce pour lutter contre ce problème, qui présente le seul garant d'amélioration du pronostic de cette pathologie.

Références

1676164C62

- [1] Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001;2:133-40. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(00\)00254-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(00)00254-0).
- [2] Phillips KA, Glendon G, Knight JA. Putting the risk of breast cancer in perspective. *N Engl J Med* 1999;340:141-4. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400211>.
- [3] Belkacémi Y, Boussen H, Hamdi-Cherif M, Benider A, Errihani H, Mrabti H, et al. Young women breast cancer epidemiology in North Africa 2010. <http://hdl.handle.net/2042/38705>.
- [4] Prise en charge du carcinome canalaire in situ – Questions d'actualité – Rapport intégral – Recommandations et référentiels INCa septembre 2015. INCa; 2015.
- [5] Trojani M, Grogan GM. Anatomie pathologique du sein. *EMC Gynécologie* 1998;[810-B-10]:18p.
- [6] Registre des Cancers de la Région du grand Casablanca 2004 2004. <http://www.contrelecancer.ma/fr/documents/registre-des-cancers-de-la-region-du-grand-casablanca/>.
- [7] Beltjens F. Hyperplasie lobulaire atypique et carcinome lobulaire in situ : description, corrélations radio-histologiques et conduite à tenir. *Imagerie de la Femme* 2017;27:181-9. <https://doi.org/10.1016/j.femme.2017.09.006>.
- [8] Vincent-Salomon A. Classification morphologique des carcinomes mammaires de type rare. *La Lettre du Cancérologue* 2013;XXII:166-71.
- [9] Mkhini I, Fatnassi R, Saidi W, Mansouri W, Rebhi I, Kraïem S, et al. Maladie de Paget du mamelon. *Imagerie de la Femme* 2016;26:31-5. <https://doi.org/10.1016/j.femme.2016.01.002>.
- [10] Sandadi S. Breast Diseases: Detection, Management, and Surveillance of Breast Disease. *Comprehensive Gynecology*. Seventh Edition, Elsevier; 2017, p. 294-328.
- [11] Registre des cancers de la région du Grand Casablanca pour la période 2008 – 2012 2016.
- [12] Registre des cancers dans la région de Rabat 2009-2012 n.d.
- [13] Tazi MA, Er-Raki A, Benjaafar N. Cancer incidence in Rabat, Morocco: 2006-2008. *Ecancermedalscience* 2013;7. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2013.338>.
- [14] L. Chbani, I. Hafid, M. Berraho, O. Mesbahi, C. Nejari, A. Amarti. Aspects épidémiologiques et anatomopathologiques des cancers dans la région de Fès-Boulemane (Maroc). *Eastern Mediterranean Health Journal* 2013;263-70.
- [15] Cancer Facts & Figures 2020. USA: American Cancer Society; 2020.
- [16] Sumner WE, Koniaris LG, Snell SE, Spector S, Powell J, Avisar E, et al. Results of 23,810 cases of ductal carcinoma-in-situ. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1638-43. <https://doi.org/10.1245/s10434-006-9316-1>.
- [17] Cutuli B, Lemanski C, Fourquet A, de Lafontan B, Giard S, Lancrenon S, et al. Carcinomes canauxaires in situ (CCIS). Caractéristiques histopathologiques et traitement : analyse de 1 289 cas. *Bulletin du Cancer* 2010;97:301-10. <https://doi.org/10.1684/bdc.2010.1048>.
- [18] Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-917. <https://doi.org/10.1002/ijc.25516>.
- [19] McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000;321:624-8. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7261.624>.
- [20] Merviel P, Jouvance O, Naepels P, Fauvet R, Cabry-Goubet R, Gagneur O, et al. Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2011;39:486-90. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2010.10.015>.
- [21] F. Molinié, L. Daubisse-Marliac, P. Delafosse, B. Tretarre. Épidémiologie du cancer du sein de la femme jeune, Strasbourg: 2010, p. 32-41.
- [22] Vogel VG. 15 – Epidemiology of Breast Cancer. In: Bland KI, Copeland EM, Klimberg VS, Gradishar WJ, editors. *The Breast* (Fifth Edition), Elsevier; 2018, p. 207-218.e4. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35955-9.00015-5>.
- [23] MacMahon B, Trichopoulos D, Brown J, Andersen AP, Cole P, deWaard F, et al. Age at menarche, urine estrogens and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1982;30:427-31. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910300408>.
- [24] Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Wilkie H, Ballard-Barbash R. Mortality among women with ductal carcinoma in situ of the breast in the population-based surveillance, epidemiology and end results program. *Arch Intern Med* 2000;160:953-8. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.7.953>.
- [25] Doutriaux-Dumoulin I. Suivi des patientes porteuses d'une mutation des gènes BRCA1 et 2 : recommandations de l'InCa 2017. *Imagerie de la Femme* 2018;28:6-18. <https://doi.org/10.1016/j.femme.2018.01.004>.
- [26] Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips K-A, Mooij TM, Roos-Blom M-J, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA* 2017;317:2402-16. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112>.
- [27] Dupont WD, Page DL. Breast cancer risk associated with proliferative disease, age at first birth, and a family history of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1987;125:769-79. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114594>.
- [28] Kelsey JL. A review of the epidemiology of human breast cancer. *Epidemiol Rev* 1979;1:74-109. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036215>.
- [29] Ramon JM, Escriba JM, Casas I, Benet J, Iglesias C, Gavalda L, et al. Age at first full-term pregnancy, lactation and parity and risk of breast cancer: a case-control study in Spain. *Eur J Epidemiol* 1996;12:449-53. <https://doi.org/10.1007/BF00143995>.
- [30] Albrechtsen G, Heuch I, Kvåle G. Multiple births, sex of children and subsequent breast-cancer risk for the mothers: a prospective study in Norway. *Int J Cancer* 1995;60:341-4. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910600311>.
- [31] Leon DA, Carpenter LM, Broeders MJ, Gunnarskog J, Murphy MF. Breast cancer in Swedish women before age 50: evidence of a dual effect of completed pregnancy. *Cancer Causes Control* 1995;6:283-91. <https://doi.org/10.1007/BF00051403>.
- [32] Freund C, Mirabel L, Annane K, Mathelin C. Allaitement maternel et cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2005;33:739-44. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2005.07.030>.
- [33] Benabu J-C, Stoll J, Gonzalez M, Mathelin C. Travail de nuit, travail posté : facteur de risque du cancer du sein ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2015;43:791-9. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.10.004>.
- [34] Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, Pukkala E, Schernhammer ES. Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2005;41:2023-32. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.05.010>.

- [35] Jia Y, Lu Y, Wu K, Lin Q, Shen W, Zhu M, et al. Does night work increase the risk of breast cancer? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Epidemiol* 2013;37:197-206. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2013.01.005>.
- [36] Wang F, Yeung KL, Chan WC, Kwok CCH, Leung SL, Wu C, et al. A meta-analysis on dose-response relationship between night shift work and the risk of breast cancer. *Ann Oncol* 2013;24:2724-32. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt283>.
- [37] Kamdar BB, Tergas AI, Mateen FJ, Bhayani NH, Oh J. Night-shift work and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138:291-301. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2433-1>.
- [38] Ijaz S, Verbeek J, Seidler A, Lindbohm M-L, Ojajärvi A, Orsini N, et al. Night-shift work and breast cancer--a systematic review and meta-analysis. *Scand J Work Environ Health* 2013;39:431-47. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3371>.
- [39] He C, Anand ST, Ebell MH, Vena JE, Robb SW. Circadian disrupting exposures and breast cancer risk: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health* 2015;88:533-47. <https://doi.org/10.1007/s00420-014-0986-x>.
- [40] Mediavilla MD, Cos S, Sánchez-Barceló EJ. Melatonin increases p53 and p21WAF1 expression in MCF-7 human breast cancer cells in vitro. *Life Sci* 1999;65:415-20. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(99\)00262-3](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(99)00262-3).
- [41] Akbulut H, Icli F, Büyükelcik A, Akbulut KG, Demirci S. The role of granulocyte-macrophage-colony stimulating factor, cortisol, and melatonin in the regulation of the circadian rhythms of peripheral blood cells in healthy volunteers and patients with breast cancer. *J Pineal Res* 1999;26:1-8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.1999.tb00560.x>.
- [42] Stoll F, Akladios CY, Mathelin C. Vitamine D et cancer du sein : y a-t-il un lien ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2013;41:242-50. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2013.02.002>.
- [43] Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev Med* 1990;19:614-22. [https://doi.org/10.1016/0091-7435\(90\)90058-r](https://doi.org/10.1016/0091-7435(90)90058-r).
- [44] John EM, Schwartz GG, Dreon DM, Koo J. Vitamin D and breast cancer risk: the NHANES I Epidemiologic follow-up study, 1971-1975 to 1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:399-406.
- [45] Ward M, Berry DJ, Power C, Hyppönen E. Working patterns and vitamin D status in mid-life: a cross-sectional study of the 1958 British birth cohort. *Occup Environ Med* 2011;68:902-7. <https://doi.org/10.1136/oem.2010.063479>.
- [46] Lasset C, Bonadona V. Chapitre 2 – Épidémiologie du cancer du sein. In: Mignotte H, editor. *Maladies du sein (Deuxième Édition)*, Paris: Elsevier Masson; 2011, p. 21-8. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-70543-4.00002-7>.
- [47] Stratton MR, Rahman N. The emerging landscape of breast cancer susceptibility. *Nat Genet* 2008;40:17-22. <https://doi.org/10.1038/ng.2007.53>.
- [48] Ghossaini M, Pharoah PDP, Easton DF. Inherited Genetic Susceptibility to Breast Cancer. *The American Journal of Pathology* 2013;183:1038-51. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.07.003>.
- [49] Sjöblom T, Jones S, Wood LD, Parsons DW, Lin J, Barber TD, et al. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science* 2006;314:268-74. <https://doi.org/10.1126/science.1133427>.
- [50] Stoppa-Lyonnet D, Stern MH, Soufir N, Lenoir G. Prédispositions génétiques aux cancers : actualités et perspectives en 2010. *Pathologie Biologie* 2010;58:324-30. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2010.02.004>.
- [51] Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet* 1991;48:232-42.
- [52] Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer* 1985;55:2698-708. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19850601\)55:11<2698::aid-cnrc2820551127>3.0.co;2-a](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19850601)55:11<2698::aid-cnrc2820551127>3.0.co;2-a).
- [53] Page DL, Rogers LW. Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. *Hum Pathol* 1992;23:1095-7. [https://doi.org/10.1016/0046-8177\(92\)90026-y](https://doi.org/10.1016/0046-8177(92)90026-y).
- [54] Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV. Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. Cancer Committee of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:1053-5.
- [55] Hanby AM, Walker C, Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours series – volume IV. Lyon, France: IARC Press. *Breast Cancer Research* 2004;6:133. <https://doi.org/10.1186/bcr788>.
- [56] Lakhani SR. The transition from hyperplasia to invasive carcinoma of the breast. *J Pathol* 1999;187:272-8. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199902\)187:3<272::AID-PATH265>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199902)187:3<272::AID-PATH265>3.0.CO;2-2).
- [57] Kelloff GJ, Sigman CC. Assessing intraepithelial neoplasia and drug safety in cancer-preventive drug development. *Nat Rev Cancer* 2007;7:508-18. <https://doi.org/10.1038/nrc2154>.
- [58] Lakhani, S, Ellis, I, Schnitt, S, Tan, P, Van De Vijver. WHO Classification of Tumours: Breast Tumours (WHO Classification of Tumours). vol. 2. 5^e Edition. WHO; 2019.
- [59] FA T, P D. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. vol. 4. 3rd ed. WHO; 2003.
- [60] Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, Lester SC, Kaelin CM. Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 2004;350:1430-41. <https://doi.org/10.1056/NEJMra031301>.
- [61] Kuerer HM, Albarracín CT, Yang WT, Cardiff RD, Brewster AM, Symmans WF, et al. Ductal carcinoma in situ: state of the science and roadmap to advance the field. *J Clin Oncol* 2009;27:279-88. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.3103>.
- [62] Cabbarot E. Histoire naturelle des cancer du sein. *EMC Gynécologie* 2000;[864-A-10].
- [63] Ma X-J, Salunga R, Tuggle JT, Gaudet J, Enright E, McQuary P, et al. Gene expression profiles of human breast cancer progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:5974-9. <https://doi.org/10.1073/pnas.0931261100>.
- [64] Coleman WB. Breast Ductal Carcinoma in Situ: Precursor to Invasive Breast Cancer. *Am J Pathol* 2019;189:942-5. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2019.03.002>.
- [65] Cabbarot E. Histoire naturelle des cancers du sein. *EMC – Gynécologie* 2000.
- [66] Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, Robanus-Maandag EC, Bosch CA, Duval C, et al. Histological type and marker expression of the primary tumour compared with its local recurrence after breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ. *Br J Cancer* 2001;84:539-44. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1618>.
- [67] Lebeau A, Unholzer A, Amann G, Kronawitter M, Bauerfeind I, Sendelhofert A, et al. EGFR, HER-2/neu, cyclin D1, p21 and p53 in correlation to cell proliferation and steroid hormone receptor status in ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2003;79:187-98. <https://doi.org/10.1023/a:1023958324448>.

- [68] Altintas S, Lambein K, Huizing MT, Braems G, Asjoe FT, Hellemans H, et al. Prognostic significance of oncogenic markers in ductal carcinoma in situ of the breast: a clinicopathologic study. *Breast J* 2009;15:120–32. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4741.2009.00686.x>.
- [69] Provenzano E, Hopper JL, Giles GG, Marr G, Venter DJ, Armes JE. Biological markers that predict clinical recurrence in ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer* 2003;39:622–30. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(02\)00666-4](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(02)00666-4).
- [70] Kerlikowske K, Molinaro AM, Gauthier ML, Berman HK, Waldman F, Bennington J, et al. Biomarker expression and risk of subsequent tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:627–37. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq101>.
- [71] Hanley K, Wang J, Bourne P, Yang Q, Gao AC, Lyman G, et al. Lack of expression of androgen receptor may play a critical role in transformation from in situ to invasive basal subtype of high-grade ductal carcinoma of the breast. *Hum Pathol* 2008;39:386–92. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2007.07.007>.
- [72] Albonico G, Querzoli P, Ferretti S, Rinaldi R, Nenci I. Biological profile of in situ breast cancer investigated by immunohistochemical technique. *Cancer Detect Prev* 1998;22:313–8. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1500.1998.cdoa41.x>.
- [73] Ringberg A, Anagnostaki L, Anderson H, Idvall I, Fernö M, South Sweden Breast Cancer Group. Cell biological factors in ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast—relationship to ipsilateral local recurrence and histopathological characteristics. *Eur J Cancer* 2001;37:1514–22. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(01\)00165-4](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(01)00165-4).
- [74] Witkiewicz AK, Freydy B, Chervoneva I, Potoczek M, Rizzo W, Rui H, et al. Stromal CD10 and SPARC expression in ductal carcinoma in situ (DCIS) patients predicts disease recurrence. *Cancer Biol Ther* 2010;10:391–6. <https://doi.org/10.4161/cbt.10.4.12449>.
- [75] Claus EB, Chu P, Howe CL, Davison TL, Stern DF, Carter D, et al. Pathobiologic findings in DCIS of the breast: morphologic features, angiogenesis, HER-2/neu and hormone receptors. *Exp Mol Pathol* 2001;70:303–16. <https://doi.org/10.1006/exmp.2001.2366>.
- [76] Barnes NLP, Khavari S, Boland GP, Cramer A, Knox WF, Bundred NJ. Absence of HER4 expression predicts recurrence of ductal carcinoma in situ of the breast. *Clin Cancer Res* 2005;11:2163–8. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-1633>.
- [77] Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma In Situ. *Surgical Pathology Clinics* 2018;11:123–45. <https://doi.org/10.1016/j.path.2017.09.009>.
- [78] Sarrió D, Pérez-Mies B, Hardisson D, Moreno-Bueno G, Suárez A, Cano A, et al. Cytoplasmic localization of p120ctn and E-cadherin loss characterize lobular breast carcinoma from preinvasive to metastatic lesions. *Oncogene* 2004;23:3272–83. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207439>.
- [79] Dabbs DJ, Bhargava R, Chivukula M. Lobular versus ductal breast neoplasms: the diagnostic utility of p120 catenin. *Am J Surg Pathol* 2007;31:427–37. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000213386.63160.3f>.
- [80] Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, Costantino J, Fisher B, Paik S, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer* 1999;86:429–38. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19990801\)86:3<429:aid-cnrcr11>3.0.co;2-y](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19990801)86:3<429:aid-cnrcr11>3.0.co;2-y).
- [81] Khoury T, Karabakhtsian RG, Mattson D, Yan L, Syriac S, Habib F, et al. Pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast: clinicopathological review of 47 cases. *Histopathology* 2014;64:981–93. <https://doi.org/10.1111/his.12353>.
- [82] Sneige N, Wang J, Baker BA, Krishnamurthy S, Middleton LP. Clinical, histopathologic, and biologic features of pleomorphic lobular (ductal-lobular) carcinoma in situ of the breast: a report of 24 cases. *Mod Pathol* 2002;15:1044–50. <https://doi.org/10.1097/01.MP.0000027624.08159.19>.
- [83] Chen Y-Y, Hwang E-SS, Roy R, DeVries S, Anderson J, Wa C, et al. Genetic and phenotypic characteristics of pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1683–94. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181b18a89>.
- [84] Chivukula M, Haynik DM, Brufsky A, Carter G, Dabbs DJ. Pleomorphic lobular carcinoma in situ (PLCIS) on breast core needle biopsies: clinical significance and immunoprofile. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1721–6. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31817dc3a6>.
- [85] HAS 2010. Recommandations pour les professionnels de santé de la Haute Autorité de Santé Française— cancer du sein. 2010.
- [86] BENJAAFAR N. Epidemiologie du cancer au Maroc ,institut national d'oncologie : le cancer au Maroc, 2005.
- [87] Dimassi K, Gharsa A, Chanoufi MB, Sfar E, Chelli D. Le traitement conservateur du cancer du sein: expérience d'une équipe tunisienne. *The Pan African Medical Journal* 2014;19. <https://doi.org/10.11604/pamj.2014.19.148.4195>.
- [88] Clive R. G, Suzanne M. 45 – Disorders of the Breast. *Essential Surgery: Problems, Diagnosis and Management*. Sixth Edition, 2020, p. 564–84.
- [89] Collomb DD. Aspects des lésions en imagerie conventionnelle. *SFR* 2011, n.d., p. 48.
- [90] Slanetz PJ, Giardino AA, Oyama T, Koerner FC, Halpern EF, Moore RH, et al. Mammographic appearance of ductal carcinoma in situ does not reliably predict histologic subtype. *Breast J* 2001;7:417–21. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4741.2001.07607.x>.
- [91] Tunon de Lara C. Carcinome canalaire in situ (CCIS) chez les femmes de moins de 40 ans : une prise en charge particulière ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2008;36:499–506. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2007.12.022>.
- [92] Homer MJ, Safaii H, Smith TJ, Marchant DJ. The relationship of mammographic microcalcification to histologic malignancy: radiologic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1989;153:1187–9. <https://doi.org/10.2214/ajr.153.6.1187>.
- [93] Barreau B, de Mascarel I, Feuga C, MacGrogan G, Dilhuydy M-H, Picot V, et al. Mammography of ductal carcinoma in situ of the breast: review of 909 cases with radiographic-pathologic correlations. *Eur J Radiol* 2005;54:55–61. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2004.11.019>.
- [94] Moon WK, Im JC, Koh YH, Noh DY, Park IA. US of mammographically detected clustered microcalcifications. *Radiology* 2000;217:849–54. <https://doi.org/10.1148/radiology.217.3.r00nv27849>.
- [95] Mesurolle B, El-Khoury M, Khetani K, Abdullah N, Joseph L, Kao E. Mammographically non-calcified ductal carcinoma in situ: sonographic features with pathological correlation in 35 patients. *Clin Radiol* 2009;64:628–36. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2008.12.013>.
- [96] Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, Wardelmann E, Leutner CC, Koenig R, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet* 2007;370:485–92. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61232-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61232-X).

- [97] Allen LR, Lago-Toro CE, Hughes JH, Careaga E, Brown AT, Chernick M, et al. Is there a role for MRI in the preoperative assessment of patients with DCIS? *Ann Surg Oncol* 2010;17:2395-400. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1000-9>.
- [98] Kropcho LC, Steen ST, Chung AP, Sim M-S, Kirsch DL, Giuliano AE. Preoperative breast MRI in the surgical treatment of ductal carcinoma in situ. *Breast J* 2012;18:151-6. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4741.2011.01204.x>.
- [99] Pilewskie M, Kennedy C, Shappell C, Helenowski I, Scholtens D, Hansen N, et al. Effect of MRI on the management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1522-9. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2771-y>.
- [100] INCa. RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES – Cancer du sein in situ. 2009. INCa; 2009.
- [101] HAS 2014. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. Haute Autorité de santé; 2014.
- [102] Helvie MA, Ikeda DM, Adler DD. Localization and needle aspiration of breast lesions: complications in 370 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157:711-4. <https://doi.org/10.2214/ajr.157.4.1892023>.
- [103] AETMIS 2006. Macrobiopsie mammaire par aspiration. Quebec: AETMIS; 2006.
- [104] Aissa A, Ben Lassoued M, Alouini R. Microbiopsie mammaire : fiabilité en fonction du BIRADS. *Imagerie de la Femme* 2014;24:1-13. <https://doi.org/10.1016/j.femme.2014.02.001>.
- [105] Labbe-Devilliers C, Moreau D, Loussouarn D, Meingan P, Joulie G, Houdebine S, et al. Atypie et macrobiopsie assistée par aspiration : chirurgie ou surveillance. *Journal de Radiologie* 2004;85:1239. [https://doi.org/10.1016/S0221-0363\(04\)76774-8](https://doi.org/10.1016/S0221-0363(04)76774-8).
- [106] Taourel P. Macrobiopsie avec système vacora® : quand, comment, quels résultats (expérience multicentrique)? *Journal de Radiologie* 2008;89:1451. [https://doi.org/10.1016/S0221-0363\(08\)76423-0](https://doi.org/10.1016/S0221-0363(08)76423-0).
- [107] HAS 2011. Macrobiopsie sous aspiration de lésion de la glande mammaire par voie transcutanée avec guidage échographique [IRM]. 2011.
- [108] Raudrant D, Golfier F, Unger P. [The treatment of carcinoma in situ of the breast]. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1990;85:91-6.
- [109] MARTY M, MIGNOT L. Traitement du cancer du sein : éléments du choix thérapeutique, traitement des formes habituelles. EMC – Gynécologie 2000.
- [110] LE FRANC J, CAGNAT J. CHIRURGIE CONSERVATRICE DE CCIS ET CCIS. CHU Pitié Salpêtrière, 2013.
- [111] Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology–American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. *Pract Radiat Oncol* 2016;6:287-95. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2016.06.011>.
- [112] Marinovich ML, Azizi L, Macaskill P, Irwig L, Morrow M, Solin LJ, et al. The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Ductal Carcinoma In Situ Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3811-21. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5446-2>.
- [113] Tang SS-K, Kaptanis S, Haddow JB, Mondani G, Elsberger B, Tasoulis MK, et al. Current margin practice and effect on re-excision rates following the publication of the SSO-ASTRO consensus and ABS consensus guidelines: a national prospective study of 2858 women undergoing breast-conserving therapy in the UK and Ireland. *Eur J Cancer* 2017;84:315-24. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.07.032>.
- [114] Kuerer HM, Smith BD, Chavez-MacGregor M, Albarracín C, Barcenas CH, Santiago L, et al. DCIS Margins and Breast Conservation: MD Anderson Cancer Center Multidisciplinary Practice Guidelines and Outcomes. *J Cancer* 2017;8:2653-62. <https://doi.org/10.7150/jca.20871>.
- [115] Van Zee KJ, Subhedar P, Olcese C, Patil S, Morrow M. Relationship Between Margin Width and Recurrence of Ductal Carcinoma In Situ: Analysis of 2996 Women Treated With Breast-conserving Surgery for 30 Years. *Ann Surg* 2015;262:623-31. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001454>.
- [116] Tadros AB, Smith BD, Shen Y, Lin H, Krishnamurthy S, Lucci A, et al. Ductal Carcinoma In Situ and Margins <2mm: Contemporary Outcomes With Breast Conservation. *Ann Surg* 2019;269:150-7. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002439>.
- [117] Merrill AL, Tang R, Plichta JK, Rai U, Coopey SB, McEvoy MP, et al. Should New “No Ink On Tumor” Lumpectomy Margin Guidelines be Applied to Ductal Carcinoma In Situ (DCIS)? A Retrospective Review Using Shaved Cavity Margins. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3453-8. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5251-y>.
- [118] Fitzsullivan E, Lari SA, Smith B, Caudle AS, Krishnamurthy S, Lucci A, et al. Incidence and consequence of close margins in patients with ductal carcinoma-in situ treated with mastectomy: is further therapy warranted? *Ann Surg Oncol* 2013;20:4103-12. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3194-0>.
- [119] Klein J, Kong I, Paszat L, Nofech-Mozes S, Hanna W, Thiruchelvam D, et al. Close or positive resection margins are not associated with an increased risk of chest wall recurrence in women with DCIS treated by mastectomy: a population-based analysis. *Springerplus* 2015;4:335. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1032-5>.
- [120] Fitoussi A. Chirurgie du cancer du sein et reconstruction mammaire. 2e édition. Elsevier Masson; 2017.
- [121] Cothier-Savey I, Rimareix F. Principes généraux de la chirurgie oncoplastique du sein. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique* 2008;53:102-11. <https://doi.org/10.1016/j.anplas.2007.11.004>.
- [122] Baratte A, Mathelin C, Ruffenach L, Bruant-Rodier C, Dissaux C. Chirurgie oncoplastique du sein. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique* 2018;63:516-41. <https://doi.org/10.1016/j.anplas.2018.05.002>.
- [123] Rimareix F, Sarfati B, Leymarie N, Alkhashnam H, Honart JF, Tran De Frémicourt K, et al. Mastectomie avec reconstruction mammaire immédiate : indications et techniques, algorithme de décision d'une reconstruction immédiate. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique* 2018;63:542-4. <https://doi.org/10.1016/j.anplas.2018.07.003>.
- [124] Clavier A, Cornou C, Capmas P, Bats A-S, Bensaid C, Nos C, et al. Ganglion sentinelle et curage axillaire dans le cancer du sein : la pratique française face aux recommandations à l'ère post-2011. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2016;45:451-8. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.01.008>.
- [125] Dufour P, Laurent JC, Depadt G, Demaille A. [Breast cancer: can axillary dissection be restricted to Berg stages 1 and 2? Study of 895 cases]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1991;20:171-7.
- [126] Dominguez FJ, Golshan M, Black DM, Hughes KS, Gadd MA, Christian R, et al. Sentinel node biopsy is important in mastectomy for ductal carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol* 2008;15:268-73. <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9610-6>.

- [127] van Deurzen CHM, Hobbelen MGG, van Hillegersberg R, van Diest PJ. Is there an indication for sentinel node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ of the breast? A review. *Eur J Cancer* 2007;43:993-1001. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.01.010>.
- [128] Cutuli B. Radiothérapie des cancers du sein en 2012 : quelles stratégies ? *Cancer/Radiothérapie* 2012;16:493-502. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2012.07.185>.
- [129] Cutuli B. Irradiation hypofractionnée du sein : résultats et indications. *Cancer/Radiothérapie* 2016;20:567-71. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.076>.
- [130] Lalani N, Paszat L, Sutradhar R, Thiruchelvam D, Nofech-Mozes S, Hanna W, et al. Long-term outcomes of hypofractionation versus conventional radiation therapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:1017-24. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.07.026>.
- [131] Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, Julien JP, Fentiman IS, Duval C, et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001;19:2263-71. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.8.2263>.
- [132] Nilsson C, Valachis A. The role of boost and hypofractionation as adjuvant radiotherapy in patients with DCIS: a meta-analysis of observational studies. *Radiother Oncol* 2015;114:50-5. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.01.001>.
- [133] Williamson D, Dinniwel R, Fung S, Pintilie M, Done SJ, Fyles AW. Local control with conventional and hypofractionated adjuvant radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in-situ. *Radiother Oncol* 2010;95:317-20. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.03.021>.
- [134] Cutuli B, Bernier J, Poortmans P. Radiotherapy in DCIS, an underestimated benefit? *Radiotherapy and Oncology* 2014;112:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.06.011>.
- [135] Goodwin A, Parker S, Ghersi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000563.pub7>.
- [136] Coutant C, Canlorbe G, Bendifallah S, Beltjens F. Prise en charge des proliférations épithéliales du sein avec et sans atypies : hyperplasie canalaire atypique, métaplasie cylindrique avec atypie, néoplasies lobulaires, proliférations épithéliales sans atypie, mastopathie fibrokystique, adénose, cicatrices radiaires, mucocèles, lésions prolifératives apocrines : recommandations pour la pratique clinique. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2015;44:980-95. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2015.09.037>.
- [137] Donker M, Litière S, Werutsky G, Julien J-P, Fentiman IS, Agresti R, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma In Situ: 15-year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4054-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.5077>.
- [138] Tunon-de-Lara C, de-Mascarel I, Mac-Grogan G, Stöckle E, Jourdain O, Acharian V, et al. Analysis of 676 cases of ductal carcinoma in situ of the breast from 1971 to 1995: diagnosis and treatment--the experience of one institute. *Am J Clin Oncol* 2001;24:531-6. <https://doi.org/10.1097/00000421-200112000-00001>.
- [139] Cutuli B, Fay R, Cohen-Solal-Le Nir C, De Lafontan B, Mignotte H, Servent V, et al. Carcinome canalaire in situ du sein. Analyse de 882 cas. *Imagerie de la Femme* 2005;15:7-14. [https://doi.org/10.1016/S1776-9817\(05\)80634-0](https://doi.org/10.1016/S1776-9817(05)80634-0).
- [140] Haagensen CD. Lobular carcinoma of the breast. A precancerous lesion? *Clin Obstet Gynecol* 1962;5:1093-101. <https://doi.org/10.1097/00003081-196212000-00014>.
- [141] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) – Breast cancer screening and diagnosis. NCCN; 2019.
- [142] Directives du NCCN relatives aux pratiques cliniques en oncologie (Directives du NCCN). NCCN; 2019.
- [143] Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, et al. Breast. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed., Cham: Springer International Publishing; 2017, p. 589-636. https://doi.org/10.1007/978-3-319-40618-3_48.
- [144] Wolmark N, Dunn BK. The role of tamoxifen in breast cancer prevention: issues sparked by the NSABP Breast Cancer Prevention Trial (P-1). *Ann N Y Acad Sci* 2001;949:99-108. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb04007.x>.
- [145] Yi M, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Mittendorf EA, Bedrosian I, Lucci A, et al. Evaluation of a breast cancer nomogram for predicting risk of ipsilateral breast tumor recurrences in patients with ductal carcinoma in situ after local excision. *J Clin Oncol* 2012;30:600-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.4976>.
- [146] Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009;27:1615-20. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.5182>.
- [147] Valero MG, Golshan M. Management of the Axilla in Early Breast Cancer. In: Gradishar WJ, editor. *Optimizing Breast Cancer Management*, Cham: Springer International Publishing; 2018, p. 39-52. https://doi.org/10.1007/978-3-319-70197-4_4.
- [148] Yi M, Krishnamurthy S, Kuerer HM, Meric-Bernstam F, Bedrosian I, Ross MI, et al. Role of primary tumor characteristics in predicting positive sentinel lymph nodes in patients with ductal carcinoma in situ or microinvasive breast cancer. *Am J Surg* 2008;196:81-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2007.08.057>.
- [149] Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, Marotti L, Loibl S, Kunkler I, et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol* 2012;13:e148-160. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70383-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70383-7).
- [150] Siesling S, van de Poll-Franse LV, Jobsen JJ, Repelaer van Driel OJ, Voogd AC. Explanatory factors for variation in the use of breast conserving surgery and radiotherapy in the Netherlands, 1990-2001. *Breast* 2007;16:606-14. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2007.05.004>.
- [151] Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1993-2000. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)05036-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)05036-9).
- [152] EUCTR2007-007740-10-IT. Randomized placebo-controlled phase III trial of low-dose tamoxifen women with IntraEphelial Neoplasia(EN) – TAM-01. <http://www.WhoInt/Trialsearch/Trial2Aspx?TrialID=EUCTR2007-007740-10-IT> 2019. <https://doi.org/10.1002/central/CN-01879529>.
- [153] Vicini FA, Recht A. Age at diagnosis and outcome for women with ductal carcinoma-in-situ of the breast: a critical review of the literature. *J Clin Oncol* 2002;20:2736-44. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.07.137>.

- [154] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) – Breast cancer. NCCN; 2020.
- [155] Lazzeroni M, Dunn BK, Pruner G, Jereczek-Fossa BA, Orecchia R, Bonanni B, et al. Adjuvant therapy in patients with ductal carcinoma in situ of the breast: The Pandora's box. *Cancer Treat Rev* 2017;55:1–9.
<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.01.010>.
- [156] Shurell E, Olcese C, Patil S, McCormick B, Zee KJV, Pilewskie ML. Delay in radiotherapy is associated with an increased risk of disease recurrence in women with ductal carcinoma in situ. *Cancer* 2018;124:46–54. <https://doi.org/10.1002/cncr.30972>.
- [157] Dick AW, Sorbero MS, Ahrendt GM, Hayman JA, Gold HT, Schiffhauer L, et al. Comparative Effectiveness of Ductal Carcinoma In Situ Management and the Roles of Margins and Surgeons. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:92–104.
<https://doi.org/10.1093/jnci/djq499>.
- [158] Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, Taylor M, Olivetto IA, Haffty B, et al. Long-term outcome after breast-conservation treatment with radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 2005;103:1137–46.
<https://doi.org/10.1002/cncr.20886>.
- [159] Barnes NLP, Ooi JL, Yarnold JR, Bundred NJ. Ductal carcinoma in situ of the breast. *BMJ* 2012;344:e797–e797.
<https://doi.org/10.1136/bmj.e797>.
- [160] Wilson JMG, Jungner G. PRINCIPLES AND PRACTICE OF SCREENING FOR DISEASE n.d.:168.
- [161] Koscielny S, Tubiana M, Valleron AJ. A simulation model of the natural history of human breast cancer. *Br J Cancer* 1985;52:515–24.
- [162] Hurley SF, Kaldor JM. The Benefits and Risks of Mammographic Screening for Breast Cancer. *Epidemiologic Reviews* 1992;14:101–30. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036082>.
- [163] Surdiagnostic, surtraitement : à la recherche de nouveaux équilibres – Sénologie. 33^e Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire, Marseille: Springer; 2011.