

Année 2022N°:

MS252022

Mémoire de fin d'études

Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité En
:«GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE»

Carcinome mucineux

A propos de 4 cas

Mémoire présenté par

Dr BENMOUNA Imane

Sous la direction de

Professeur LAKHDAR Amina

Session Juillet 2022

Table des matières

Introduction	6
Rappel	8
I. Rappel anatomique :	9
1. Situation du sein :	9
2. La structure :	9
3. La vascularisation	Erreur ! Signet non défini.
4. Innervation :	12
5. Drainage lymphatique:	13
6. Rapports :	Erreur ! Signet non défini.
MatérielsetMéthodes	16
Resultat	35
I. Epidémiologie :	35
1. La prévalence :	35
2. L'âge :	35
II. Statut hormonal :	36
1. Ménarche :	36
2. Ménopause :	Erreur ! Signet non défini.
3. Age de la ménopause :	Erreur ! Signet non défini.
4. Contraception orale :	36
III. Les antécédents familiaux de cancer de sein :	36
IV. Diagnostique clinique :	36
1. Motif de consultation :	36
2. Délai moyen de consultation :	36
3. Examen clinique :	36
i. Signes cliniques :	36
ii. Le siège :	36
iii. La taille tumorale clinique :	37
iv. Le statut ganglionnaire :	37
V. Paraclinique :	37
1. Caractéristiques mammographiques :	37
2. Caractéristiques échographiques :	37
3. Dosage CA-153 :	38
4. Bilan d'extension :	Erreur ! Signet non défini.

i.	Radiographie thoracique :	Erreur ! Signet non défini.
ii.	Echographie abdominale :	38
iii.	Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne :	38
iv.	La sintigraphie osseuse :	38
5.	ClassificationcTNM :	39
6.	Données anatomo-pathologiques:	39
7.	Le grade SBR :	39
8.	Le statut hormonal :	39
9.	Index de prolifération KI67 :	40
VI.	la prise en charge thérapeutique :	40
1.	le traitement chirurgical	40
i.	la chirurgie mammaire :	40
ii.	la chirurgie axillaire :	40
iii.	Complications postopératoires.....	40
2.	Complément de prise en charge	Erreur ! Signet non défini.
i.	Radiothérapie	Erreur ! Signet non défini.
ii.	Chimiothérapie	41
iii.	Hormonothérapie	41
VII.	L'évolution :	41
Discussion		42
I.	Définition :	43
II.	Epidemiologie :	43
1.	Prévalence :	43
2.	Age :	43
3.	Les facteurs de risque :	44
i.	Facteurs génétiques :	44
ii.	Antécédents personnels de cancer du sein	44
iii.	Âge aux premières règles et à la ménopause :	Erreur ! Signet non défini.
iv.	Parité et âge à la première grossesse :	44
v.	Hormones exogènes :	45
vi.	Allaitement	46
vii.	Alimentation :	46
viii.	Activité physique :	47
ix.	Expositions environnementales et professionnelles	47
x.	La perturbation du rythme circadien et cancer du sein	Erreur ! Signet non défini.
xi.	Tabagisme :	48

xii.	Autres facteurs associés au cancer du sein :	48
III.	Étude clinique :	48
1.	Signes fonctionnels :	49
2.	Examen physique :	49
i.	localisation :	49
ii.	La taille de la tumeur :	49
iii.	L'atteinte ganglionnaire :	50
IV.	Examen paraclinique	51
1.	Mammographie :	51
2.	L'échographie :	51
3.	Imagerie par résonance magnétique :	52
4.	Moyens du diagnostic histologique:	Erreur ! Signet non défini.
i.	Prélèvements cyto-histologiques :	Erreur ! Signet non défini.
ii.	Biopsie :	Erreur ! Signet non défini.
5.	Anatomopathologie et facteurs pronostiques :	53
i.	Aspect histologique du carcinome mucineux du sein :	53
ii.	Le Grade histo-pronostique SBR :	55
iii.	Les recepteur hormonaux :	56
iv.	Expression DE P53, DCC ET HER-2 / neu dans le carcinomemucineux du sein :	58
v.	Le ki 67 :	60
6.	Bilan d'extension :	60
i.	Le bilan radiologique :	61
ii.	Bilan biologique :	Erreur ! Signet non défini.
V.	La classification TNM :	62
VI.	Évaluation préthérapeutique de la patiente :	66
VII.	La prise en charge thérapeutique :	67
1.	Objectifs du traitement :	67
2.	Les moyens thérapeutiques :	68
i.	Traitement locorégional :	68
a.	Chirurgie mammaire :	68
•	La chirurgie conservatrice :	68
•	La chirurgie radicale:	69
b.	Chirurgie axillaire :	70
•	Le curage axillaire :	71
•	Le ganglion sentinelle :	71

c.	<i>La radiothérapie :</i>	72
ii.	<i>Les traitements systémiques :</i>	75
a.	<i>La chimiothérapie adjuvante :</i>	75
b.	<i>L'hormonothérapie :</i>	77
•	<i>Le tamoxifène :</i>	78
•	<i>Fulvestrant :</i>	79
•	<i>Les anti-aromatases :</i>	79
•	<i>Les agonistes de la LHRH :</i>	80
•	<i>Chez la femme non ménopausée :</i> <i>Erreur ! Signet non défini.</i>	
•	<i>Chez la femme ménopausée :</i> <i>Erreur ! Signet non défini.</i>	
c.	<i>La thérapie ciblée :</i>	81
•	<i>Le bevacizumab (Avastin®) :</i>	81
•	<i>Trastuzumab (Herceptin®) :</i>	82
•	<i>Lapatinib (Tyverb®) :</i>	83
3.	<i>Surveillance :</i>	83
i.	<i>Mode de surveillance :</i>	84
a.	<i>Examen physique :</i>	84
b.	<i>La mammographie :</i>	84
c.	<i>Éducation des patientes concernant les symptômes évoquant une récurrence :</i>	84
d.	<i>radiographie thoracique Scintigraphie osseuse, Échographie hépatique :</i>	85
e.	<i>La Tomodensitométrie :</i>	85
f.	<i>LA TEP-FDG :</i>	85
g.	<i>IRM mammaire :</i>	85
h.	<i>Les marqueurs tumoraux :</i>	86
4.	<i>Résultats thérapeutiques :</i>	86
i.	<i>La rechute :</i>	86
ii.	<i>La survie :</i>	88
	<i>Conclusion :</i>	90
	<i>Résumé :</i>	92
	<i>Bibliographie :</i>	99

Introduction

Le carcinome mucineux (CM) du sein, appelé aussi colloïde ou gélatineux, est une forme histologique rare, caractérisé par une grande production de mucine. Il représente 1 à 7% de l'ensemble des carcinomes infiltrants du sein [1].

Le MC a un meilleur pronostic (90% de survie à 10 ans) et une incidence plus élevée chez les patientes péri- et post-ménopausées [2]. D'un point de vue pathologique, le MC est divisé en deux sous-types, pur et mixte [3].

La distinction entre ces sous-types est basée sur la quantification de la cellularité. La composante mucineuse varie de 30 % à plus de 90 % de la tumeur [4] . Actuellement, il n'y a pas de pourcentage établi pour poser un diagnostic positif de carcinome mucineux. Cependant, la plupart des pathologistes s'accordent à dire que le diagnostic de carcinome mucineux pur (CMP) doit être réservé aux tumeurs présentant au moins 90 % de composants mucineux [5]. Le type pur est presque exclusivement constitué de tissu tumoral avec production de mucine extracellulaire, tandis que le type "mixte" est défini par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme une tumeur dont 50-90 % de la surface est mucineuse avec d'autres composants in situ ou invasifs. Le PMC représente environ 2 % de tous les carcinomes mammaires malins [1]. Ce type de cancer est le plus souvent diagnostiqué chez les femmes âgées de 55-67 ans et plus [4][6][7]. La caractéristique de ce type de cancer est qu'il peut être diagnostiqué à des stades relativement précoces de la maladie : les tumeurs de stade T1-2 sont diagnostiquées chez 75 % à 97 % des patientes, et l'absence de métastases aux ganglions lymphatiques est observée chez 62 % à 88 % des patientes [4]. En général, le PMC a une plus forte expression des récepteurs aux œstrogènes (RE) et à la progestérone (RP) [6]. Le PMC peut être sous-typé en une variante hypocellulaire (PMC-A), présentant un modèle de croissance atubulaire, cribriforme, en cordon, micropapillaire ou papillaire, et une variante hypercellulaire (PMC-B), se développant en nids solides [8]. Conventionnellement, le PMC présente un taux de métastases inférieur à 15% [9] et a un meilleur pronostic que le carcinome mammaire invasif sans type particulier [10].

Rappel

I. Rappel anatomique :

1. Situation du sein :

La glande mammaire se situe au niveau de la partie antérieure et supérieure du thorax au dessus du muscle pectoral et s'étend en regard de l'espace entre la troisième et la septième côtes, entre le sternum et la ligne axillaire dont le prolongement est axillaire supéro-externe.

2. La structure :

Du point de vue structural, la glande mammaire est une glande exocrine tubulo-alvéolaire formée de douze à vingt lobes groupant eux-mêmes un certain nombre de lobules, possédant chacun leur canal excréteur ou canal galactophore, qui vient se déboucher par des pores séparés au sommet du mamelon. Les lobes sont séparés entre eux par des cloisons de tissu conjonctif dense. (FIGURE 1)

Le lobule est une formation sphérique d'environ 0,5 à 1 mm de diamètre constituée de petits tubes borgnes (appelés ductules terminaux) agencés de manière radiée autour d'un canal collecteur intralobulaire (le galactophore terminal intralobulaire). (FIGURE 2)

Ces ductules terminaux, au nombre de 20 à 100, sont entourés par un tissu fibro-collagène lâche appelé tissu palléal et dont les limites périphériques séparent le lobule du tissu fibro-collagène de soutien. [Figure 4]

Le revêtement épithélial des lobules est à double couche, la couche interne faite de cellules épithéliales bordant la lumière, la couche externe de cellules myoépithéliales

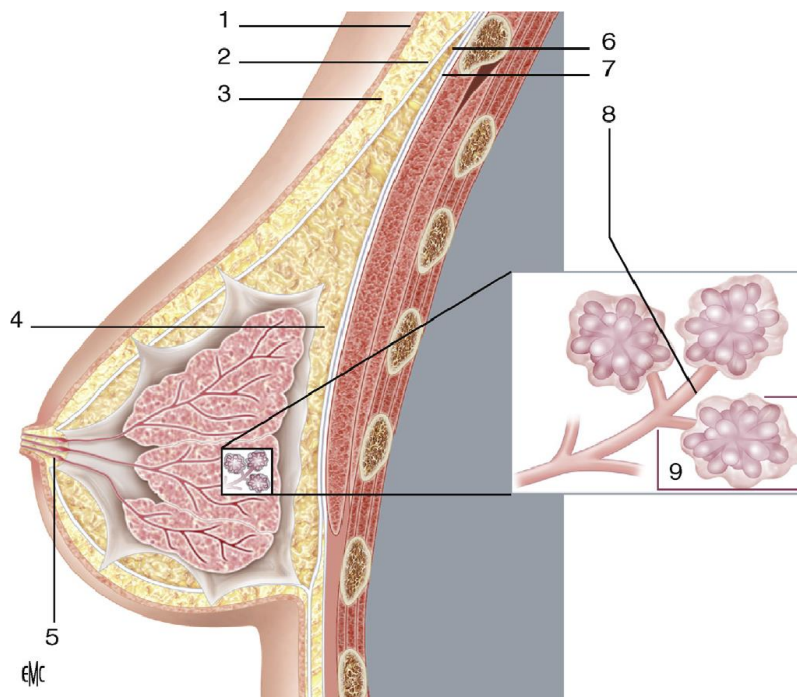


Figure 1 : Coupe parasagittale schématique passant par le mamelon de la glande mammaire.

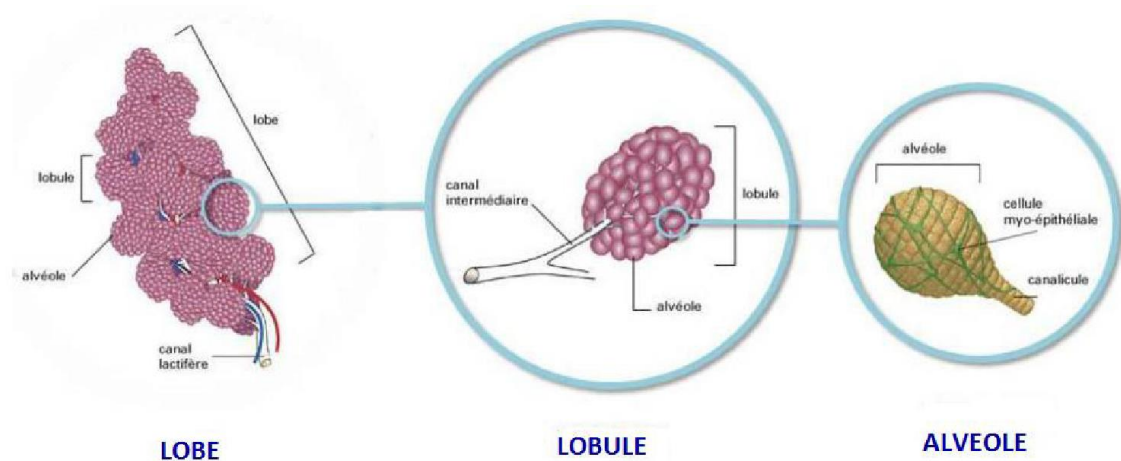


Figure 2 : Structure d'un lobe mammaire.

3. Le réseau vasculaire artériel et veineux (FIGURE 3):

La vascularisation de la glande mammaire repose sur un réseau rétro glandulaire et un réseau antérieur. Celui-ci est composé d'un réseau sous-dermique (plus dense à proximité de la plaque aréolo-mamelonnaire) et d'un réseau pré glandulaire (à la surface de la glande), qui communiquent par l'intermédiaire des crêtes de Duret. Un réseau anastomotique intra glandulaire assure la distribution du réseau antérieur. Deux pédicules principaux et trois pédicules accessoires assurent l'alimentation du sein.

La vascularisation artérielle est assurée par :

- *L'artère thoraco-acromiale: provient de l'artère axillaire se divise en deux branches après avoir perforé l'aponévrose clavis pectoral: la branche acromiale et thoracique.*
- *L'artère thoracique interne : prend son origine de l'artère subclaviculaire et se divise en deux branches mammaires médiales.*
- *L'artère thoracique latérale et ses propres branches*
- *les artères intercostales se ramifient par les branches mammaires inférieures et postérieures.*

La vascularisation veineuse :

Les réseaux d'origine:

-Un Rameau superficiel : forme le réseau de Haller (particulièrement visible) à partir des veines sous cutanées et qui se draine vers les veines jugulaires externe, céphaliques et sous cutanée de l'abdomen

-Un Rameau profond qui se ramifie entre les lobes et les lobules (non visible) et se draine :

- *La partie médiane vers la veine thoracique interne, celle-ci draine aussi la plèvre*
- *Latéralement vers la veine axillaire*
- *La partie postérieure vers les intercostales puis vers les veines azygos*

Ces deux réseaux sont reliés par le système intra-glandulaire et leur périphérie

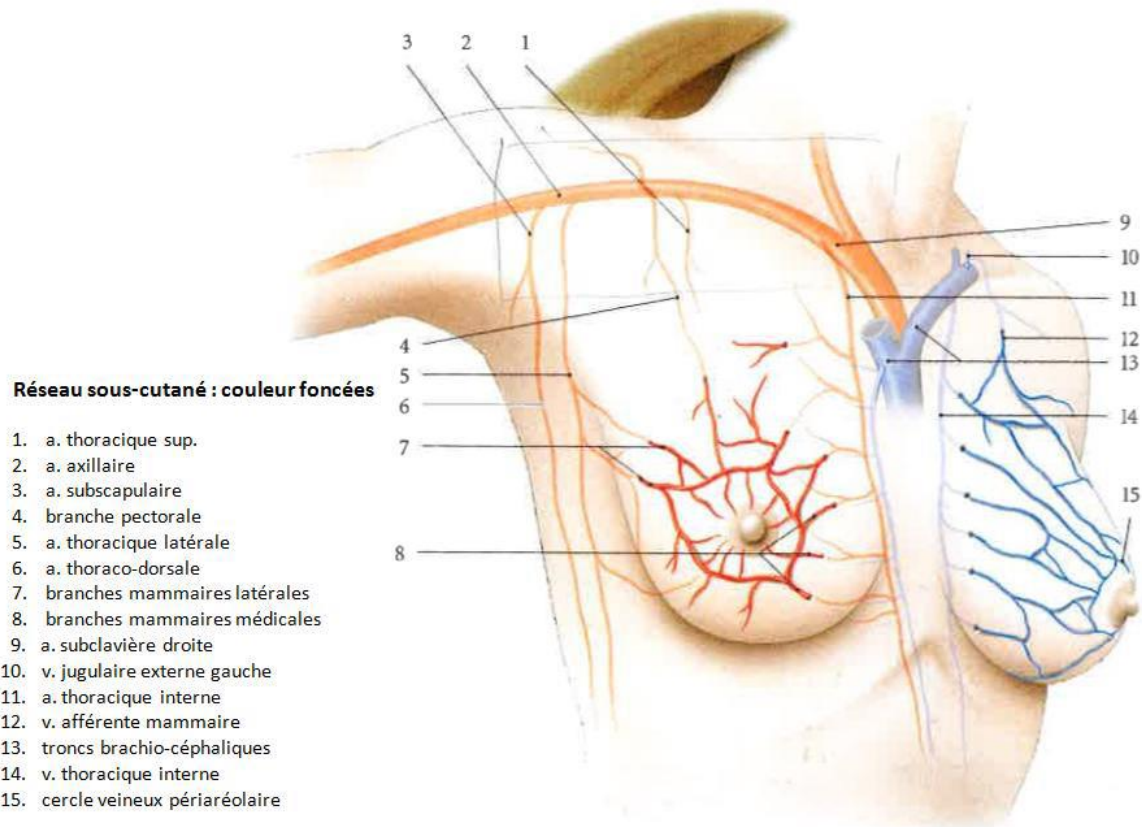


Figure 3 : la vascularisation artérielle du sein

4. Innervation (FIGURE 4) :

L'innervations somatique :

Les rameaux cutanés des nerfs intercostaux : le 2ème, 3ème ,4ème , 5ème nerfs intercostaux :

- *Latéralement par les branches cutanées laterals*
- *En dedans par les branches antérieures*
- *L'innéervation du mamelon se fait par le 5ème nerf*

L'innervation végétative: est assurée par le tronc sympathique par le plexus cervical et thoracique.

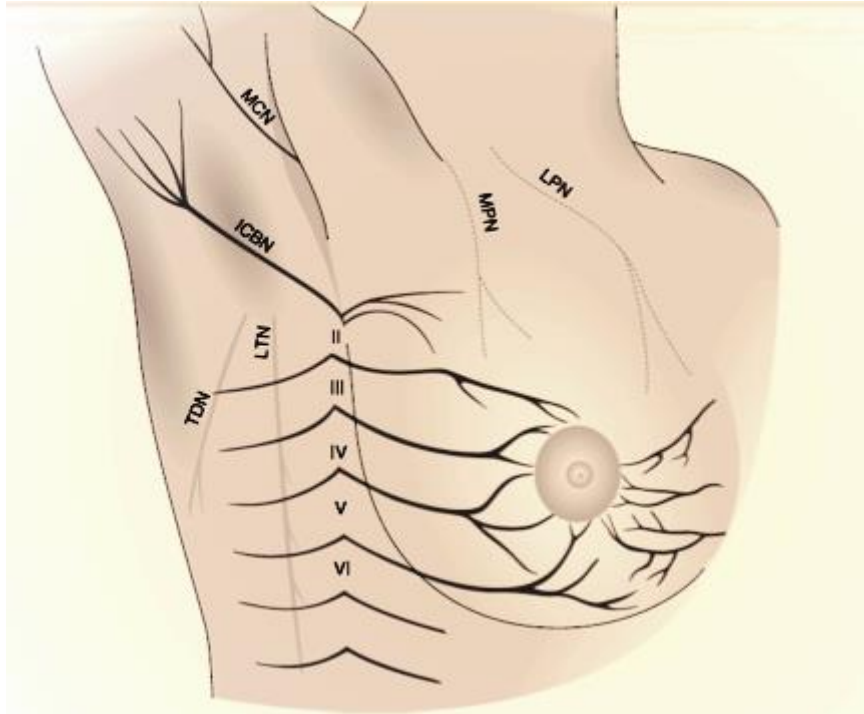


Figure 4 : schéma objectivant l'Innervation de la glande mammaire.

ICBN : nerf intercostobrachial II-VI, LPN: branche médiale nerf pectoral, NTL: nerf long thoracique,MCN: nerf cutané médial du bras, TDN: nert thoraco-dorsal

5. Drainage lymphatique:

Ils entourent les acini et les canaux.

Il existe deux types de drainage lymphatique :

- D'une part, un drainage purement mammaire : réseaux lymphatiques superficiels cutanés et réseaux profonds se drainant vers la région rétro-aréolaire, (FIGURE 5)*
- D'autre part, plus à distance, un drainage qui se fait essentiellement vers les groupes ganglionnaires axillaires (pour les quadrants externes), mais aussi vers*

ceux de la chaîne mammaire interne (pour les quadrants internes) ou de la partie supérieure du muscle grand droit homolatéral. (**FIGURE 6**)

Au niveau du creux axillaire, les groupes ganglionnaires sont au nombre de cinq:

1- sous-claviculaire situé au sommet de l'aisselle, au-dessus du bord supérieur du petit pectoral et constitue à lui seul le 3ème étage de BERG,

2- central, situé sous la veine axillaire, sur le trajet du rameau performant du 2ème nerf intercostal,

3- huméral, au contact de la veine axillaire ; ce groupe draine également le membre supérieur ; il doit être impérativement respecté lors de la dissection, celle-ci doit donc s'arrêter au bord inférieur de la veine axillaire, sans chercher à en voir la face antérieure,

4- scapulaire inférieur longeant le groupe vasculaire homonyme,

5- mammaire externe situé contre le muscle grand dentelé, le long du pédicule vasculaire mammaire externe, il intéresse les deux premiers étages de BERG

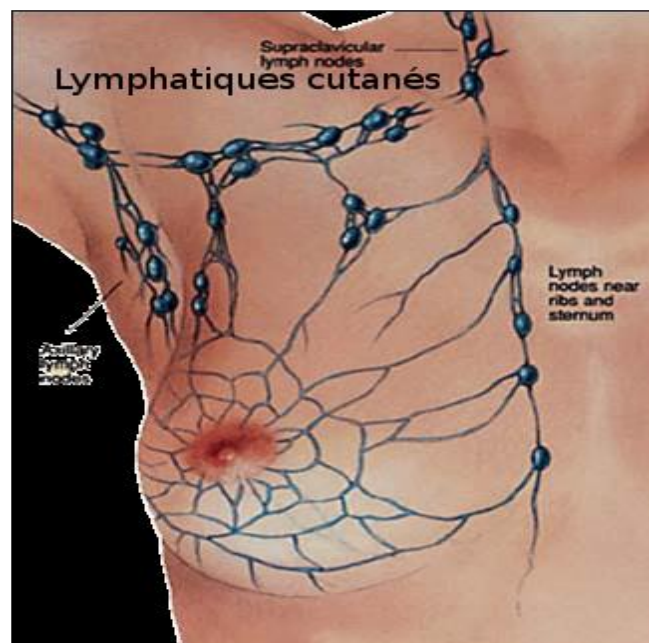


Figure 5 : description du réseau lymphatique cutané

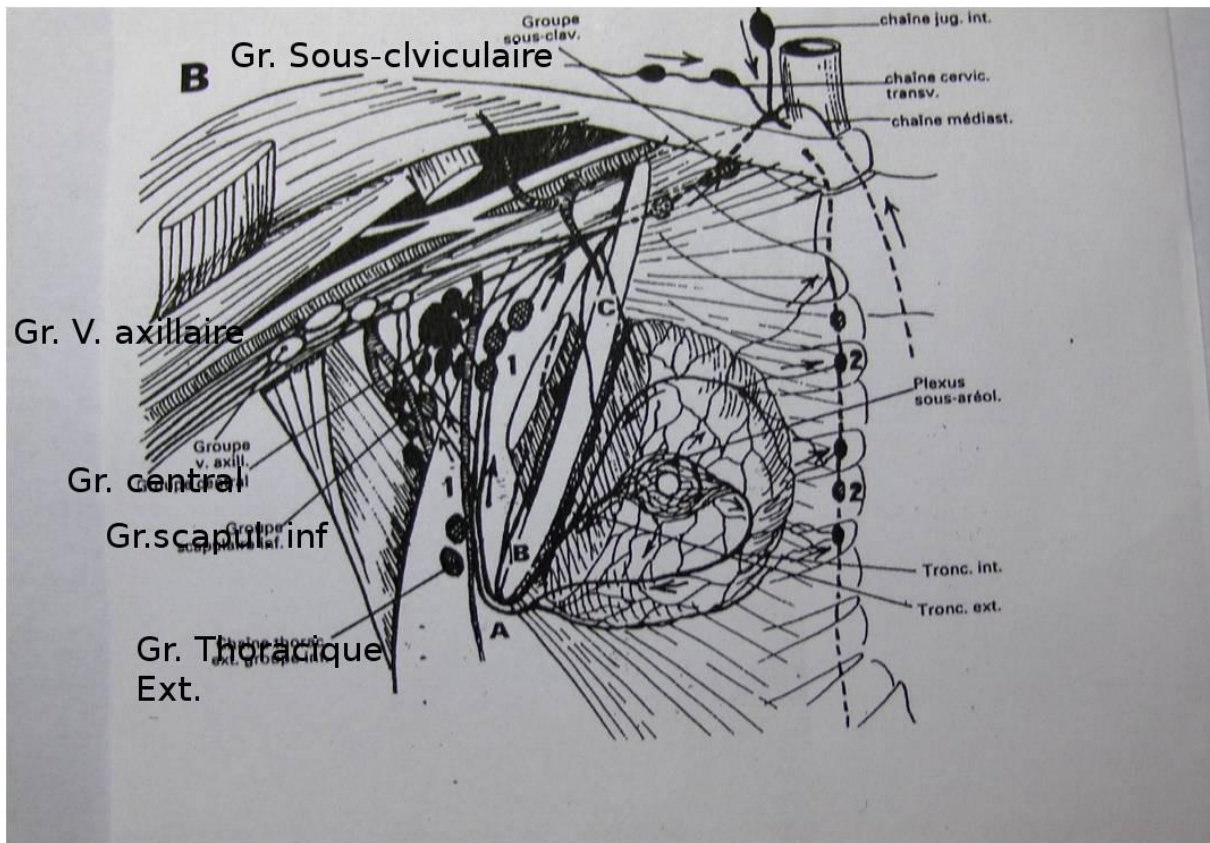


Figure 6 : schéma descriptive des ganglions axillaires

Materiels

et

Méthodes

 **Type et cadre de l'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective intéressant 04 cas de carcinome mucineux, colligés sur une période de 05 ans entre 2018 et 2022, et ayant bénéficié d'une prise en charge au niveau du service de gynécologie et d'obstétrique M1 Ibn Sina Rabat.

 **Objectif de l'étude :**

Notre étude a pour but de:

- *Préciser les différents éléments épidémiologiques du carcinome mucineux*
- *Décrire les différentes présentations cliniques et paracliniques*
- *Adopter et fournir un protocole de prise en charge optimale*
- *Comparer et discuter les données de notre étude en s'appuyant sur les notions théoriques prédéfinies.*

Pour atteindre ce but, cette étude a été effectuée à travers une consultation des registres et des dossiers des malades: étude Clinique, radiologique, la prise en charge thérapeutique ainsi que l'évolution des patientes

Observation 1

Il s'agit de Mme. D.Kh âgée de 51 ans, primipare et primigeste avec un enfant vivant avec allaitement au sein jusqu'à l'âge d' un an. Ces antécédents gynécologiques : la première ménarche à l'âge de 15 ans, avec des cycles réguliers, actuellement la patiente est en péri-ménopause. Elle a été sous contraception oestro-progestative pendant 10 ans, et suivie pour une dystrophie kystique bilatérale depuis 2014. Pour ses antécédents médicaux on ne retrouve pas de notion d'HTA ni de diabète ni de cardiopathie, pas de notion de cancer dans ses antécédents personnels, ni dans ses antécédents familiaux.

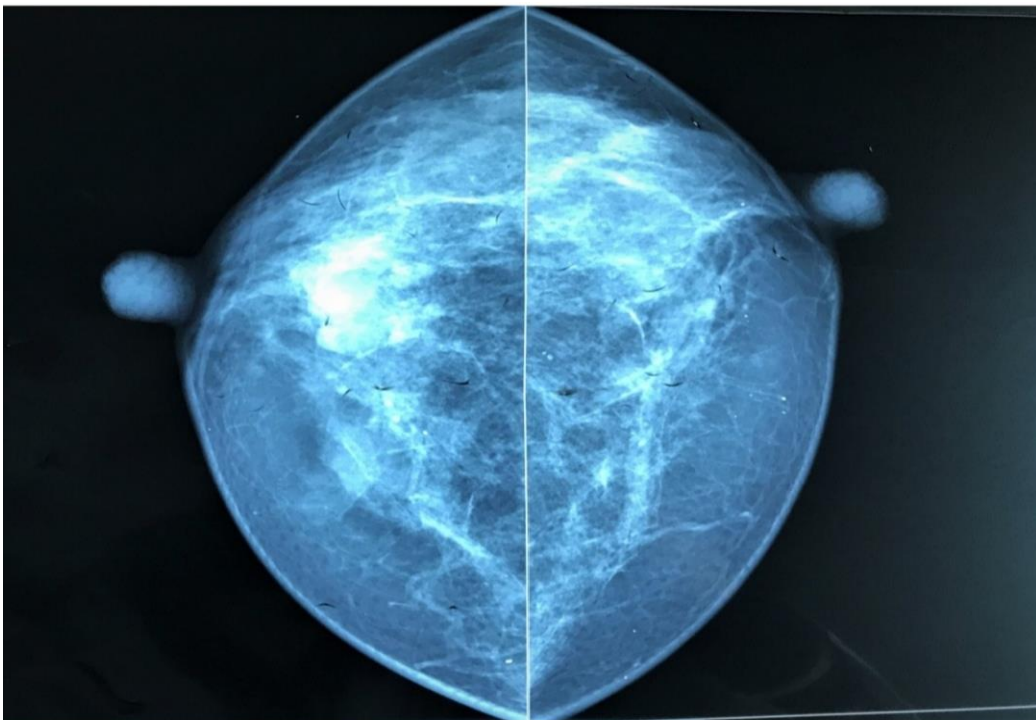
L'histoire de la maladie remonte au 17 septembre 2017 par la découverte à l'autopalpation d'une masse au niveau du sein droit. L'examen clinique avait découvert un nodule au niveau de la jonction supéro interne et externe du sein droit, mesurant 3×3 cm, régulier, indolore, mobile par rapport aux 2 plans, sans rétraction ni d'écoulement mamelonnaire, pas de signes inflammatoires. L'examen du sein gauche est strictement normal, les aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires sont libres.

Le reste de l'examen clinique était sans particularité.

Une mammographie bilatérale a été réalisée le 23 octobre 2017 et a montré la présence d'une opacité rétro-mamelonnaire du QSE droit, dense, mal limitée, avec présence des micros calcifications regroupées en amas, et des calcifications punctiformes bilatérales éparses de type bénin. Par ailleurs il n'y avait ni épaissement du tissu sous cutané ni de rétraction mamelonnaire. (Figure 7,8)

Une échographie mammaire a objectivé la présence au niveau du QSE droit d'une formation nodulaire, ovale, de contours circonscrits macro et microlobulés, très hypoéchogène homogène, atténuante, adossée au muscle pectoral, entouré par un halo hyperéchogène. Elle mesure 24×11,5 mm.

Il s'y associait une coulée hypoéchogène, homogène, à la jonction des quadrants internes, en latéro-mamelonnaire, s'infiltrant dans la graisse pré glandulaire, mesurant 19,4mm. Avec un fond de dystrophie microkystique bilatérale, faite de microkystes à paroi fines et de contenu anéchogènes les plus volumineux siégeant au niveau du Quadrant inféro-interne gauche au rayon de 16h à 1 cm du mamelon, de 5×3 mm VS 6×3M. (Figure 9)



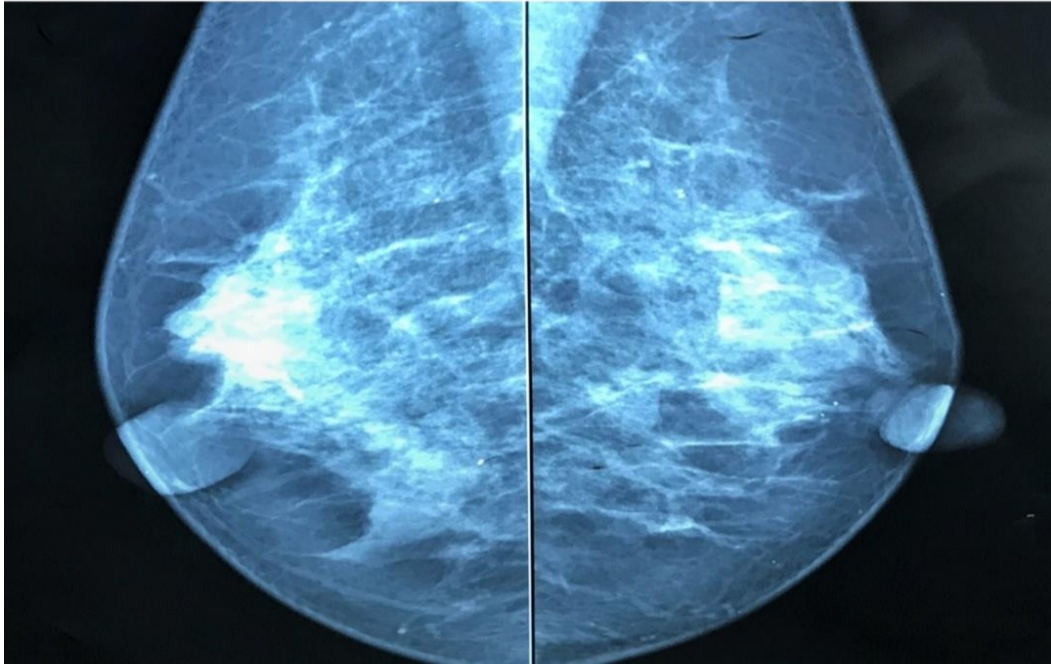


Figure 7,8 : Cliché de mammographie de face et de profil : Opacité rétro mamelonnaire du QSE droit, renferment des micros calcifications.

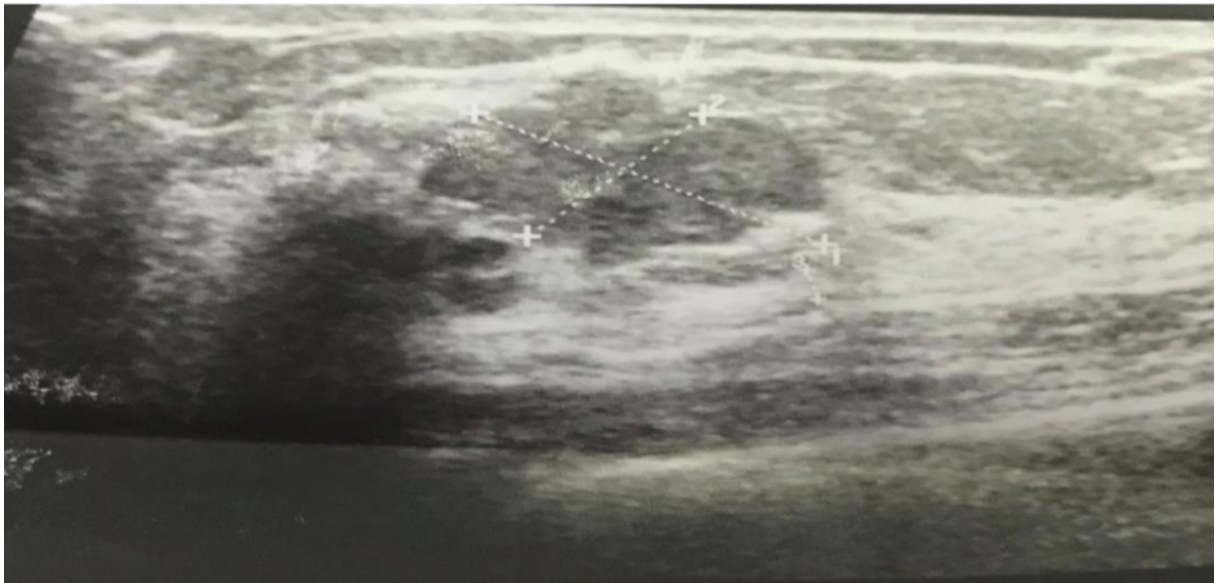


Figure 9: Cliché d'échographie mammaire du sein droit : Formation nodulaire ovulaire, de contours circonscrits macro et microlobulés, très hypoéchogène homogène, entouré par un halot hyperéchogène.

En conclusion il s'agissait d'une lésion du Quadrant Supéro Externe du sein droit classée BI-RADS 4c selon l'ACR, une coulée à la JQ internes du sein droit classée BI-RADS 4c selon l'ACR et un sein gauche classé BI-RADS 2 selon l'ACR.

Une micro biopsie a été réalisée le 26 octobre 2017 et qui a objectivé un carcinome mucineux de grade SBR modifié par Elston et Ellis II [différentiation 2, anisonucléose 3, index mitotique 1].

Un bilan d'extension a été réalisé à la recherche de métastases à distance, comportant une radiographie du thorax, une échographie hépatique et une scintigraphie osseuse, le tout était normal.

La tumeur a été classée p T2, N0, M0 selon la classification cTNM

Du point de vue thérapeutique une chirurgie mammaire radicale type pateya a été réalisée le 14 novembre 2017.

L'étude anatomopathologique de la mastectomie montre à la coupe la présence à cheval des deux quadrants supérieurs d'une tumeur d'aspect grisâtre mesurant 18x12 mm, correspondant à un carcinome mucineux infiltrant agencé en travées et en glandes flottant dans des cavités remplies de mucus. Par ailleurs on note la présence d'une composante carcinomateuse intra-canalaire d'architecture solide, micropapillaire et cribiforme de haut grade nucléaire sans comode nécrose située en péri tumoral et représentant 20 % du volume tumoral. Avec des propagations carcinomateuses intralobulaires rétrogrades.

L'étude anatomopathologique du curage axillaire droit comportait 14 ganglions lymphatiques métastatiques indemnes. 14 N-/14 N

Une évaluation immunohistochimique des récepteurs hormonaux a été

Réalisée le 22 novembre 2017 et a conclu la présence d'une forte expression aux récepteurs de progestérone et aux récepteurs d'oestrogène, on note par ailleurs une absence de surexpression de l'oncoprotéine HER2 : score +1.

La patiente a été adressée à l'hôpital Moulay Abdallah d'oncologie le 7 décembre 2017 pour un complément thérapeutique, un bilan préthérapeutique a été alors demandé le 3 janvier 2017 comportant le dosage de la ki-67 = 10 %, Ca15-3 = 18.80UI/ml, avec une échographie abdomino-pelvienne normale. Tenant compte de la stadification de la tumeur, du type histologique de ce cancer, de l'âge de la patiente, de la périménopause et de la forte expression aux récepteurs de la progestérone et d'oestrogène, une hormonothérapie à base de tamoxifène a été prescrite [NOLVADEX 20 mg] 1 cp par jour pendant deux ans et sera relayée par un inhibiteur de l'aromatase. [AROMASINE] à raison de 1cp par jour pendant trois ans.

Un contrôle a été réalisé le 14 mars 2018 incluant une mammographie normale ainsi que le dosage de la Ca15-3 = 17.80UI/ml.

La conduite à tenir est de continuer le traitement à base de tamoxifène [NOLVADEX 20 mg] 1cp par jour puis revoir la patiente après 3 mois avec un bilan [Mammographie, Ca 15-3].

Observation 2

Il s'agit de Mme G.H. âgée de 59ans, G3P1 avec un seul enfant vivant et 2 avortements spontanés. Notion d'allaitement de 3mois, l'âge de la première ménarche à 13,ménopausée depuis 07ans, sans notion de prise de traitement hormonal substitutif, Elle a été sous contraception oestro-progestative pendant 5 ans,ayant subie une kystectomie par célioscopie il y'a 10ans non documenté.

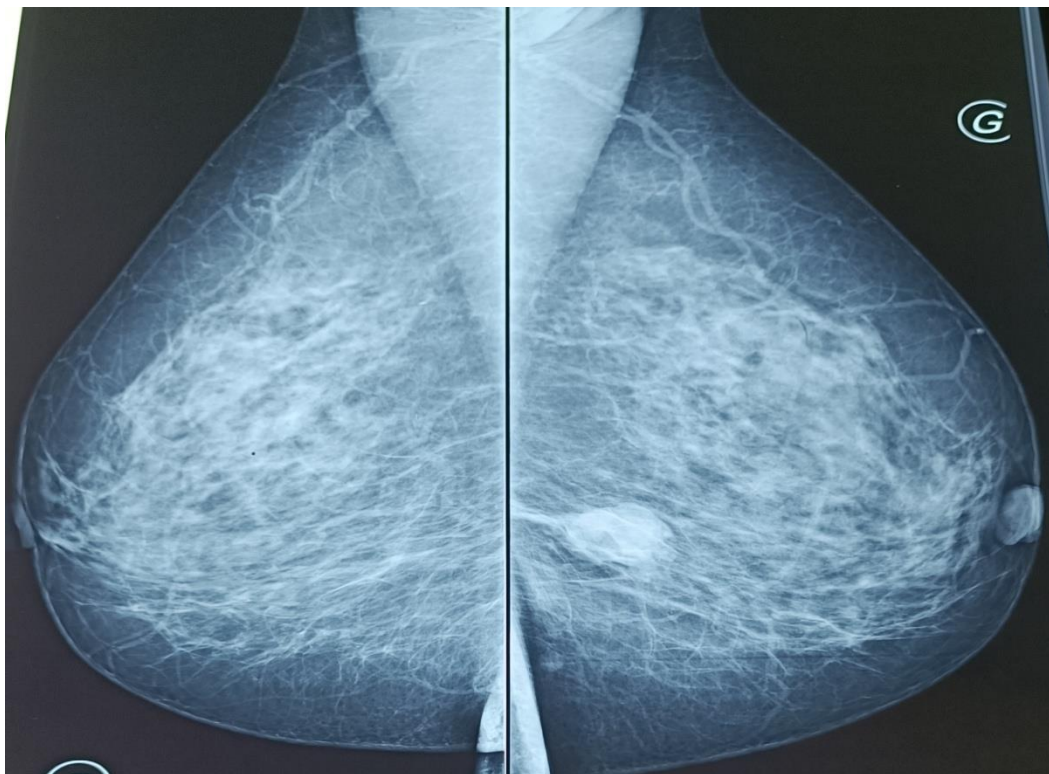
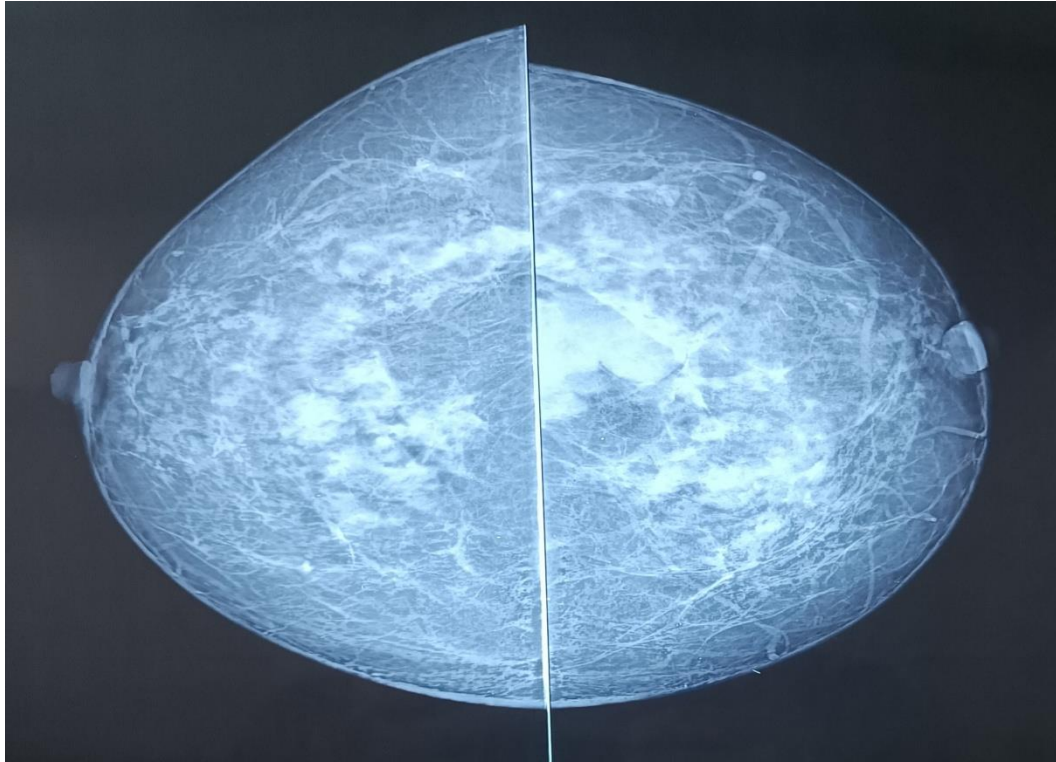
Pour ses antécédents médicaux on ne retrouve pas de notion d'HTA ni de diabète, pas de notion de cancer de sein dans la famille.

Le début de la symptomatologie remonte à 03mois par l'autopalpation d'une masse au niveau du sein gauche.

L'examen clinique avait découvert un nodule du quadrant inféro-interne, bien limité, mobile par rapport aux plans superficiel et profond d'environ 4cm sans anomalie cutanée ou mamelonnaire associée. L'examen clinique du sein controlatéral et des aires ganglionnaires était normal.

La mammographie bilatérale avait objectivé une masse du quadrant inféro-interne de contours nets et polycycliques,avec absence de microcalcifications.(Figure 10,11)

L'échographie avait objectivé une formation hypoéchogène, de contours nets et polycycliques, mesurant 32,2 mm de grand axe et 16,7 de petit axe. Absence d'adénopathie axillaire.(Figure 12,13)



Figures (10,11) : Mammographie : Masse du quadrant inféro-interne de contours nets et polycycliques

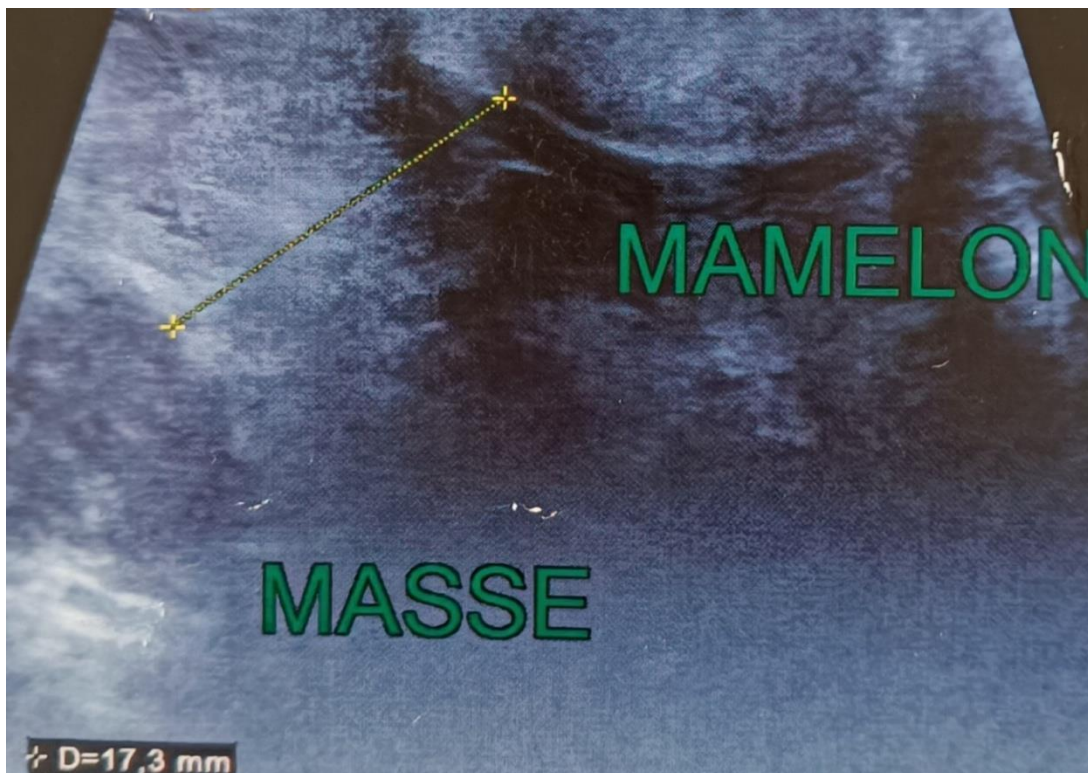
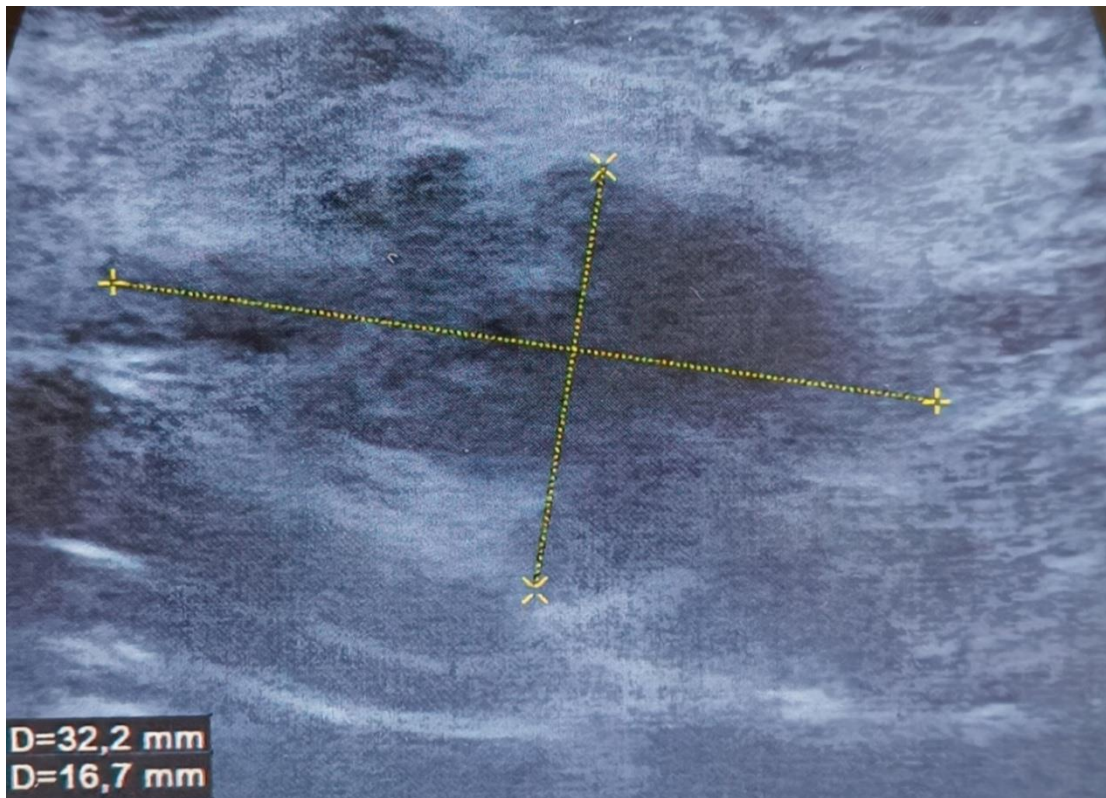


Figure 12,13 : Echographie mammaire du sein gauche : Formation hypoéchogène, de contours nets et polycycliques

Au total il s'agissait d'une lésion du quadrant inferointerne gauche classée BIRAD 5.

Une biopsie objectivant un carcinome infiltrant type mucineux de grade SBR modifié par Elston et Ellis II [différentiation 2, anisonucléose 3, index mitotique 1].

Un bilan d'extension a été réalisé à la recherche de métastases à distance, comportant une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne, était normal.

La tumeur a été classée p T2, N0, M0 selon la classification cTNM.

Une mastectomie avec curage ganglionnaire a été réalisée.

L'étude anatomopathologique de la mastectomie montrait la présence d'une tumeur indurée blanchâtre mesurant 38x27mm située à cheval sur les quadrants inférieurs. Les différents prélèvements réalisés au niveau de la tumeur montraient une prolifération tumorale carcinomateuse faite de travées, de massifs et de glandes flottant dans des cavités remplies de mucus. L'anisonucléose est sévère. L'index mitotique est faible. Présence d'une composante carcinomateuse intra-canalair d'architecture cribriforme, de grade nucléaire intermédiaire, sans comédonécrose, située en péri-tumoral et représentant moins de 5% du volume tumoral. Le carcinome infiltrant est situé à 3mm de la limite chirurgicale profonde (aponévrose non infiltrée). Les cellules tumorales expriment les récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone à 90 %.

L'étude anatomopathologique du curage axillaire droit comportait 20 ganglions lymphatiques indemnes. 20 N-/20 N

La patiente avait bénéficié ensuite d'une hormonothérapie à base d'anti-aromatase. La patiente ne présente aucune maladie évolutive depuis quatre ans.

Observation 3

Il s'agit de Mme B.T âgée de 58 ans, mère de 2 enfants, l'âge de la première ménarche à 15, ménopausée depuis 07ans, sans aucune prise de contraception ni traitement hormonal substitutif, ayant allaité ses enfants pendant un an pour chacun, ayant comme antécédents médicochirurgicaux :une valvulopathie rhumatismale compliquée d'un rétrécissement aortique avec remplacement valvulaire, diabétique sous odea 1cp/jour, pour ces Antécédents familiaux; notion de cancer de sein chez la tante. Qui consulte pour un nodule du quadrant infero-interne du sein droit, apparu deux mois auparavant. L'examen clinique avait trouvé un nodule au niveau du quadrant inféro interne en regard du sillon sous mammaire mesurant 7x5cm, dur, contours irréguliers, fixé par rapport aux deux plans avec rétraction cutané en regard. L'examen des aires ganglionnaires objectivait une adénopathie axillaire droite de 2x2cm mobile et indolore.

Mammographie bilatérale avait objectivé présence des opacités nodulaires du prolongement axillaire droit.(Figure 14,15)

L'échographie mammaire avait noté la présence en sous mammaire externe droit d'une masse profonde, hypoéchogène hétérogène, de contours irréguliers et infiltrants, mesurant 5,1x3,8 cm. Cette masse présentait un grand axe parallèle à la peau, avec atténuation partielle postérieure. Elle infiltre le muscle pectoral en arrière. Présence d'adénopathie du prolongement axillaire droit, hétérogène de contours réguliers, mesurant 1,4x1,2cm. Présence d'une adénopathie du creux axillaire droit, hétérogène, de contours réguliers, mesurant 1,5x1,2cm.(Figure 16)

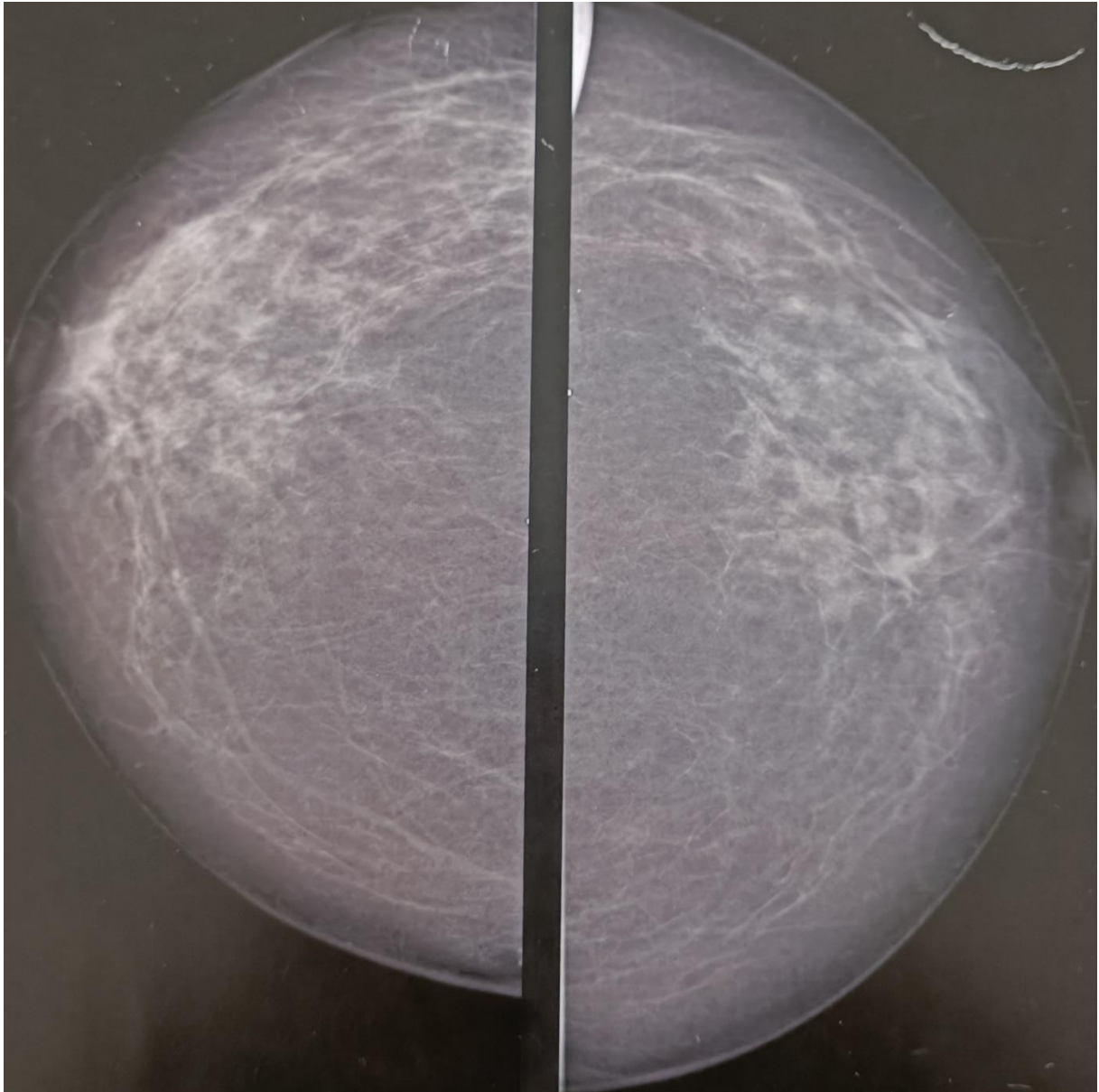




Figure 14,15 : Mammographie :Opacités nodulaires du prolongement axillaire droit

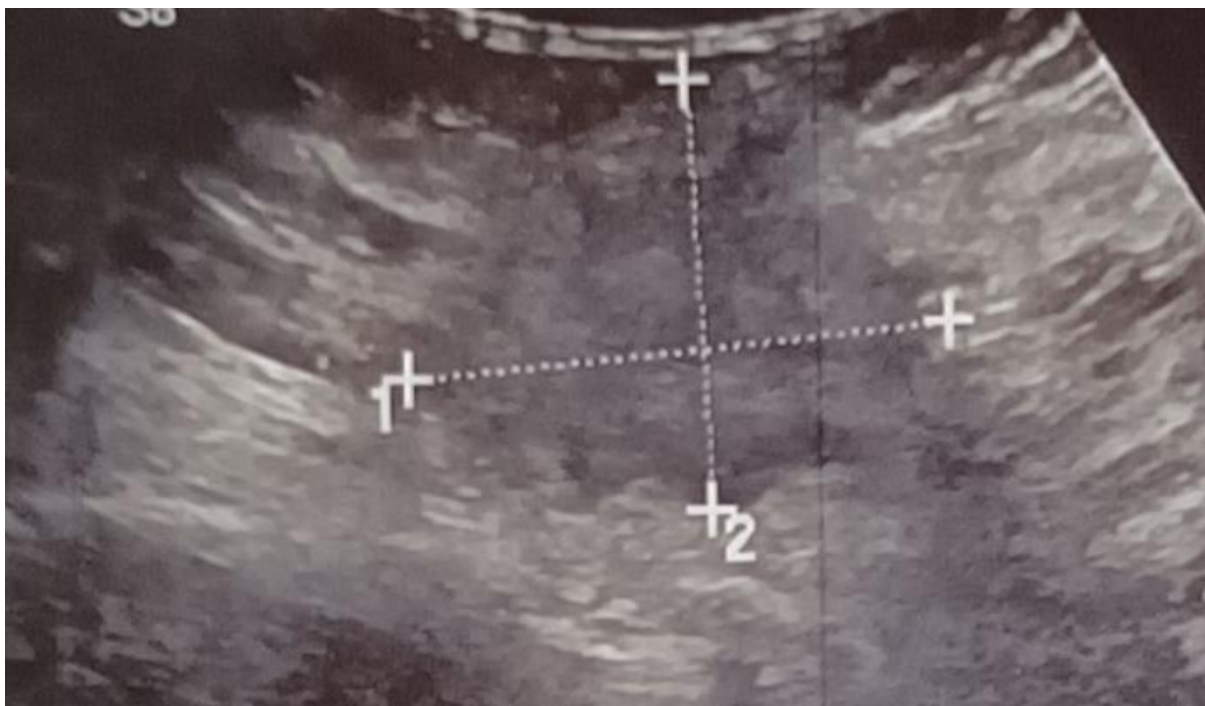


Figure 16 : Echographie mammaire du sein droit : Masse profonde, hypoéchogène hétérogène, de contours irréguliers et infiltrants. Cette masse présentait une atténuation partielle postérieure.

En conclusion il s'agissait d'une lésion sous-mammaire externe droite profonde, avec extension pariétale et adénomégalie axillaires droite : sein droit classé BIRADS 4.

La micro biopsie réalisé aussitôt a objectivé un carcinome mucineux infiltrant du sein grade 1 de SBR modifié (2+2+1)

il a été décidé de réaliser un bilan d'extension une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne et pré chimiothérapie.

La tumeur a été classée cT3, cN1, M0 selon la classification cTNM.

Devant l'absence des localisations à distance, et la taille tumorale, une chimiothérapie néoadjuvante suivi d'une mastectomie avec curage ganglionnaire ont été réalisées, l'examen anatomopathologique avait noté la

présence d'une lésion tumorale nodulaire, mal limitée, mucineuse mesurant 7X7X5cm, située à <1mm du plan profond, à 3cm de la limite inférieure, à 15cm de la limite supérieure, 10cm de la limite interne et à 3,5cm de la limite externe.

L'étude histologique porté sur le parenchyme mammaire siège d'une prolifération carcinomateuse faite de larges flasques de mucus >90% abritant des structures glandulaires(score 1) bordées de cellules modérément atypiques dotées d'un cytoplasme éosinophile peu abondant et de noyaux légèrement augmentés de taille et hyperchromatiques (score 2). Les figures de mitose sont rares. Absences de carcinome in situ. Présence de quelques images d'embolies vasculaires péri-tumorales. le mamelon indemne de la maladie de paget. 4 ganglions retrouvés étaient tous métastatiques avec infractions capsulaires.

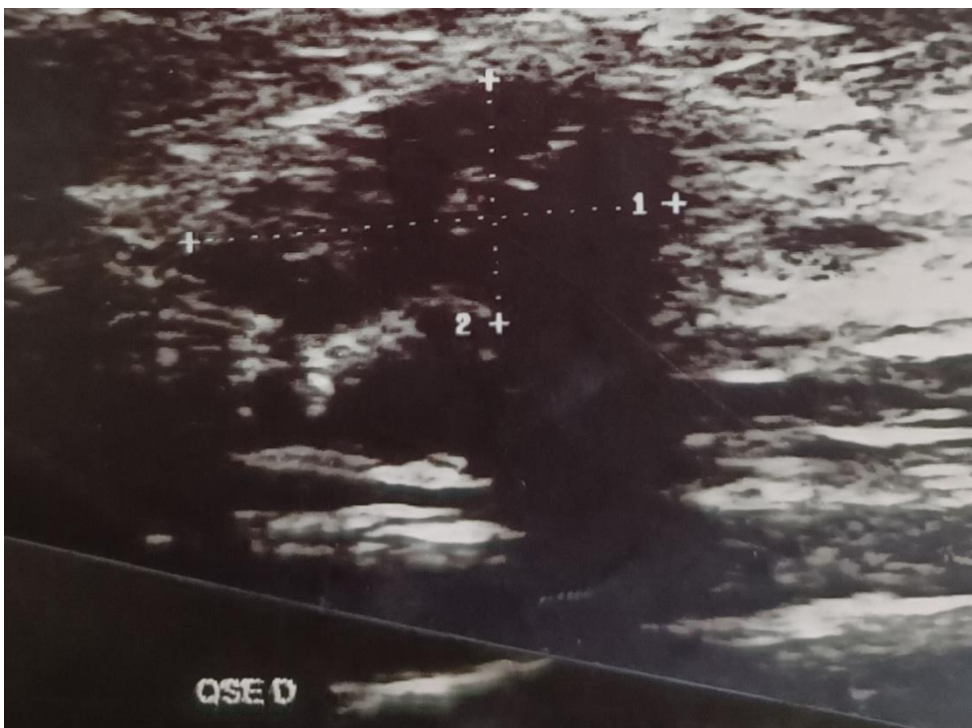
Les récepteurs hormonaux était fortement marqué (70% pour les RE et les RP), L'étude de l'HER2 montrait une surexpression de cette oncoprotéine (score 3+). L'étude de l'index de prolifération le Ki67 était élevé à 47%.

Une polychimiothérapie complémentaire fut effectuée associée à l'hormonothérapie à base d'anti-aromatase.

Le suivi au bout des 2 premières années n'a pas révélé de récurrence.

Observation 4

Il s'agissait de Mme B.A âgée de 58ans, nulligeste, nullipare, l'âge la première menarche à 11ans, ménopausée depuis 5ans, pas notion de contraception, connue diabétique depuis 08ans sous traitement. Qui présentait depuis 03 mois un nodule du sein droit indolore découvert à l'autopalpation. L'examen clinique mettait en évidence au niveau du quadrant supéro-externe du sein droit la présence d'un nodule de 5,5x4 cm, de contours réguliers, mobile par rapport aux deux plans, sans signe inflammatoire ni écoulement mamelonnaire à la pression. L'examen des aires ganglionnaires trouvait une adénopathie axillaire homolatérale mobile. La mammographie montrait en projection du quadrant supéro-externe une masse de contours flous classée BIRADS IV b. Le complément échographique mettait en évidence une formation tissulaire hypoéchogène du sein droit de contours nets mais irréguliers associé à des adénopathies axillaires homolatérales. (Figure 17,18)



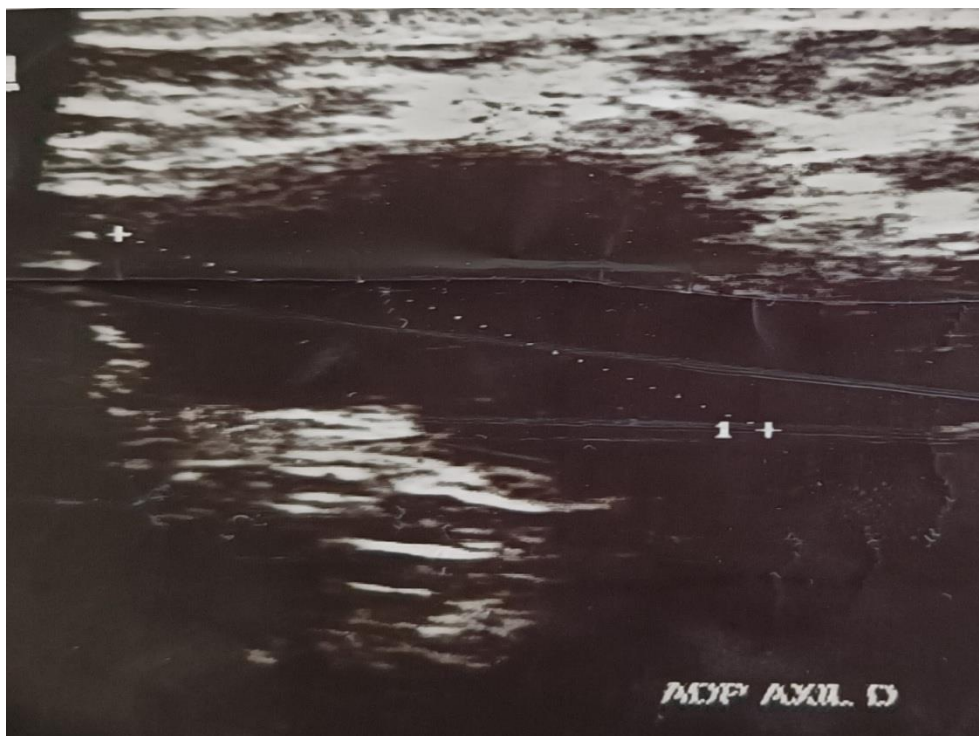


Figure 17,18 : Echographie mammaire du sein droit : Formation tissulaire hypoéchogène du sein droit de contours nets mais irréguliers associé à des adénopathies axillaires homolatérales

La tumeur a été classée cT3, cN2, M0 selon la classification cTNM.

Une biopsie montrait une mastose fibro-inflammatoire.

L'examen extemporané objectivait la présence de foyer carcinomateux de type histologique mucineux mesurant 58x26mm: les cellules tumorales forment des travées et des glandes disposées dans de larges flaques de mucus extracellulaire avec composante intra-canaulaire.

Une mastectomie avec curage axillaire homolatéral était alors réalisée. L'examen définitif de la pièce de mastectomie confirmait le diagnostic de carcinome mucineux(grade II de SBR) avec composante intra-canalair d'architecture micro-papillare avec nécrose.

Le curage ganglionnaire trouvait sept ganglions dont trois était infiltrés par le carcinome mammaire mucineux : 3N+/7N sans effraction capsulaire.

La patiente a été mise sous hormonothérapie à base d'anti-aromatase.

L'évolution était bonne après 6 mois de recul.

Resultat

I. Epidémiologie :

1. La prévalence :

Au cours de la période d'étude, le cancer du sein mucineux représente 0,92 % de tous les cancers du sein.

2. L'âge :

L'âge moyen des patients était de 57,25 ans avec des extrêmes de 52 ans et 59 ans.

II. Statut hormonal :

1. Ménarche :

L'âge moyen était de 13,5 ans, avec des extrémités (11ans,15ans)

2. Les patients ménopauses et age moyen de la ménopause :

Trois malades (75 %) en ménopause au moment du diagnostic et seulement une patiente (25%) était en périménopause.

l'âge moyen était de 52 ans (51ans, 53ans)

3. Contraception orale :

La notion de prise de la pilule contraceptive a été notée chez 2 patientes.

III. Les antécédents familiaux de cancer de sein :

Une seule patiente avait des antécédents familiaux de cancer de sein.

IV. Diagnostique clinique :

1. Motif de consultation :

Les circonstances de découverte étaient un nodule mammaire dans les 4 cas.

2. Délai moyen de consultation :

Le délai moyen de consultation était de 2,25 mois (1-3 mois).

3. Examen clinique :

i. Signes cliniques :

On constate la présence de nodules chez les 4 patientes.

ii. Le siège :

Le siège était dans 03cas du côté droit, 1 cas du côté gauche.

Unique chez toutes les malades.

iii. La taille tumorale clinique :

La taille de la tumeur a été précisée chez les 4 patientes. Elle est évaluée par le plus grand diamètre mesuré. La taille tumorale moyenne était de 5cm (3-7 cm).

iv. Le statut ganglionnaire :

Des adénopathies axillaires palpables étaient retrouvées chez une seule patiente. Aucun cas d'adénopathie axillaire controlatérale n'a été noté.

V. Paraclinique :

1. Caractéristiques mammographiques :

Une mammographie bilatérale a été réalisée chez toutes les patientes.

	Caractéristiques	Nombre
Masse	Présente	4
	Absente	0
Forme	Ronde	1
	Ovale	2
	Lobulée	1
Contours	Circonscrits	1
	microlobulés	1
	Spiculés	2
Microcalcifications		1

2. Caractéristiques échographiques :

Une échographie bilatérale a été réalisée chez toutes les patientes.

	Caractéristiques	Nombre
Masse	Présente	4

	<i>Absente</i>	<i>0</i>
<i>Forme</i>	<i>Ronde</i>	<i>1</i>
	<i>Ovale</i>	<i>2</i>
	<i>Lobulée</i>	<i>1</i>
<i>Contours</i>	<i>Circonscrits</i>	<i>1</i>
	<i>microlobulés</i>	<i>1</i>
	<i>Spiculés</i>	<i>2</i>
<i>Microcalcifications</i>		<i>1</i>
<i>Echogénicité</i>	<i>Hypoéchogène</i>	<i>4</i>
	<i>Isoéchogène</i>	
	<i>Hétérogène</i>	<i>2</i>
<i>Atténuation postérieure</i>		<i>3</i>
<i>Renforcement postérieur</i>		<i>1</i>

3. Dosage CA-153 :

Le dosage de la protéine CA-153 à été effectué chez 1 patiente.

4. Le bilan d'extension :

i. La radio du thorax :

Dans le cadre du bilan d'extension, la radiographie thoracique a été demandée chez 2 patientes, Aucune anomalie n'y a été objectivée.

ii. Echographie abdominale :

Deux patientes ont bénéficié d'une échographie abdominale, Aucune métastase hépatique ou anomalie à l'échographie n'a été détectée.

iii. Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne :

La TDM a été réalisée chez 2 patientes, revenues sans anomalies.

iv. La sintigraphie osseuse :

La sintigraphie osseuse a été réalisée chez une seule patiente, revenue sans anomalies.

5. Classification cTNM :

	N0	N1	N2
T1	-	-	-
T2	2	-	-
T3	-	2	-

6. Données anatomo-pathologiques :

Paramètres	Nombre
Type histologique	
Forme Pure	1
Forme Mixte	3
Taille histologique	
<2	1
2-5	2
>5	1
Embols vasculaires	1
Composante intra-canaulaire	3
Curage ganglionnaire	
N+	2
N-	2

7. Le grade SBR :

SBR I	1
SBR II	3
SBR III	0

8. Le statut hormonal :

Les récepteurs oestrogéniques	
-------------------------------	--

RE+	4
RE-	0
<i>Les récepteurs progestatifs</i>	
RP+	4
RP-	0
<i>HER2</i>	
HER2 0/1+	2
HER2 2+	1
HER2 3+	1

9. Index de prolifération KI67 :

L'index de prolifération KI67 a été recherché chez 02 patientes.

VI. la prise en charge thérapeutique :

1. le traitement chirurgical

i. la chirurgie mammaire :

Le traitement a débuté par une chirurgie, celle-ci a été radicale selon Patey dans tous les cas.

ii. la chirurgie axillaire :

D'après l'étude de notre série, le curage ganglionnaire a été effectué chez toutes les patientes.
aucun cas n'a bénéficié de la technique du ganglion sentinelle.

iii. Complications postopératoires

Les suites opératoires étaient simples dans tous les cas

2. La prise en charge complémentaire :

i. Radiothérapie

Dans notre série, aucune patiente n'a bénéficié d'une radiothérapie.

ii. Chimiothérapie

Une seule patiente a bénéficié d'une chimiothérapie.

iii. Hormonothérapie

Toutes les patients soit 100% des cas, ont bénéficié d'une hormonothérapie par l'intermédiaire de Tamoxifène et d'Anti-aromatase,

VII. L'évolution :

Avec un recul moyen de 20 mois, la rémission complète était maintenue chez les 4 malades.

Discussion

I. Définition :

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le carcinome mucineux du sein est défini par la présence de cellules tumorales malignes sécrétant le mucus, dont les deux types histologiques pur et mixte doivent être distingués. Le tissu est complètement entouré d'un mucus extracellulaire abondant, qui constitue une véritable barrière mécanique diminuant ainsi l'envahissement cellulaire et rend la forme pure moins invasive et donc de meilleur pronostic. [11]

II. Epidémiologie :

1. Prévalence :

Le carcinome mucineux du sein (CM) est un type histologique rare. Elle touche les femmes de 60 ans et plus, avec une incidence de 1% avant 35 ans et 7% après 75 ans [12]

Dans notre étude la fréquence était de 0,96%

2. Age :

Le carcinome mucineux est plus élevé dans les groupes d'âge périménopausique et postménopausique. Andre et al [10] ont reporté un âge moyen desurvvenu de 60ans, Saviero et al [13] avaient trouvé un âge moyen de 71 ans.

Dans sa série de patients japonaises, l'âge moyen rapporté par Mtsuda et al était de 51ans[14]

Au Maroc , Naqos et al. ont trouvé un âge moyen des patientes de 52ans (24 – 81ans). [11]

Dans notre série, l'âge moyen értait de 57,2 ans.

3. Les facteurs de risque :

i. Facteurs génétiques :

Le risqué de cancer de sein est multiplié par 3 en cas d'antécédents de canser de sein dans la famille.

-Gènes à haut risque : Les patients qui présentent des mutations sur les gènes BRCA1 et BRCA2: gènes suppresseurs de tumeur, presentment un grand risque d'avoir un cancer du sein.

-Gènes à faible risque : On appelle variant génétiques communs des variations de nucléotides de l'acide désoxyri-bonucléique (ADN) dont la fréquence est supérieure à 1 %dans la population. Malgré le risque peu élevé associé à chacun d'eux, ils exposent au risque héréditaire de cancer du sein. [15]

Dans notre étude, une patiente présentait un antécédent de cancer du sein dans la famille.

Dans notre étude, une patiente présentait un antécédent de cancer du sein dans la famille.

ii. Antécédents personnels de cancer du sein

Les femmes qui ont déjà été atteintes d'un cancer du sein sont plus à risque d'avoir encore un cancer du sein. Le nouveau cancer peut prendre naissance dans le même sein que le premier cancer ou dans l'autre sein.

Dans notre cas, aucune patiente n'a eu d'antécédents personnels de cancer du sein.

iii. La menarche, la ménopause :

Une menarche précoce ou une ménopause tardive présente un facteur de risqué majeur de cancer du sein. [16]

Dans notre série l'âge moyen de la première ménarche était de :13,5 ans

L'âge moyen de la ménopause était de : 52ans

i. L'âge de survenue de la première grossesse et parité :

Les données épidémiologiques montrent qu'il existe une augmentation du risqué de cancer de sein avec La nulliparité,

la survenue de grossesse tardive après 30ans exposent au developement de canser de sein. Ceci est expliqué par la différentiation tardive des cellules mammaires.[16]

Dans notre étude, 2 patientes primipare et une patiente nullipare ce qui correspond à 75%.

Ceci concorde bien avec les données de la littérature.

ii. Hormones exogènes :

Le traitement hormonal substitutif (THS)

L'augmentation du risque de cancer du sein est avérée pour les.Ce risque est plus important chez les femmes traitées par une association oestroprogestative que les femmes recevant un traitement oestrogénique seul.

Il existe une corrélation entre la durée d'exposition et ce risque, qui persiste encore quelque années après l'arrêt du traitement.

La densité mammaires étant augmentée chez les femmes sous THS, la sensibilité et la spécificité de la mammographie sont diminuées.

Ce risque augmente avec la durée totale d'utilisation des traitements hormonaux de la ménopause. il est élevé durant les trois premières années de l'utilisation, et se poursuit encore quelques années après l'arrêt du traitement.

Aucune de nos patiente n'avait bénéficié d'un traitement hormonal..

Contraception orale

Selon plusieurs études récentes, la contraception oestroprogestative est associée a un surrisque de cancer du sein. [17]

Dans notre série 3 patientes était sous contraception.

iii. Allaitement

Il a souvent été présenté comme facteur protecteur, particulièrement s'il est prolongé. la différenciation cellulaire de l'épithélium mammaire, la réduction du nombre des cycles ovulatoires constituent des explications plausible de cette association.[17]

Dans notre série 3 patientes ont allaité au sein pour une durée moyenne de 9,7mois.

iv. Alimentation :

➤ L'alcool et le cancer du sein :

La consommation de l'alcool est considéré comme un canérogène avéré. [18]

Sont effet cacérogène depend de la quantité ingérée, ainsi le risqué de cancer du sein augmente avec chaque unite d'alcool consommée par jour.

Aucune de nos patientes ne consommait de l'alcool ou du tabac.

➤ Obésité :

Essentiellement chez la femme ménopausée, l'obésité est associée à une augmentation du risque de cancer du sein notamment en raison des modifications métaboliques engendrées (l'inflammation chronique et du taux circulant élevé des oestrogènes, estrone et de testostérone). [19]

La production de facteurs réactifs à l'oxygène suite à l'excès d'apport énergétique dans l'obésité constitue un élément favorisant de la carcinogénèse. [20].

Ce facteur n'a pas été étudié dans notre série.

v. Activité physique :

Les femmes qui maintiennent une activité physique tout au long de la vie ont un risque de cancer du sein diminué par rapport aux femmes inactives [21]. Cette conclusion s'applique aussi bien en pré qu'en post ménopause.

Ce facteur n'a pas été étudié dans notre série.

vi. Expositions environnementales et professionnelles

➤ Radiations ionisantes :

L'exposition aux radiations ionisantes est le seul facteur de risque bien établi de cancer du sein d'origine environnementale.[22]

Aucune de nos patientes n'était irradiée avant l'apparition de son cancer.

➤ Polluants environnementaux—Perturbateurs endocriniens :

Des études récentes ont montré que l'exposition à des polluants environnementaux incluant les pesticides, herbicides, produits chimiques de synthèse et produits chimiques perturbateurs endocriniens constituent un facteur de risque du cancer du sein[23]

vii. Travail de nuit:

Les perturbations des rythmes circadiens entraînent des modifications du rythme biologique notamment une augmentation de la synthèse des oestrogènes

viii. Tabagisme :

La majorité des études confirme que le tabagisme actif est un facteur de risque majeur tant chez la femme pré ménopausée que la femme postménopausée.

Des études récentes ont montré que l'exposition au tabagisme même passif augmente également le risque d'apparition de cancer de sein.

Aucune de nos patientes ne consommait du tabac.

ix. Autres facteurs associés au cancer du sein :

➤ **Maladie bénigne**

Certaines maladies bénignes du sein sont associées au cancer du sein dont elles constituent en réalité un stade précurseur.

Dans notre étude une patiente avait une dystrophie kystique bilatérale.

➤ **La densité mammaire :**

Les études estiment que 30 % des cas de cancer du sein sont attribuables à une densité mammaire supérieure à 50 % à la mammographie par rapport à la densité moyenne.[24]

III. Étude clinique :

1. Signes fonctionnels :

L'autopalpation d'un nodule mammaire est le signe révélateur le plus fréquent, retrouvé dans plus de 80 % des cas.[25, 26]

Dans notre étude, l'autopalpation d'un nodule a été le mode révélateur chez toutes nos patientes soit dans 100% des cas.

2. Examen physique :

Sur le plan clinique, les CM sont des tumeurs de croissance lente [9- 27].

Le CM peut simuler des tumeurs bénignes, comme des masses mobiles avec des contours bien limités parfois lobulés [28].

A la palpation une sensation de froissement de souffler, ou de fluctuation a été décrite.[29,30]

L'aspect inflammatoire ou de poussée évolutive n'a pas été retrouvé dans la littérature. [31]

i. localisation :

Habituellement dans le quadrant supéro-externe dans 38,5 % des cas, suivi de la région centrale [25,26].

Le caractère bilatéral est rarement décrit dans la littérature, Quant à l'aspect multifocale ou multicentrique reste exceptionnelle[7].

Dans notre série, on retrouve cette notion classique de la prédominance tumorale du sein dans le quadrant supéro-externe.

ii. La taille de la tumeur :

Dans la littérature Le diamètre tumoral peut varier entre 1 à 20 cm, avec un diamètre moyen de 1,5 cm [32].

Les carcinomes mucineux mixte présente un diamètre tumorale plus important que dans les formes pures. Cette différence a été expliquée par le fait que le carcinoma mucineux est initialement purs et qu'au cours de son croissance émerge une composante cellulaire de type canalaire qui va proliférer et former un contingent canalaire invasive [25].

Une étude précédente a montré qu'il n'existe pas de corrélation entre la taille de la tumeur et le pronostic car la taille de la tumeur dépend largement du volume de mucine extracellulaire[33].

Dans notre travail, nous avons trouvé que la tumeur de diamètre le plus large (7 cm) était de type pur.

iii. L'atteinte ganglionnaire :

Dans la forme pure l'envahissement ganglionnaire est estimé entre 2 à 14 %, Et de 45 à 64% dans la forme mixte[34].

L'atteinte ganglionnaire a été objectivée chez deux patiente.

Barkley.al dans sa serie de 111 cas de CM a trouvé une corrélation entre taille tumorale plus grande et les métastases ganglionnaires; aucun envahissement ganglionnaire n'a été retrouvé quand le diamètre tumorale était inferieur à 1cm (31 cas)[35]

Ce qui était pareil dans la série de N. Naqos et al[11]

Dans notre série l'atteinte ganglionnaire a été notée chez 2 patientes avec un stade cT3 de la classification TNM.

IV. Examen paraclinique

1. Mammographie :

Examen de référence pour le diagnostic des affections mammaires, sa bonne sensibilité et sa reproductibilité en ont fait la technique de référence pour le dépistage du cancer du sein.

La mammographie montre, en cas de carcinome colloïde pur, une masse arrondie ou ovalaire, dense, bien circonscrite et de contours réguliers ou plus souvent polycycliques (54,5 %)[14], L'image type proposée est celle dite en « balle de coton » en rapport avec le refoulement tumoral du tissu avoisinant sans véritable envahissement. [36]

alors que le carcinome colloïde mixte apparaît sous la forme d'une masse de contours irréguliers avec des limites mal définies, voire spiculées avec le tissu glandulaire. [14]

Le nombre de spicules est inversement proportionnel à la quantité du mucus.[37,38]

Les microcalcifications ne sont pas spécifiques (20 % des cas) [39], elles sont généralement liées à la présence d'un carcinome in situ associé[40]. Liu et al ont trouvé que les calcifications sont observées dans 26,1% des cas. Ce taux est plus important dans les CMM (42,9%) que dans les CMP (23,1%). [12]

La mammographie peut être normale dans 5 à 15 % des cas.[41]

au total, il faut évoquer un carcinome colloïde du sein à la mammographie devant une opacité circonscrite ou microlobulée chez une femme âgée ; les limites bien circonscrites orientent a priori vers le type pur, alors que les marges mal définies orientent plutôt vers le type mixte.

2. L'échographie :

L'aspect échographique diffère selon le type de carcinome colloïde ; le pur se présente sous forme d'une masse isoéchogène hétérogène bien limitée avec renforcement postérieur, ce dernier étant expliqué par la quantité importante d'eau au sein de la tumeur et la transmission des ultrasons à travers le mucus.[39]

le CM mixte a tendance à être plus hypo échogène, hétérogène avec atténuation acoustique postérieure, ce qui reflète la nature infiltrative de la tumeur.[37]

Le cône d'ombre postérieur n'est pas un aspect classiquement retrouvé dans les CM[12].

Il faut également penser au carcinome colloïde du sein à l'échographie devant une image complexe (liquide et solide) avec renforcement postérieur chez une femme âgée.[42]

La vascularisation tumorale est également retrouvée dans un tiers des tumeurs.[42]

3. Imagerie par résonance magnétique :

La cinétique de rehaussement est suspecte (de type II ou III), Il peut s'agir d'un rehaussement progressif selon Monzawa et al ou persistant pour Okafuji et al cela est probablement dû à la spécificité de la composante mucineuse [43,44]. En séquence pondérée T2, le carcinome mucineux se présente en hypersignal Cela est probablement dû à la spécificité de la composante mucineuse [45], ce qui est très rarement le cas pour les autres carcinomes qui sont habituellement en iso- ou en hyposignal à la glande en dehors des formes à forte composante nécrotique. Cela peut être un élément d'orientation pour évoquer cette étiologie.

4. Anatomopathologie et facteurs pronostiques :

i. Aspect histologique du carcinome mucineux du sein :

➤ Aspect macroscopique :

À l'examen macroscopique, la masse tumorale est bien limitée, crépitante à la palpation, gélatineuse en surface et glissant à l'incision. De consistance molle, grise ou gris-jaune [28,46].

➤ Aspect microscopique :

Histologiquement, on note la présence d'îlots de cellules épithéliales régulières avec des lacs extensifs de mucus extracellulaire, séparés par des cloisons fibreuses grêles [28]. Les cellules tumorales sont petites, avec un noyau sombre au sein duquel un petit nucléole est visible. La distinction entre les types pur et mixte est capitale du fait de son impact pronostique :

- le carcinome colloïde pur est caractérisé par la présence d'un tissu tumoral complètement entouré de mucus extracellulaire abondant, sans composante canalaire infiltrante ou lorsque celle-ci est présente, elle ne dépasse pas 10 % du volume tumoral global[28]. La transition entre mucus et tissu conjonctif avoisinant est brusque ;

- le carcinome colloïde est mixte si plus de 10 % du composant invasif est de morphologie non mucineuse.[28]

la transition entre mucus extracellulaire et tissu carcinomateux adjacent est progressive les 2 territoires se chevauchent par endroits.

La microscopie électronique a démontré que la mucinogénèse du carcinome colloïde du sein est d'origine épithéliale. Le mucus est élaboré dans les lamelles de l'ergastoplasme, qui deviennent kystiques et se rompent, libérant ainsi leur contenu dans le cytoplasme ; les lacs de mucus proviennent de la désintégration de tels groupes de cellules. [41].

Les carcinomes mucineux purs sont encore sous-classés en type A et type B, Le type A est également connu sous le nom de type pauci cellulaire avec mucine extra-cellulaire plus étendue et cytoplasme hyalin, alors que le type B est hypercellulaire. Cytoplasme finement granulaire. Le type B montre également la différenciation endocrine. [47,48].

Aucune différence significative dans le pronostic basé sur une telle classification n'a été documentée [8].

Il existe fréquemment une composante in situ associée souvent de type micro papillaire ou papillaire solide, [49] Les caractéristiques morphologiques communes à tous les CUPM sont les suivantes incluent un aspect très mucineux (morphologie mucineuse à N90%)

mucineux), la disposition micropapillaire des cellules tumorales et de fréquentes calcifications psammomateuses. Les formations micropapillaires sont évidentes à la fois dans les coupes histologiques de routine et dans les préparations cytologiques. [49]

La différenciation neuroendocrinienne a été démontrée dans les carcinomes colloïdes par des études immunohistochimiques utilisant des marqueurs neuroendocriniens, la chromogranine, la synaptophysine et la neuron specific enolase.

Tse.al. ont décrit une composante endocrine dans 38 cas de carcinoma mucineux [50] ;cette différenciation neuroendocrine était corrélée à des caractéristiques pronostiques favorables, notamment: un bas grade nucléaire, une forte expression des récepteur de progesterone, Le proto-oncogène HER2est faiblement exprimée et la faible incidence d'envahissement ganglionnaire.

Le carcinome mammaire mucineux associé à une composante lobulaire semble être un sous-ensemble biologiquement distinct qui présente fréquemment une diminution de l'adhésion intercellulaire, une perte des molécules de polarité cellulaire et une absence de différenciation neuroendocrine. C'est également dans ce sous-ensemble de tumeurs que l'on trouve le plus souvent des cellules néoplasiques présentant des caractéristiques d'anneau de signet.

Bien que rares, les calcifications observées en conjonction avec des tumeurs mucineuses correspondent souvent à la composante canalaire invasive du cancer dans une tumeur mucineuse mixte.

ii. Le Grade histo-pronostique SBR :

Cette classification décrite par Bloom et Richardson, reprise par Scarff puis modifiée par Elston et Ellis est adoptée de façon générale.

Le grade histo-pronostique de Scarff, Bloom et Richardson modifié (SBR) est basé sur 3 critères :

- *L'architecture glandulaire*
- *Les anomalies nucléaires*
- *L'activité mitotique*

Permettant de distinguer 3 catégories:

- *Grade I : bien différencié de bon pronostic (score sbr 3à5)*

- *Grade II: moyennement différencié de pronostic intermédiaire (score sbr 6 et 7)*
- *Grade III : indifférencié de mauvais pronostic (score sbr 8 et 9)*

C'est aussi un facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie

Les carcinomes mucineux purs du sein sont dans la majorité des cas de bas grade (selon le score de Scarf bloom et Richardson)[28]

Les résultats de notre échantillon rejoignent ceux de la littérature avec une prédominance du grade SBR II.

iii. Les récepteur hormonaux :

Les récepteurs d'œstrogènes et de progestérone (RE et RP) sont étudiés dans le cancer du sein clinique depuis plus de 40 ans. Un statut positif des récepteurs est corrélé à des caractéristiques pronostiques favorables, notamment un taux plus faible de prolifération cellulaire et des preuves histologiques de différenciation tumorale. Au cours des premières années suivant le diagnostic, les patientes présentant des tumeurs ER-positives ont tendance à avoir un taux de récurrence plus.

Les RE et RP ont leur plus grande utilité dans la prédiction de la réponse à l'hormonothérapie, à la fois dans le cadre d'un traitement adjuvant et pour une maladie avancée. Lorsque le dosage est effectué correctement et que les seuils de négativité et de positivité du RE sont définis par des études cliniques de patientes traitées par endocrinothérapie, le statut des récepteurs est très utile pour identifier les groupes de patientes qui ont très peu de chances de bénéficier d'une hormonothérapie. Les tumeurs qui expriment à la fois le RE et le RP tirent le plus grand bénéfice de l'hormonothérapie, mais celles qui ne

contiennent que le RE ou que le RP présentent tout de même des réponses significatives.

En résumé, les statuts ER et PR sont des biomarqueurs importants qui aident les médecins à individualiser le traitement [51].

RE est un facteur de transcription nucléaire. Deux types de récepteurs d'œstrogènes RE α et RE β sont codés par des gènes différents. Le RE α est le plus fréquemment associé au cancer du sein, avec deux domaines d'activation de la transcription (AF).

Ligand (œstrogène) + RE : polymérisation, activation de AF1, AF2 \rightarrow ADN intranucléaire \rightarrow activation du gène dépendant des œstrogènes.

Le RE possède également une zone qui active la transcription indépendante du ligand, ce qui détermine un "cross-talk" avec d'autres voies de prolifération cellulaire après phosphorylation.

RP est codé par un gène œstrogéno-dépendant.

On retrouve que les patientes positives aux RE présentent un taux de rechutes inférieur aux patientes RE négatives.

La fluctuation de la présence de PR dans les cellules cancéreuses du sein a une valeur pronostique et prédictive; le cancer du sein RE+, RP+ a une meilleure réponse à la thérapie anti-oestrogène (50-70%) que le RE + RP- (30 %).

Les récepteurs des androgènes (RA) appartiennent à la grande famille des récepteurs nucléaires qui effectuent les fonctions biologiques des androgènes [52]. Des études récentes montrent que l'RA est exprimé dans 35% à 90% de cancers du sein.

Une positivité forte et constante de RA a été décrite dans les carcinomes apocrines in situ et invasifs ainsi que dans les métaplasies apocrines, et l'expression intense de RA était souvent accompagnée d'une absence

d'immunoréactivité du RE et du RP. La positivité de RA a donc été proposée comme un marqueur spécifique de la différenciation apocrine [53]. Dans une série de carcinomes mammaires invasifs, une expression intense de RA était fréquemment marquée dans le carcinome lobulaire [54]. De plus, Une étude rétrospective a été menée à l'Hôpital et centre de recherche du cancer tzu chi a huelin à Taïwan et a inclus au total 128 cancers du sein, dont 23 cas de carcinome mucineux pur et 105 cas de carcinome canalaire infiltrant. a montré une forte positivité de RA dans la majorité des carcinomes canaux infiltrants et une rare expression dans les carcinomes mucineux [55]. Une seule étude précédente a rapporté un carcinome mucineux présentant une fréquence relativement élevée de positivité pour RA chez des femmes de plus de 85 ans [56]. Il y avait également une différence significative dans l'expression du RE entre les deux types de carcinome mammaire (52,4 % dans le carcinome infiltrant contre 78,3 % dans le carcinome mucineux)[57,58].

En conclusion, les carcinomes mucineux du sein présentent une expression plus fréquente du RE, une faible fréquence du RA et une faible incidence du RA avec coexpression du RE et/ou du RP par rapport aux carcinomes canaux infiltrants.

Dans notre série, toutes nos patientes étaient RE+ et RP+.

iv. Expression DE P53, DCC ET HER-2 / neu dans le carcinome mucineux du sein :

Les résultats ont révélé que le carcinome mucineux présente des caractéristiques histopathologiques et d'expression des oncoprotéines distinctes par rapport au carcinome non mucineux.

Dans le carcinome mucineux la DCC est fortement exprimée (100%) par rapport au carcinome canalaire infiltrant du sein[29]. Ceci implique qu'il n'y a pas de

perte de l'expression de la protéine DCC dans le cancer du sein mucineux suggère que la perte de protéine DCC est susceptible de jouer un rôle majeur dans la carcinogenèse du carcinome

mucineux du sein. Cette constatation est en accord avec une étude antérieure sur le carcinome mucineux colorectal[59].

Dans une autre étude, une forte expression du DCC a été trouvée dans les cas suivants adénocarcinome mucineux du col de l'utérus[60], ce qui indique que l'expression du DCC est liée au carcinome mucineux, et que l'expression du DCC est liée à la différenciation mucineuse.

Le suppresseur de tumeur p53 est un médiateur en aval essentiel de diverses voies de réponse au stress cellulaire qui est fonctionnellement inactivé dans la plupart, sinon la totalité, des tumeurs. Depuis sa découverte il y a plus de 30 ans, son rôle dans le contrôle de la prolifération, de la sénescence et de l'apoptose cellulaires a été largement décrit. [29] [133].

Le proto-oncogène HER2 est Her2/neu est un récepteur tyrosine kinase qui favorise la croissance cellulaire. localisé en 17q21.1, est présente à la surface des cellules normales de l'épithélium de la glande mammaire et surexprimée par environ 20% des cancers du sein, ce qui détermine leur instabilité génomique et leur prolifération excessive. Actuellement, la surexpression HER2 constitue un facteur de mauvais pronostic.

L'amplification entraîne une surexpression de la protéine qui a permis de développer une thérapie ciblée par l'anticorps monoclonal trastuzumab (Herceptin®). Une bonne réponse au traitement nécessite une évaluation rigoureuse du statut du gène dans les tumeurs ; seuls les patients dont la tumeur présente une forte expression de la protéine ou une amplification du gène sont éligibles. Les cas présentant un niveau d'expression intermédiaire

sont vérifiés par hybridation *in situ*, principalement par FISH, afin d'identifier les amplifications dans ce sous-ensemble de tumeurs. Les résultats sont parfois difficiles à interpréter en raison de l'aneuploïdie fréquente des tumeurs. De plus, les seuils de nombre de copies du gène pour définir une amplification sont variables selon les études. On considère aujourd'hui qu'une tumeur est amplifiée lorsqu'elle présente plus de six copies de HER2 par noyau, ou un rapport HER2/centromère 17 supérieur à 2,2.[29]

L'expression : Her2/neu, P53 dans le carcinome mucineux est souvent absente[29].

ce qui suggère en outre que ces deux gènes sont rarement impliqués dans la carcinogénèse du cancer du sein mucineux, ce qui pourrait contribuer à un meilleur. [61,62]

les carcinomes mucineux du sein qui conservent l'expression de la protéine DCC, montrent une expression fréquente de RE et une faible surexpression de p53, et sont négatifs pour la surexpression de HER-2 / neu.

v. Le ki 67 :

La majorité des études ont montré que la valeur pronostique de cette protéine est d'autant plus favorable que la valeur de KI67 est plus faible [147,148]. De plus, en combinant les données des études KI67, ER, PR et HER2, le cancer du sein peut être classifié moléculairement. Cependant, KI67 n'est pas le meilleur choix pour prédire la réponse à la chimiothérapie. En fait, il est positivement associé aux taux de réponse complète au traitement dans le cadre néoadjuvant [150, 151], mais a une faible valeur prédictive dans le cadre adjuvant.

6. Bilan d'extension :

Les éléments cliniques, radiologiques et anatomopathologiques sont colligés avec l'objectif de déterminer le risque d'extension tumorale à distance, d'ordre à modifier la stratégie thérapeutique locale ou adjuvante.

i. Le bilan radiologique :

Les recommandations Internationales actuelles sont contradictoires quant à l'indication de prescription d'un bilan d'extension avant ou après la chirurgie et ne préconisent pas d'exams standards à réaliser.

Selon les dernières recommandations américaines du National Comprehensive Cancer Network (NCCN), il y a une indication théorique à réaliser un bilan d'extension à partir du stade IIIA (T0-2N2M0, T3N1, N2) par scintigraphie osseuse au technetium 99, imagerie abdominale et/ou pelvienne (échographie abdominale, scanner ou IRM) et imagerie thoracique (radiographie thoracique ou TDM thoracique) [63].

Les recommandations de l'ESMO actualisées de 2011 préconisent pour leur part un bilan d'extension systématique en néoadjuvant avec une évaluation viscérale pouvant être au choix une radiographie du thorax, une échographie abdominale ou un scanner thoraco-abdomino-pelvien et une évaluation osseuse par scintigraphie au technetium 99. Ces derniers examens peuvent également être demandés en cas d'atteinte ganglionnaire cliniquement perceptible en préopératoire, en cas des tumeurs de grande taille (> 5 cm) ou des critères cliniques ou histopronostiques témoignant d'un haut risque métastatique.[64]

Le TEP-scan au 18 fluoro-désoxy-glucose reste pour l'instant un examen de seconde intention quelle que soient les recommandations, américaine ou européenne.[63, 64]

i. Les marqueurs tumoraux :

- CA 15-3 : une glycoprotéine sécrétée par les cellules tumorales de la famille des mucines.

Une valeur élevée est observée dans 9 % des cas au stade I et 19 % au stade II. Il ne peut donc servir de test de dépistage ou de diagnostic précoce.

Une valeur initialement élevée est un élément de mauvais pronostic, dont l'indépendance n'est pas prouvée.

- ACE : L'antigène carcinoembryonnaire (ACE) est une glycoprotéine oncofoetale présente dans le sérum et dans le tractus gastro-intestinal du fœtus. Exprimé à la surface cellulaire et impliqué dans la reconnaissance et l'adhésion cellulaire, l'ACE semble jouer un rôle dans la différenciation cellulaire au cours de l'embryogenèse, mais aussi dans la reconnaissance et la régulation de la flore bactérienne du côlon normal. L'ACE est cependant surexprimé dans une grande majorité des cancers du côlon ainsi que dans une proportion importante de carcinomes originaires d'autres organes.

Au stade diagnostic, Ces marqueurs tumoraux sériques ne constituent pas des outils diagnostiques, avant tout traitement constituent une valeur de référence pour un suivi ultérieur

V. Classification TNM pour le cancer du sein 8ème édition:

Tumeur primaire (T)

<i>Tx</i>	<i>La tumeur primaire ne peut être évaluée</i>
<i>T0</i>	<i>Pas de tumeur primaire</i>
<i>Tis</i>	<p><i>-Carcinoma canalaire in situ</i></p> <p><i>-Maladie de Paget sans lésion carcinomateuse in situ ou infiltrante sous-jacente</i></p> <p><i>-le carcinoma lobulaire in situ est exclu de la classification TNM</i></p>
<i>T1</i>	<i>T ≤ 20mm</i>
<i>T1mic</i>	<i>T ≤ 1 mm</i>
<i>T1a</i>	<i>T > 1mm et ≤ 5 mm.</i>
<i>T1b</i>	<i>T > 5mm et T ≤ 10mm.</i>
<i>T1c</i>	<i>T > 10mm et T ≤ 20mm.</i>
<i>T2</i>	<i>T > 20mm et T ≤ 50mm dans sa plus grande dimension.</i>
<i>T3</i>	<i>Tumeur >50Mm dans sa plus grande dimension.</i>
<i>T4</i>	<i>Extension à la paroi thoracique et/ou à la peau, quelle que soit la taille</i>
<i>T4a</i>	<i>Extension à la paroi thoracique.(atteinte seule du muscle pectoral exclue)</i>
<i>T4b</i>	<i>Ulcération ou œdème/ peau d'orange ou nodule ipsilatéral</i>

<i>T4c</i>	<i>sans signe de sein inflammatoire</i>
<i>T4d</i>	<i>A la fois 4a et 4b.</i>
	<i>Carcinome inflammatoire : oedème / érythème > 1/3 du sein</i>

Les adénopathie régionales (N):

➤ Classification N clinique (cN)

<i>cNx</i>	<i>Evaluation ganglionnaire régionale impossible (chirurgie antérieure)</i>
<i>cN0</i>	<i>Absence de métastase ganglionnaire</i>
<i>cN1</i>	<i>métastase mobile dans les Ganglions axillaires homolatéraux de niveau I et II</i>
<i>cN1 mi</i>	<i>micrométastase rare, mais possible en cas de ganglions sentinelle avant la chirurgie du sein</i>
<i>cN2</i>	
<i>cN2a</i>	<i>Métastase fixée dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II</i>
<i>cN2b</i>	<i>Métastases cliniquement détectables uniquement dans les ganglions mammaires internes, et sans envahissement ganglionnaire axillaire.</i>

<i>cN3</i>	
<i>cN3a</i>	<i>Métastase ganglionnaire sous-claviculaire homolatéraux.</i>
<i>cN3b</i>	<i>Métastase ganglionnaires mammaires internes et envahissement axillaire.</i>
<i>cN3c</i>	<i>Métastase ganglionnaire sus-claviculaire homolatéraux</i>

➤ **Classification N pathologique (pN)**

<i>pNx</i>	<i>Evaluation ganglionnaire régionale ne peut pas être évalué</i>
<i>pN0</i>	<i>absence de métastase ganglionnaire régional ou seule présence cellules tumorales isolées</i>
<i>pN0(i+)</i>	<i>cellules tumorales isolées, absence d'envahissement ganglionnaire régional</i>
<i>pN0(mol+)</i>	<i>cellules tumorales isolées, absence d'envahissement ganglionnaire régional</i>
<i>pN1</i>	
<i>pN1mi</i>	<i>micrométastases >0,2 mm et <2mm</i>
<i>pN1a</i>	<i>envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires</i>
<i>pN1b</i>	<i>métastase >0,2 mm dans les ganglions sentinelles mammaires internes</i>
<i>pN1c</i>	<i>pN1a + pN1b</i>

<i>pN2</i>	
<i>pN2a</i>	<i>metastases dans 4 à 9 ganglions axillaires</i>
<i>pN2b</i>	<i>envahissement clinique mammaire interne, microscopiquement pas d'envahissement axillaire</i>
<i>pN3</i>	
<i>pN3a</i>	<i>> 10 ganglions axillaire envahis dont au moins une >2mm ou envahissement ganglionnaire sous claviculaire</i>
<i>pN3b</i>	<i>métastase des ganglions mammaires internes palpable cliniquement, avec métastase axillaire microscopiquement, p N1a ou p N2a, ou p N2a avec p N1b</i>
<i>pN3c</i>	<i>métastase des ganglions sus-claviculaires homolatéraux</i>

Métastases à distance (M)

<i>Mx</i>	<i>évaluation insuffisante des métastases à distance</i>
<i>M0</i>	<i>absence de métastases à distance</i>
<i>M1</i>	<i>présence de métastase(s) à distance</i>

VI. le bilan pré-thérapeutique :

Le stade de la tumeur selon la classification cTNM est établi à l'issu de l'évaluation Clinique et radiologique initiale.

Le bilan préthérapeutique est nécessaire afin d'évaluer la faisabilité des traitements et les comorbidités de la patiente.

Le bilan biologique :

- *numération formule sanguine*
- *bilan renal*
- *bilan hépatique*
- *BHCG pour les patients en age de procréer*
- *Groupe sanguine*
- *Sérologie Hépatite B et C, VIH*
- *Taux de prothrombine*

Bilan spécifique en fonction de la molécule choisi (hormonothérapie, thérapie ciblé, chimiothérapie)

VII. La prise en charge thérapeutique :

1. Objectifs du traitement :

Les objectifs des traitements du cancer du sein peuvent être diverses :

- *Supprimer la tumeur ou les métastases, c'est le principe de la chirurgie qui se fait généralement en début de protocole,*
- *Réduire le risque de récurrence, par le traitement adjuvant en plus de la chirurgie*
- *Ralentir le développement de la tumeur ou des métastases, par un traitement néo-adjuvant, avant la chirurgie afin de réduire sa taille et augmenter par conséquent l'impact de la chirurgie. On utilise les mêmes techniques que pour un traitement adjuvant,*
- *Améliorer le confort et la qualité de vie de la personne malade en traitant les effets secondaires engendrés par la maladie et les traitements utilisés.*

2. Les moyens thérapeutiques :

i. Traitement locorégional :

a. Chirurgie mammaire :

La chirurgie reste une étape très importante dans les protocoles de traitement du cancer du sein.

- **La chirurgie conservatrice :**

La chirurgie mammaire conservatrice consiste à emporter la totalité de la tumeur avec des berges macroscopiquement saines, si cela n'est pas le cas des recoupes tissulaires en berges utiles sont nécessaires. L'exérèse est effectuée sur toute l'épaisseur du tissu mammaire arrivant au plan musculaire. Pièce doit être repérée dans l'espace (3 repères), intacte.

La pose systématique des clips dans le lit opératoire en vue du boost lors de la radiothérapie

-Le traitement conservateur doit assurer un contrôle local satisfaisant : actuellement le traitement de référence des cancers du sein T1 et T2, de petite taille, les cancers non inflammatoires.

l'utilisation actuelle du traitement néoadjuvant a permis d'adopter une attitude conservatrice vis à vis des tumeurs de taille plus de 5 cm

-les différentes techniques d'oncoplastie peuvent être proposées afin d'atténuer les séquelles esthétiques

-La plaque aréolo-mamelonnaire est préservée si la résection a été réalisée en zone saine.

Il existe deux grands types de chirurgie conservatrice : la tumorectomie (encore appelée zonectomie) et la quadrantectomie (encore appelée exérèse locale élargie ou mastectomie segmentaire) .

La différence entre ces deux types de chirurgie correspond notamment au volume de glande mammaire enlevé : - on parle de tumorectomie lorsque la lésion est palpable alors que la zonectomie correspond à une lésion non palpable mais identifiée lors des examens radiologiques (grâce au repérage mammaire), - la quadrantectomie intéresse une zone plus large de glande mammaire correspondant environ à un quadrant du sein, elle est donc réservée à des lésions plus étendues.

Il n'y a pas de consensus thérapeutique particulier pour les carcinomes colloïdes; mais la chirurgie est toujours indiquée.

Le traitement conservateur dans le type pur doit être satisfaisant aussi bien sur le plan carcinologique qu'esthétique vu le pronostic favorable de ce type.

Marrazzo et al dans leurs série ont montré que le traitement conservateur était le plus utilisé avec 88,9% chez les patientes atteintes de carcinome mucineux pur contre 67,1% des patientes atteintes de carcinome mucineux mixte.[65]

We et al[66] ont également confirmé dans leur série qu'environ 60% des patientes ont bénéficié d'un traitement conservateur, et que le pronostic était excellent. Leurs résultats ont également confirmé que le traitement conservateur est un traitement approprié pour le PMBC à faible risque et à un stade précoce.

Plusieurs études récentes menées aux États-Unis ont montré que > 60 % des patientes ont bénéficié de traitement conservateur et que ce taux est resté relativement constant entre 1998 et 2018. [2,35,67]

- **La chirurgie radicale:**

La chirurgie radicale correspond à la mastéctomie : retirer l'ensemble de la glande mammaire et de la plaque aréolo-mamelonnaire.

C'est une chirurgie lourde qui a évolué au cours des années:

La technique de Halsted avec ablation des muscles pectoraux puis à celle de Patey remplacée par la mastectomie radicale modifiée (résection de la glande mammaire respectant le muscle petit pectoral), et qui présente actuellement le traitement radical standard.

Dans le carcinome mucineux du sein la mastectomie est indiquée pour les tumeurs de grande taille T4, en cas de multi-focalité et en cas de récurrence après traitement conservateur.

la période du diagnostic a eu un impact sur la décision de la procédure chirurgicale. Une étude de Sas-Korczyńska et al.[4]portant sur des patients de 1952 à 2002 a révélé que la plupart des patients ont subi une mastectomie (95,7 %) et que seulement 4,3 % ont eu un traitement conservateur.

Anan et al. [28]ont également constaté que seulement 14,5 % des patientes ont bénéficié d'un traitement conservateur entre 1976 et 1998. [25]

Skotnicki [68]n'a pas trouvé de différences en terme de traitement chirurgical (proportion de mastectomies radicales : 80 % chez les MMC contre 78,6 % chez les PMC).

b. Chirurgie axillaire :

L'exploration ganglionnaire fait partie intégrante de la chirurgie des cancers du sein. Elle a pour but principal de permettre une analyse histologique des ganglions, afin d'établir un pronostic et la stratégie thérapeutique ultérieure.

- **Le curage axillaire :**

Le curage axillaire fait partie intégrante de la mastectomie radicale et consiste à prélever les ganglions situés sous la veine axillaire, entre le bord du muscle grand dorsal et la paroi thoracique que longe le nerf du grand dentelé, en respectant les principaux éléments anatomiques que sont les nerfs perforants intercostaux, les nerfs du dentelé antérieur et du grand dorsal, les pédicules artérioveineux thoracique latéral et scapulaire inférieur.

Le curage axillaire entraîne une morbidité à court terme caractérisée essentiellement par des lymphocèles et des douleurs. La morbidité à long terme est caractérisée par une limitation des mouvements de l'épaule, une sensation de bras lourd et de moindre force, des douleurs et un lymphoedème du membre supérieur.

- **Ganglion axillaire sentinelle :**

Le ganglion sentinelle représente le premier relais d'une chaîne lymphatique drainant un territoire défini.

Le concept du ganglion sentinelle repose sur l'hypothèse que, si celui-ci est libre de tout dépôt métastatique, les ganglions situés en aval sur la chaîne lymphatique le seront aussi. Le but de l'application de ce concept au cancer du sein est de diminuer la morbidité du membre supérieur liée au curage axillaire.

La detection colorimétrique et isotopique est recommandée.

La réalisation de cette technique se fait après information de la patiente sur les avantages et l'éventualité d'une ré-intervention secondaire.

Les indications : absence d'adénopathie palpable : N0 ; tumeur de petite taille inférieure ou égale à 20mm, cancers du sein unifocaux; cancer infiltrant dont le diagnostic a été fait avant l'intervention, pas de chimiothérapie néo adjuvante ou d'irradiation première ; sein et aisselle n'ayant pas fait l'objet d'une chirurgie préalable.

Le carcinome mucineux pur du sein est connu pour son incidence faible en métastases ganglionnaires 2-14 % contre 45-64 % dans les formes mixtes [34].

Skotnicki, dans sa série de cas [68], a rapporté un taux de 63 % pN0 chez les patientes atteintes de CMP contre 30 % de pN0 chez les patients atteintes de CMM.

Paramo et al.[34] suggèrent dans leur étude que le curage ganglionnaire axillaire ne devrait plus être systématique dans les carcinomes mucineux purs du sein ; mais Avisaret al. [70] ont démontré qu'un jeune âge était parmi les facteurs souvent associés à la présence d'adénopathies axillaires,

La technique du ganglion sentinelle précède maintenant le curage axillaire et est d'autant plus justifiée que la patiente est jeune.

c. La radiothérapie :

Après traitement conservateur pour un carcinome infiltrant, l'irradiation complémentaire doit être systématique, quelles que soient les caractéristiques de la patiente, car elle diminue le taux de rechute locale et améliore par-là la survie.

L'irradiation partielle n'est pas une technique de routine mais peut être proposée à des patientes sélectionnées et dûment informées.

Après mastectomie, une irradiation pariétale complémentaire s'impose pour les patientes atteintes d'une tumeur classée pT3–T4, envahissant ou non les ganglions, quel que soit le nombre de ganglions atteints. Après chimiothérapie néo-adjuvante et mastectomie, et en l'absence d'atteinte ganglionnaire durant l'intervention, l'irradiation est préconisée s'il existait une lésion classée T3–T4 ou une atteinte ganglionnaire clinique ou radiologique avant la chimiothérapie.

L'irradiation axillaire n'est, la plupart du temps, pas indiquée après curage chirurgical ; elle se discute en cas de ganglion sentinelle atteint et en l'absence de curage. L'irradiation des aires sus- et sous-claviculaires est préconisée en cas d'atteinte histologique axillaire. L'irradiation mammaire interne se discute au cas par cas, en évaluant le rapport bénéfice-risque (toxicité cardiaque).

Une dose de 45–50 Gy est délivrée dans la totalité du sein en fractionnement classique. Un complément de dose (boost) dans le lit tumoral doit être délivré chez les patientes de moins de 60 ans après traitement conservateur. Des modalités d'hypofractionnement sont possibles après tumorectomie, si les aires ganglionnaires ne nécessitent pas d'irradiation (42,5 Gy en 16 fractions, ou 41,6 Gy en 13 ou 40 Gy en 15).[71]

les carcinomes mucineux du sein étant radiosensibles, La radiothérapie fait partie intégrante du traitement.[41]

Noell GH et al [72], dans leur étude basée sur des essais thérapeutiques ont comparé les patients ayant eu une irradiation postopératoire, un traitement systémique et l'association des deux traitements. Le taux de rechute locorégionale est statistiquement plus faible avec une irradiation ou l'association d'un traitement systémique et d'une radiothérapie qu'avec un traitement

systemique seul. Il a été noté, dans ces nombreux essais, une amélioration des taux de survie sans récurrence, voire de la survie globale dans les groupes de patients recevant une radiothérapie

Barkley et al.[35] ont examiné 111 patientes atteintes de PMBC (âge médian, 56 ans), dont 67% ont bénéficié d'un traitement conservateur et 95,5% étaient traitées par RT après le traitement conservateur. Sur une durée médiane de suivi de 63 mois, ils ont constaté que 2 patientes présentant un stade T1 N0, HER2 positive ont développé une récurrence locale après une RT adjuvante [26].

En outre, Vo et al.[73] ont examiné 61 patientes (âge médian, 60 ans) ayant bénéficié d'un traitement conservateur, dont 90% traitées par RT, 3 patientes ont développé une récurrence locale.

Gwark et al.[74] ont évalué 471 patientes coréennes (âge moyen, 46 ans), dont 65,6 % ont été traitées par RT, et ont constaté un total de 34 rechutes, dont 10 patientes ont présenté une récurrence locale

Ainsi, l'administration d'une RT postopératoire pourrait potentiellement améliorer les résultats des patientes atteintes du PMBC.

Cependant, dans la série de wo et al[66] le pourcentage des patientes recevant une RT postopératoire a considérablement diminué entre 2004 et 2010 (59,5 %), par rapport à celui de 1990 à 2003 (71,1 %).

Deux études publiées en 2004 ont montré que la RT adjuvante associée au tamoxifène était associée à un meilleur contrôle locorégional, mais qu'il n'y avait pas de différence significative dans les taux de récurrence à distance et de survie globale par rapport au tamoxifène seul [74,75], ce qui pourrait avoir un impact sur la décision de traitement par RT postopératoire après traitement conservateur dans le PMBC.

ii. Les traitements systémiques :

a. La chimiothérapie adjuvante :

Différentes lignes directrices ont été établies pour le traitement systémique adjuvant des CSM[13,77]. Les lignes directrices du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommandent un traitement en fonction du statut des récepteurs hormonaux ; les patientes avec des récepteurs hormonaux négatifs reçoivent le même traitement que pour les autres cancers du sein de mauvais pronostic, tandis que celles avec des récepteurs hormonaux positifs ne doivent envisager une chimiothérapie que si elles présentent une atteinte ganglionnaire. Les patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce, comme celles présentant un stade N0 ou N1, devraient recevoir un traitement hormonal, tandis que les patientes présentant une atteinte ganglionnaire (une ou plusieurs métastases > 2 mm) pourraient recevoir une chimiothérapie adjuvante[78]. Cependant, la plupart des recommandations pour la chimiothérapie adjuvante du MBC ont été inspirées des expériences de traitement des autres types de cancer de sein.

Le CMS est un type de cancer du sein relativement rare ; par conséquent, la plupart des études sur le CMS ont porté sur peu de patientes et des périodes de suivi limitées. Par conséquent, les stratégies thérapeutiques du CMS n'ont pas été rigoureusement validées [79].

Des études antérieures ont révélé une récurrence locale ou à distance chez certaines patientes atteintes de CBM. C'est pourquoi de nombreux cliniciens administrent une chimiothérapie adjuvante similaire à celle utilisée pour d'autres tumeurs du sein, malgré le bon pronostic du CMS [80], [81]

Kim et al ont montré dans leurs serie que 1 415 (47,4 %) patientes ont reçu une chimiothérapie adjuvante ; parmi elles, 1 181 étaient ER-positives. Cependant, contrairement aux recommandations, 826 des 1 945 patientes atteintes de CBM (42,5 %) avec une expression positive du RE mais sans métastase ganglionnaire ont reçu une chimiothérapie adjuvante. Les recommandations actuelles préconisent une chimiothérapie adjuvante chez les patientes atteintes du carcinome mucineux présentant une expression positive du RE et des métastases ganglionnaire [78]. Ces résultats montrent que, contrairement aux recommandations, un grand nombre de patientes atteintes du carcinome mucineux subissent une chimiothérapie dans le monde réel. Les résultats de cette vaste analyse rétrospective ont révélé que la chimiothérapie adjuvante n'améliore pas le pronostic chez la plupart des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ER-positif, indépendamment des métastases ganglionnaire

Des études récentes ont rapporté que les patientes atteintes d'un cancer du sein luminal ne bénéficient pas également de la chimiothérapie adjuvante[82,83,84]En outre, des essais cliniques ont montré que la chimiothérapie adjuvante peut ne pas être nécessaire, même en cas de métastases ALN ou de taille importante de la tumeur dans le cancer du sein luminal[85]. Des profils d'expression génétique ont été développés pour identifier le risque individuel de récurrence afin d'éviter une chimiothérapie cytotoxique adjuvante inutile [86]. La chimiothérapie est également moins efficace dans le CBM en raison de l'expression plus élevée des ER et PR et plus faible de HER-2. Ces observations suggèrent que la chimiothérapie adjuvante peut être omise dans le CBM, qui a généralement un bon pronostic. Cependant, les profils d'expression génétique ne peuvent pas être utilisés pour prédire le

risque de récurrence dans le CM en raison de l'abondance du contenu mucineux [79].

b. L'hormonothérapie :

Le traitement hormonal du cancer du sein s'adresse aux patientes dont la tumeur exprime

des récepteurs hormonaux (HR +), pour les œstrogènes (ER +), pour la progestérone (PR +), ou les deux. L'hormonothérapie peut être administrée en néoadjuvant, adjuvante et en cas de cancer métastatique.

L'hormonothérapie a été décrite pour la première fois par Thomas Beatson, un chirurgien qui en 1896 a présenté les données obtenues sur une série de patientes atteintes d'un cancer du sein avancé, constatant que la survie avait été meilleure chez les patientes qui avaient subi une ovariectomie, et recommanda cette procédure comme soin palliatif pour le cancer du sein avancé.

Le récepteur des œstrogènes, avec les deux isoformes α et β , a un rôle dans le développement de l'épithélium normal de la glande mammaire, mais aussi dans le développement de l'ovaire.

(environ 70 % des cancers du sein surexpriment le RE). [87]

L'hormonothérapie a pour but de prévenir l'interaction entre les œstrogènes et les récepteurs pour stimuler les cellules cancéreuses. Elle peut être réalisée par :

- **Blocage de la production d'œstrogènes :**

- l'inhibition ovarienne :
- chirurgicale (ovariectomie) ;
- radiologique ;
- chimique (analogues de la LH-RH) ;

- inhibiteurs de l'aromatase (conversion enzyme des précurseurs des androgènes en estrogènes).

- **Blocage de l'action des œstrogènes sur les cellules tumorales :**

- Les SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators)- agissent comme des agonistes des œstrogènes, antagonistes ou les deux, en fonction de la cible tissulaire : Tamoxifène, Toremifène, Raloxifène ;

- SERD (Selective Estrogen Receptor Downregulators) - inhibition de l'activité du RE :

Induit la down-régulation rapide des ER et ils n'ont aucun effet agoniste des œstrogènes.

-L'analogue de la LH-RH utilisé en pratique courante est la goseréline 3,6 mg
Les inhibiteurs de l'aromatase actuellement utilisés sont des inhibiteurs non stéroïdiens de l'aromatase de 3e génération (réversibles): Anastrozol 1 mg/jour et Letrozol 2,5 mg/jour ou stéroïdiens (irréversibles) : Exemestan 25 mg/jour. Actifs uniquement chez les patientes ménopausées.

- **Le tamoxifène :**

Le tamoxifène est le SERM le plus utilisé, actif en pré et post-ménopause à la dose de

20 mg/jour; la réponse au Tamoxifène varie en fonction du pourcentage de ER et de PR des cellules cancéreuses. Le bénéfice du traitement au tamoxifène se poursuit après l'arrêt du traitement [88] et qui est indépendant et additif au bénéfice de la chimiothérapie. Il agit comme un antagoniste des œstrogènes dans les cellules et partiellement agoniste des œstrogènes au niveau de l'endomètre et agoniste d'œstrogènes dans les cellules osseuses. La revue d'Oxford (2005-5) des essais cliniques randomisés a montré que le traitement

adjuvant avec le tamoxifène pendant cinq ans diminue le taux de récurrence de 41 %, et le taux de mortalité de 34 %, par rapport aux femmes qui ne prenaient pas le tamoxifène. lors d'un suivi après 15 ans, le taux de mortalité des patientes ayant reçu un traitement pendant 5 ans au tamoxifène était inférieure de 30 % par rapport à celle qui ont reçu un traitement pendant 2 ans. De même, un traitement adjuvant de 5 ans avec le Tamoxifène a montré la diminution de 47 % du risque de cancer du sein contrelatéral.

- **Fulvestrant :**

C'est un antagoniste compétitif des récepteurs aux œstrogènes (RE) avec une affinité comparable aux œstrogènes

L'absence d'effets agonistes permet une efficacité dans les tumeurs résistantes au tamoxifène.

C'est un anti-œstrogène injectable qui est plus actif en post-ménopause qu'en Préménopause.

Schéma posologique : 2 x 250 mg i.m. mensuellement avec une dose de charge le premier mois tous les 15 jours

- **Les inhibiteurs de l'aromatase :**

L'aromatase est une enzyme qui permet à l'organisme de continuer à produire des œstrogènes par transformation des androgènes (produits eux-mêmes par les glandes surrénales) chez la femme ménopausée.

Dans le cancer du sein, les anti-aromatases s'opposent à l'action proliférative des œstrogènes circulants sur les cellules cancéreuses mammaires.

Les inhibiteurs d'aromatase actuellement utilisés, sont des inhibiteurs non stéroïdiens de l'aromatase de 3ème génération (réversibles) : Anastrozol 1 mg/jour p.o. et Letrozol 2,5 mg/jour p.o. ou stéroïdiens (irréversibles) : Exemestan 25 mg/jour p.o.

Actif uniquement chez les patientes ménopausées. Il n'y a pas de résistance croisée entre les deux types d'inhibiteurs de l'aromatase.

- **Les agonistes de la LHRH :**

Les agonistes de la LH-RH saturent les récepteurs de LH-RH au niveau de l'hypophyse, réalisant une inhibition de la stimulation ovarienne et l'arrêt de sa fonction. Ils provoquent ainsi une baisse de l'œstradiolémie circulante, équivalente à celle obtenue par l'ablation des ovaires. Les agonistes de la LH-RH sont donc responsables d'une castration pharmacologique. La réversibilité de leurs effets à leur arrêt, et donc leur action transitoire, constituent leur avantage majeur par rapport aux autres techniques de suppression ovarienne que sont l'irradiation pelvienne et la castration chirurgicale (annexectomie bilatérale).

L'analogue de la LH-RH utilisé dans la pratique courante est la goséreline 3,6 mg, en intradermique

- **Indications de l'hormonothérapie:**

- **Patients ménopausées :**

inhibiteur de l'aromatase : pendant 5ans

en cas d'intolérance aux anti-aromatases par la patiente, réaliser une fenêtre thérapeutique (entre 4 et 6 semaines) pour vérifier si les effets sont liés à l'hormonothérapie. Puis modifier le type d'anti-aromatase et ou relais vers le tamoxifène.

➤ **Patientes non ménopausées :**

Tamoxifène pendant 5ans

Si bonne tolérance du tamoxifène, switch pour un anti-aromatase non obligatoire dans les 5 ans, d'autant plus que la patiente est jeune.

c. La thérapie ciblée :

En termes de recherche sur le cancer, l'une des avancées les plus stimulantes et prometteuses a été la validation clinique de molécules capables de cibler et d'inhiber des voies métaboliques pro-oncogéniques : les thérapies ciblées. Cela a marqué le début d'une nouvelle ère en termes de thérapie anticancéreuse : les substances utilisées sont plus sélectives et entraînent moins d'effets secondaires. Ces nouveaux agents incluent des anticorps monoclonaux se complexant à des antigènes des cellules cancéreuses, mais également des molécules impliquées dans le blocage de réactions enzymatiques clés. L'interaction d'un anticorps ou d'une molécule avec sa cible inhibe des voies essentielles dans la prolifération, les processus métastatiques, ou active au contraire des voies conduisant à la mort cellulaire (apoptose).

● **Le bevacizumab (Avastin®) :**

Le bevacizumab a été le premier antiangiogénique à montrer une efficacité dans le cancer du sein et qui est capable de se lier au VEGF circulant et d'empêcher la fixation au récepteur, bloquant, par la suite l'activité physiologique du VEGF[89]. Par conséquent, il inhibe la migration et la prolifération des cellules endothéliales responsables de la formation de nouveaux vaisseaux permettant l'apport de nutriments et d'oxygène qui sont

indispensables à la croissance de la tumeur. Le développement tumoral est donc stoppé.

Cancer du sein métastatique : en association au paclitaxel (Taxol®), dans le traitement de première ligne ; et en association à la capécitabine (Xeloda®), dans le traitement de première ligne chez des patients pour lesquelles un traitement avec d'autres options de chimiothérapie n'est pas considéré comme approprié. Les 141 patients ayant reçu un traitement à base de taxanes et d'anthracyclines en situation adjuvante au cours des 12 derniers mois doivent être exclus d'un traitement par Avastin® en association à la capécitabine. [90].

- **Trastuzumab (Herceptin®)**

Le trastuzumab (Herceptin), un anticorps monoclonal humain de type anti-HER2, a été développé en tant que thérapie ciblée dans le cancer du sein surexprimant ou avec amplification d'HER2 (= HER2+). Celui-ci se lie sélectivement au domaine extracellulaire de l'HER2 [91]. Cette fixation entraîne une inhibition du clivage du domaine extracellulaire, une activation de la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), une inhibition du signal intracellulaire, une réduction de l'angiogénèse et une diminution de la réparation de l'ADN [93,94].

Le trastuzumab est administré :

- En situation adjuvante : Il est prescrit de façon hebdomadaire ou toutes les trois semaines pendant un an. L'adjonction au traitement adjuvant de trastuzumab permet une augmentation des taux à trois ans de survie sans progression (87,1 % contre 75,4 %) et de survie globale (94,3 % contre 91,7 %) [94]

- En situation métastatique : L'étude historique démontrant l'intérêt du trastuzumab en situation métastatique de première ligne chez des patientes avec une tumeur HER2+, a été publiée par Slamon et al. en 2001 [95].

La principale toxicité du trastuzumab vient de ses effets indésirables cardiaques. Il est indispensable d'encadrer tout traitement par Trastuzumab d'un monitoring cardiaque.

- **Lapatinib (Tyverb®) :**

Le lapatinib (Tyverb1) est une petite molécule qui inhibe la tyrosine kinase des récepteurs HER2 et de l'EGFR de type 1

Cette molécule a démontré son activité dans le cancer du sein surexprimant HER2, dans de nombreux essais de phases II et III. De façon plus précise lapatinib semble efficace chez des patientes présentant des cancers mammaires métastatiques et inflammatoires. [98, 99]

3. La Surveillance :

i. Les objectifs :

- *décélérer les récurrences locales*
- *diagnostiquer la survenue d'un cancer controlatéral ou homolatéral*
- *décélérer les récurrences à distance*
- *prendre en charge les complications tardives des traitements*
- *faciliter la réinsertion socioprofessionnelle*

ii. Modalités de suivi:

a. Examen physique :

L'examen physique doit rechercher une récurrence locorégionale ou systémique de la maladie.

Plusieurs études rétrospectives ont montré l'efficacité de l'examen physique soigneux dans l'identification des récurrences.

Une récente méta-analyse de 12 études portant sur 5 045 patients[99] a révélé que 40 % des patients présentant des récurrences locorégionales ont été diagnostiqués lors des visites de routine. [98]

Le rythme de surveillance :

Une consultation médicale tout les 3 à 6 mois pendant 5 ans, ensuite annuellement, sans limite de date.

b. La mammographie :

Après un traitement conservateur la première mammographie doit être réalisé 6 mois après la fin de la radiothérapie, puis tous les ans.

c. Éducation des patientes concernant les symptômes évoquant une récurrence:

Une consultation aussi tôt que possible à l'apparition de nouveaux symptômes.

Un suivi gynécologique régulier est recommandé pour toutes les femmes. Les patientes qui reçoivent un traitement au tamoxifène sont exposées à un risque accru de développer un cancer de l'endomètre

d. radiographie thoracique Scintigraphie osseuse,

Échographie hépatique :

L'utilisation systématique de la radiographie thoracique n'a pas été prouvée.

e. La Tomodensitométrie :

Aucune autre étude publiée ne montre un avantage clinique de la tomodensitométrie de routine dans la détection de la récurrence du cancer du sein.

f. LA TEP-FDG :

Même si la TEP-FDG semble être un outil utile pour diagnostiquer une suspicion de récurrence du cancer du sein, il n'existe aucune donnée ne permet de soutenir son rôle dans la surveillance de routine du cancer de patientes asymptomatiques.

g. IRM mammaire :

Bien que l'IRM mammaire de dépistage semble plus sensible que l'imagerie conventionnelle pour détecter le cancer du sein chez les femmes à haut risque.

il n'y a pas de preuve que l'IRM du sein améliore les résultats lorsqu'elle est utilisée comme outil de surveillance du cancer du sein pendant le suivi de routine.

comme outil de surveillance du cancer du sein lors du suivi de routine chez les patientes asymptomatiques. La décision d'utiliser l'IRM du sein chez les patientes à haut risque doit être prise au cas par cas.

h. Les marqueurs tumoraux :

L'utilisation du CA 15-3 ou du Antigène carcinoembryonnaire n'est pas recommandée pour la surveillance de routine du cancer du sein.

4. Les Résultats thérapeutiques :

Trois elements d'évaluations :

- *La rechute*
- *La survie sans récurrence*
- *La survie globale*

i. La rechute :

Selon des données antérieures, les métastases locorégionales et à distance chez les patientes atteintes d'un carcinome mucineux sont rares et surviennent chez moins de 6% des patientes. [4,35,73]

L'envahissement ganglionnaire est le principal marqueur pronostique du carcinome colloïde du sein [41,102] ; le risque relatif de rechute et de décès en cas d'envahissement ganglionnaire est de 2,69%.[41]

Le nombre élevé de ganglions envahis, ainsi que la rupture capsulaire sont des facteurs pronostiques péjoratifs. La quantité du mucus, la cellularité, la taille tumorale et la composante intracanalalaire sont des facteurs à impact pronostique incertain.

Une étude comparant le carcinome mucineux avec le carcinome infiltrant non spécifique [101]a montré que l'envahissement ganglionnaire et l'invasion

lymphovasculaire ont été observées dans la grande majorité des cas de CM (12,5%), par rapport au cas de carcinomes infiltrant non spécifique (40,2%), ce qui est comparable à d'autres auteurs un pourcentage de 15% dans les CM[102].

Diab et Vo affirment que le facteur de risque décisif pour la survenue des métastases est la présence d'envahissement ganglionnaire[69,73]. L'inclusion de la taille de la tumeur dans le système de stadification peut ne pas être un facteur significatif, car la mucine constitue la majorité du volume tumoral [33]. Di Saverio et al. [13]utilisent la taille tumorale comme un indicateur pronostique indépendant, mais elle était moins significative par rapport au statut ganglionnaire dans le cas des carcinome mucineux.

Lei et al [103]ont constaté que les métastases ganglionnaires et le stade clinique étaient liés à l'étendue de la composante mucineuse du MC. Une composante mucineuse plus petite correspondait à plus de métastases ganglionnaires et à un stade clinique plus défavorable.

Il est également important de distinguer le type mixte du type pur en termes de fréquence de l'atteinte ganglionnaire (22,2% dans le CMM contre 13,3% dans le CMP), ce qui a également été observé dans différentes études, l'étude de Marrazzo et al. [65] qui a rapporté une atteinte ganglionnaire dans 31,58% des patients CMM et dans 11,11% des patients CMP respectivement.

Anan et al[28]Ont confirmé que le potentiel métastatique du carcinome mucineux pur4% est distinct de celui du type mixte21%.

Rasmussen et al ont montré également que La fréquence des patients présentant des métastases ganglionnaires au moment du diagnostic (environ 40 %) est approximativement la même pour les carcinomes mixtes et les carcinomes infiltrants non spécifiques, alors que seulement 6 % (6 sur 94) des patientes atteintes de carcinomes purs ont eu des métastases ganglionnaires.

Skotnicki, dans sa série de cas [17], a rapporté un taux de 63% pN0 chez les patientes atteintes de CMP contre 30 % de pN0 chez les patientes atteintes de CMM.

En conclusion, d'après les données de la littérature sur le carcinome mucineux, il résulte clairement que le CMP et le CMM doivent être considérés comme des entités séparées du point de vue de l'atteinte ganglionnaire. Même si le PMC a tendance à rester localisé, les formes mixtes ont une plus grande capacité de donner des métastases ganglionnaires.

ii. La survie :

Pour les carcinomes mucineux et particulièrement dans sa forme pure, la survie globale des patients est distinctement plus longue par rapport aux autres types de cancer de sein [28, 35,40,41].

Budzik et al [101].ont montré que les patientes atteintes de CM présentaient un taux de survie sans récurrence à 5 ans de 91,6 % (contre 70,2 % pour les carcinomes invasif non spécifiques(NST)) et une survie globale à 5 ans de 95,8 % (contre 75,3 % pour les NST), ce qui est similaire aux résultats rapportés par Bae et Cao.[81,106]

après 10ans les carcinomes mucineux présentent un taux de survie de 95%[9,27,35]

le type pur offre un meilleur pronostic par rapport au type mixte avec un taux de survie supérieur de 18% [102,107,108,109]

Barkley [35]a trouvé une survie globale à 10 ans de 90% pour les CMP versus 66% pour les CMM.

Skotoni et al [68] et d'autres auteurs peuvent déduire de ce qui précède que le CMP offre un meilleur pronostic parce que le statut des l'état des ganglions lymphatiques axillaires est le facteur pronostique le plus important tant pour le CMP que pour le CMM.

Seules quelques études indiquent que les résultats à long terme pour PMBC et MMBC sont comparables.[10,81,102, 110]

Conclusion

Le carcinome mammaire mucineux est une affection rare dont le diagnostic par imagerie est difficile.

Il s'agit d'un type particulier de cancer du sein, caractérisé par une production importante de mucine extracellulaire.

L'aspect radiologique non alarmant du carcinoma mucineux en particulier dans sa forme pure contribué à un retard diagnostique.

les carcinomes mucineux purs et mixtes doivent être considérés comme des entités séparées du point de vue de l'atteinte ganglionnaire.

Même si la forme pure a tendance à rester localisé, les formes mixtes ont une plus grande capacité de donner des métastases ganglionnaires.

L'option chirurgicale reste la même que pour les autres cancers du sein.

La radiothérapie, la chimiothérapie et l'hormonothérapie restent des options de traitement.

Presque tous les carcinomes mucineux sont positifs aux récepteurs d'œstrogènes et/ou de progestérone, ce qui signifie que l'hormonothérapie est probablement un traitement efficace.

La survie du carcinome colloïde est nettement supérieure aux autres types de cancers mammaires, notamment dans sa forme pure.

Résumé

Résumé

Titre : Carcinome mucineux du sein (à propos de 4 cas).

Auteur : Dr Benmouna Imane

Mots-clés : Carcinome mucineux, carcinome mucineux pur, carcinome mucineux mixte, pronostic

Introduction : Le carcinome mucineux du sein, est une forme histologique rare. Il représente 1 à 7% de tous les carcinomes infiltrants du sein. On distingue 2 types de carcinome colloïde, La distinction entre ces deux types est capitale du fait de sa valeur pronostique.

Matériaux et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective intéressant 04 cas de carcinome mucineux. colligés sur une période de 05 ans entre 2018 et 2022, Réalisée au sein du service de gynécologie et d'obstétrique M1 Ibn Sina Rabat.

Résultats : L'âge variait de 52 à 59 ans, l'âge moyen étant de 57 ans, 3 (75%) patientes ont été diagnostiquées avec un carcinome mucineux mixte (PMBC), tandis que 1 (25%) a montré un type pur. La mammographie et l'échographie ont montré des lésions classées BIRADs 4. Un envahissement ganglionnaire était noté chez 2 patientes. Les récepteurs hormonaux étaient positifs dans les 4 tumeurs (100%). Le traitement chirurgical était radical chez les 4 patientes (100%).

Discussion : Le carcinome mucineux se rencontre plus fréquemment chez les femmes ménopausées.

Un nodule mammaire est le signe révélateur le plus fréquent. Le diagnostic est évoqué sur les données de la mammographie couplée à l'échographie mammaire qui montre une opacité dense, circonscrite, à contours finement irréguliers ou réguliers. Les CM ont un grade histologique inférieur, une

expression plus élevée des récepteurs hormonaux et une moindre surexpression du gène HER2/neu.

La survie du carcinome colloïde est nettement supérieure aux autres types de cancers mammaires.

La prise en charge thérapeutique repose sur la chirurgie avec ou sans, traitement adjuvant.

Conclusion : *Le carcinome mucineux du sein est rare, le dépistage mammographique permet une détection précoce du cancer, avec la possibilité d'instaurer un traitement conservateur.*

Summary

Title: Mucinous carcinoma of the breast (about 4 case).

Author: Benmouna Imane

Keywords : Mucinous carcinoma, pure colloid carcinoma, mixed colloid carcinoma, prognostic.

Introduction : Mucinous carcinoma of the breast, is a rare histological form characterized by high mucin production. It represents 1 to 7% of all infiltrating carcinomas of the breast. There are two types of colloid carcinoma: pure colloid carcinoma and mixed colloid carcinoma , this distinction is capital because of its prognostic value.

Methods: This is a retrospective study, conducted in Department of gynecology and obstetrics M1, interesting 04 cases of mucinous carcinoma collected over 19 years.

Results: The mean age of our patients was 57 years. 3(75%) patients were diagnosed with mixed mucinous breast carcinoma (PMBC), while 1 (25%) showed a pure type. Mammography and ultrasound showed lesions graded BIRADs 4, suggesting a low probability of malignancy. . Metastatic workup performed in all patients was reported as negative. Lymph node involvement was noted in 2 cases. Hormone receptors were positive in all cases. The HER2 showed overexpression in 2 cases

Discussion : Mucinous carcinoma is more frequently found among postmenopausal women with an average age between 55 and 67 years old

Autopalpation of a breast nodule is the most frequent revealing sign, found in over 80% of cases.

Mucinous breast carcinomas may also be associated with lobular or ductal neoplasia and some may present with neuroendocrine differentiation.

MC had a lower histologic grade, higher hormonal receptor expression and less HER2/neu gene overexpression.

MC also demonstrated less axillary lymph node involvement than other carcinoma of breast.

Therapeutic management is based on surgery with or without chemotherapy and adjuvant hormone therapy.

Conclusion ; *mucinous carcinoma of the breast is rarely seen in clinical practice, mammographic screenings enable early stage cancer detection, which leaves the possibility of introducing breast-conserving treatment.*

ملخص

العنوان حول سرطان الثدي المخاطي (حول 4 حالات

المؤلفة: بنمونة إيمان

كلمات البحث: سرطان مخاطي، سرطان الغروانية النقي، سرطان الغروانية المختلط

مقدمة: سرطان الثدي المخاطي، هو شكل نسيجي ناد. يمثل 1 إلى 7٪ من جميع سرطانات الثدي. هناك نوعان من السرطانات الغروانية: سرطان الغروانية النقي وسرطان الغروانية المختلط، والتميز بين هذين النوعين ضروري بسبب قيمته التنبؤية

المواد والطرق: هذه دراسة استيعابية تشمل 04 حالات سرطان مخاطي. جمعت على مدى فترة 5 سنوات بين 2018 و 2022، نفذت في قسم أمراض النساء والتوليد ابن سينا الرباط.

النتائج: تراوحت الأعمار من 52 إلى 59 سنة، متوسط العمر 57 سنة (3 (75٪) مريضات تم تشخيصهن بسرطان الثدي المخاطي المختلط، بينما 1 (25٪) أظهرن نوع نقي. التصوير الشعاعي للثدي والموجات فوق الصوتية تظهر عتامة كثيفة أو مقيدة أو متعددة الفصوص، ملامح غير منتظمة أو منتظمة. لوحظ غزو العقدة الليمفاوية عند مريضتين تم الإفراط في التعبير عن الهرسيبتين 6 في حالتين. كان العلاج الجراحي جذرياً في جميع الحالات.

المناقشة: يحدث السرطان المخاطي بشكل أكثر تكراراً عند النساء بعد سن اليأس

عقيدة الثدي هي أكثر العلامات الكشفية شيوعاً، ويُقترح التشخيص على بيانات التصوير الشعاعي للثدي المقترن على الموجات فوق الصوتية للثدي التي تظهر عتامة كثيفة أو مقيدة أو متعددة الفصوص، ملامح غير منتظمة أو منتظم

قد يترافق سرطان الثدي المخاطي أيضاً مع الورم الفصيصي أو الأفتوي وقد يُظهر البعض تمايزاً في الغدد الصم العصبية

للسرطان المخاطي درجة نسيجية أقل، تعبير أعلى عن مستقبلات الهرمون وأقل إفراط في التعبير عن الجين الهرسيبتين 6

من الواضح أن البقاء على قيد الحياة للسرطان الغرواني أفضل من الأنواع الأخرى من سرطان الثدي ،
وخاصة في شكله النقي

تعتمد الإدارة العلاجية على الجراحة مع أو بدون العلاج الكيميائي والعلاج الهرموني المساعد

الخلاصة: نادرًا ما يُصادف سرطان الثدي المخاطي في الممارسة السريرية ، يسمح الفحص الشعاعي
للثدي بالكشف المبكر عن السرطان ، مع إمكانية إنشاء علاج تحفظي

Bibilographie

- [1] A. Wf, C. Kc, C. S, et S. Me, « Comparison of age-specific incidence rate patterns for different histopathologic types of breast carcinoma », *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, vol. 13, no 7, juill. 2004.
- [2] C. I. Li, « Risk of Mortality by Histologic Type of Breast Cancer in the United States », *HORM CANC*, vol. 1, no 3, p. 156-165, juin 2010, doi: 10.1007/s12672-010-0016-8.
- [3] S. Y. Bae, M.-Y. Choi, D. H. Cho, J. E. Lee, S. J. Nam, et J.-H. Yang, « Mucinous carcinoma of the breast in comparison with invasive ductal carcinoma: clinicopathologic characteristics and prognosis », *J Breast Cancer*, vol. 14, no 4, p. 308-313, déc. 2011.
- [4] B. Sas-Korczyńska, J. Mituś, A. Stelmach, J. Ryś, et A. Majczyk, « Mucinous breast cancer – clinical characteristics and treatment results in patients treated at the Oncology Centre in Kraków between 1952 and 2002 », *Contemp Oncol (Pozn)*, vol. 18, no 2, p. 120-123, 2014.
- [5] T. Hanagiri et al., « Clinicopathologic characteristics of mucinous carcinoma of the breast », *Int Surg*, vol. 95, no 2, p. 126-129, juin 2010.
- [6] L. SR, E. IO, S. SJ, T. PH, et van de V. MJ, *WHO Classification of Tumours of the Breast*.
- [7] A. DUMITRU et al., « Mucinous Breast Cancer: a Review Study of 5 Year Experience from a Hospital-Based Series of Cases », *Maedica (Bucur)*, vol. 10, no 1, p. 14-18, mars 2015.
- [8] S. Kashiwagi et al., « Clinical significance of the sub-classification of 71 cases mucinous breast carcinoma », *Springerplus*, vol. 2, p. 481, 2013, doi: 10.1186/2193-1801-2-481.
- [9] A. Ranade, R. Batra, G. Sandhu, R. A. Chitale, et J. Balderacchi, « Clinicopathological evaluation of 100 cases of mucinous carcinoma of breast with emphasis on axillary staging and special reference to a micropapillary pattern », *J Clin Pathol*, vol. 63, no 12, p. 1043-1047, déc. 2010.
- [10] S. André, F. Cunha, M. Bernardo, J. Meneses e Sousa, F. Cortez, et J. Soares, « Mucinous carcinoma of the breast: a pathologic study of 82 cases », *J Surg Oncol*, vol. 58, no 3, p. 162-167, mars 1995.
- [11] N. Naqos *, A. Naim , H. Jouhadi , A. Taleb , Z. Bouchbika , N. Benchakroune N. Tawfiq , S. Sahraoui , A. Benider *Carcinome mucineux du sein : profil clinique, biologique et évolutif Mucinous carcinoma of the breast: Clinical, biological and evolutive profile*
- [12] H. Liu, H. Tan, Y. Cheng, X. Zhang, Y. Gu, et W. Peng, « Imaging findings in mucinous breast carcinoma and correlating factors », *Eur J Radiol*, vol. 80, no 3, p. 706-712, déc. 2011.
- [13] Di Saverio S, Gutierrez J, Avisar E. A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. *BreastCancer Res Treat*. 2008 Oct;111(3):541-7
- [14] M. Matsuda et al., « Mammographic and clinicopathological features of mucinous carcinoma of the breast », *Breast Cancer*, vol. 7, no 1, p. 65-70.
- [15] N. Frikha et M. Chlif, « Un aperçu des facteurs de risque du cancer du sein », *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, vol. 205, mars 2021.
- [16] F. Clavel-Chapelon et M. Gerber, « Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? », *Breast Cancer Res Treat*, vol. 72, no 2, p. 107-115, mars 2002.
- [17] S. M. Enger, R. K. Ross, B. Henderson, et L. Bernstein, « Breastfeeding history, pregnancy experience and risk of breast cancer », *Br J Cancer*, vol. 76, no 1, p. 118-123, 1997.
- [18] « Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Alcohol and breast cancer in women : a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998 ; 279(7) : 535–40.

- [19] E. Chazelas et al., « Consommation de boissons sucrées et risque de cancer : résultats de la cohorte prospective NutriNet- Santé », *Nutrition Clinique et Métabolisme*, vol. 33, no 1, p. 108-109, mars 2019.
- [20] M. Khalis et al., « Facteurs anthropométriques et risque de cancer du sein chez les femmes Marocaines : étude cas-témoins dans la région de Fès, Maroc », *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, vol. 67, p. S165, mai 2019.
- [21] L. Bernstein, B. E. Henderson, R. Hanisch, J. Sullivan-Halley, et R. K. Ross, « Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women », *J Natl Cancer Inst*, vol. 86, no 18, p. 1403-1408, sept. 1994.
- [22] J.-M. Cosset et al., « Prévention des cancers radio-induits », *Cancer/Radiothérapie*, vol. 20, p. S61-S68, sept. 2016.
- [23] K. M. Rodgers, J. O. Udesky, R. A. Rudel, et J. G. Brody, « Environmental chemicals and breast cancer: An updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms », *Environmental Research*, vol. 160, p. 152-182, janv. 2018.
- [24] « Boyd NF, Lockwood GA, Byng JW, Tritschler DL, Yaffe MJ. Mammographic densities and breast cancer risk. *Cancer Epidemiology Prevention Biomarkers* - 1998 Dec;7(12):1133-44
- [25] I. K. Komenaka et al., « Pure mucinous carcinoma of the breast », *The American Journal of Surgery*, vol. 187, no 4, p. 528-532, avr. 2004, doi: 10.1016/j.amjsurg.2003.12.039.
- [26] S. Mayi-Tsonga, J. F. Meye, S. Pither, et S. Nguizi, « Carcinome mucineux du sein et fibroadénomes récidivants : difficultés diagnostiques à propos d'une forme clinique bilatérale: Mucinous breast carcinoma and recurrent fibroadenomas: diagnosis difficulties about a bilateral clinical form », *Imagerie de la Femme*, vol. 14, no 1, p. 23-26, mars 2004.
- [27] I. Chtourou et al., « [Pure colloid carcinoma of the breast: anatomoclinical study of seven cases] », *Cancer Radiother*, vol. 13, no 1, p. 37-41, janv. 2009.
- [28] K. Anan et al., « Pathological features of mucinous carcinoma of the breast are favourable for breast-conserving therapy », *Eur J Surg Oncol*, vol. 27, no 5, p. 459-463, août 2001.
- [29] Y.-H. Hsu et C.-K. Shaw, « Expression of p53, DCC, and HER-2/neu in Mucinous Carcinoma of the Breast », *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, vol. 21, no 5, p. 197-202, mai 2005.
- [30] « A DIAGNOSTIC SIGN OF GELATINOUS CARCINOMA OF THE BREAST | JAMA | JAMA Network ». <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/441100> (consulté le 9 avril 2022).
- [31] K. Jaouad et al., « Carcinome mucineux multifocal du sein », *Imagerie De La Femme*, vol. 19, p. 59-62, févr. 2009.
- [32] Antoine Georges*, Joëlle Lacroix, Véronique Boute, *Carcinome mucineux : une tumeur maligne rare du sein, mise au point Imagerie de la Femme (2016) modèle+ femme- 277; No. of Pages 13.*
- [33] Capella C, Eusebi V, Mann B, Azzopardi JG. *Endocrine differentiation in mucoid carcinoma of the breast. Histopathology. 1980; 4: 613-630.*
- [34] J. C. Paramo, C. Wilson, D. Velarde, J. Giraldo, R. J. Poppiti, et T. W. Mesko, « Pure mucinous carcinoma of the breast: is axillary staging necessary? », *Ann Surg Oncol*, vol. 9, no 2, p. 161-164, mars 2002.

- [35] C. R. Barkley, J. A. Ligibel, J. S. Wong, S. Lipsitz, B. L. Smith, et M. Golshan, « Mucinous breast carcinoma: a large contemporary series », *Am J Surg*, vol. 196, no 4, p. 549-551, oct. 2008.
- [36] J. M. Guinebretière, E. Menet, A. Tardivon, P. Chereil, et D. Vanel, « Normal and pathological breast, the histological basis », *Eur J Radiol*, vol. 54, no 1, p. 6-14, avr. 2005.
- [37] A. Memis, N. Ozdemir, M. Parildar, E. E. Ustun, et Y. Erhan, « Mucinous (colloid) breast cancer: mammographic and US features with histologic correlation », *Eur J Radiol*, vol. 35, no 1, p. 39-43, juill. 2000.
- [38] T. E. Wilson, M. A. Helvie, H. A. Oberman, et L. K. Joynt, « Pure and mixed mucinous carcinoma of the breast: pathologic basis for differences in mammographic appearance », *AJR Am J Roentgenol*, vol. 165, no 2, p. 285-289, août 1995.
- [39] S. Chopra et al., « Pure mucinous breast cancer-mammographic and ultrasound findings », *Clin Radiol*, vol. 51, no 6, p. 421-424, juin 1996.
- [40] A. K. Lannigan, J. J. Going, E. Weiler-Mithoff, et T. G. Cooke, « Mucinous breast carcinoma », *Breast*, vol. 11, no 4, Art. no 4, août 2002, doi: 10.1054/brst.417.
- [41] H. Haddad et al., « Le carcinome colloïde du sein », *Imagerie de la Femme*, vol. 16, no 2, p. 119-123, 2006.
- [42] Lam WWM, Chu WCW, Ma TK. Sonographic appearance of mucinous carcinoma of the breast. *Am J Roentgenol* 2004;182: 1069-74. [43] S. Monzawa et al., « Mucinous carcinoma of the breast: MRI features of pure and mixed forms with histopathologic correlation », *AJR Am J Roentgenol*, vol. 192, no 3, p. W125-131, mars 2009.
- [44] T. Okafuji et al., « MR imaging features of pure mucinous carcinoma of the breast », *European Journal of Radiology*, vol. 60, no 3, p. 405-413, déc. 2006.
- [45] M. Kawashima et al., « MR Imaging of Mucinous Carcinoma of the Breast », *American Journal of Roentgenology*, vol. 179, no 1, p. 179-183, juill. 2002.
- [46] H. Earl, « Donegan WL, Spratt JS: Cancer of the Breast 5th Edition. London, UK: Elsevier Science Ltd.; 2002. 1050pp », *Breast Cancer Research*, vol. 6, no 2, p. 88, févr. 2004.
- [47] B. B. Rasmussen, « Human mucinous breast carcinomas and their lymph node metastases. A histological review of 247 cases », *Pathol Res Pract*, vol. 180, no 4, p. 377-382, oct. 1985.
- [48] B. Weigelt, F. C. Geyer, H. M. Horlings, B. Kreike, H. Halfwerk, et J. S. Reis-Filho, « Mucinous and neuroendocrine breast carcinomas are transcriptionally distinct from invasive ductal carcinomas of no special type », *Mod Pathol*, vol. 22, no 11, p. 1401-1414, nov. 2009.
- [49] V. Barbashina, A. D. Corben, M. Akram, C. Vallejo, et L. K. Tan, « Mucinous micropapillary carcinoma of the breast: an aggressive counterpart to conventional pure mucinous tumors », *Human Pathology*, vol. 44, no 8, p. 1577-1585, août 2013.
- [50] G. M. K. Tse, T. K. F. Ma, W. C. W. Chu, W. W. M. Lam, C. S. P. Poon, et W.-C. Chan, « Neuroendocrine differentiation in pure type mammary mucinous carcinoma is associated with favorable histologic and immunohistochemical parameters », *Mod Pathol*, vol. 17, no 5, p. 568-572, mai 2004.
- [51] D. M. Barnes et A. M. Hanby, « Oestrogen and progesterone receptors in breast cancer: past, present and future », *Histopathology*, vol. 38, no 3, p. 271-274, mars 2001.
- [52] A O Brinkmann 1, L J Blok, P E de Ruiter, P Doesburg, K Steketee, C A Berrevoets, J Trapman « Mechanisms of androgen receptor activation and function -J Steroid Biochem Mol Biol. Apr-Jun 1999;69(1-6):307-13.

- [53] Z. Gatalica, « Immunohistochemical analysis of apocrine breast lesions. Consistent over-expression of androgen receptor accompanied by the loss of estrogen and progesterone receptors in apocrine metaplasia and apocrine carcinoma in situ », *Pathol Res Pract*, vol. 193, no 11-12, p. 753-758.
- [54] C. Riva et al., « Immunohistochemical study of androgen receptors in breast carcinoma. Evidence of their frequent expression in lobular carcinoma », *Virchows Arch*, vol. 447, no 4, p. 695-700, oct. 2005.
- [55] L.-C. Cho et Y.-H. Hsu, « Expression of Androgen, Estrogen and Progesterone Receptors in Mucinous Carcinoma of the Breast », *The Kaohsiung journal of medical sciences*, vol. 24, p. 227-32, juin 2008.
- [56] N Honma , G Sakamoto, F Akiyama, Y Esaki, M Sawabe, T Arai, T Hosoi, N Harada, M Younes, K Takubo « Breast carcinoma in women over the age of 85: distinct histological pattern and androgen, oestrogen, and progesterone receptor status. *Histopathology*;vol : 42, no 2p.120-7, Feb 2003.
- [57] S Shousha, A T Coady, T Stamp, K R James, J Alagband-Zadeh « Oestrogen receptors in mucinous carcinoma of the breast: an immunohistological study using paraffin wax sections »
J Clin Pathol.42(9):902-5 Sep 1989.
- [58] J. S. Chu et K. J. Chang, « Mucin expression in mucinous carcinoma and other invasive carcinomas of the breast », *Cancer Lett*, vol. 142, no 1, p. 121-127, juill. 1999.
- [59] L Hedrick , K R Cho, E R Fearon, T C Wu, K W Kinzler, B Vogelstein « The DCC gene product in cellular differentiation and colorectal tumorigenesis » *Genes Dev*.8(10):1174-83. May 1994
- [60] M Saegusa, I Okayasu « DCC expression is related to mucinous differentiation but not changes in expression of p21(WAF1/Cip1) and p27Kip1, apoptosis, cell proliferation and human papillomavirus infection in uterine cervical adenocarcinomas » *Brithich Journal of Cancer*. ;80(1-2):51-8 Apr 1999.
- [61] P. Lipponen, H. Ji, S. Aaltomaa, S. Syrjänen, et K. Syrjänen, « p53 protein expression in breast cancer as related to histopathological characteristics and prognosis », *Int J Cancer*, vol. 55, no 1, p. 51-56, août 1993.
- [62] D. J. Slamon et al., « Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer », *Science*, vol. 244, no 4905, p. 707-712, mai 1989.
- [63] Robert W Carlson et al « Invasive breast cancer » *J Natl Compr Canc Netw*. 9(2):136-222.Feb 2011
- [64] S. Aebi, T. Davidson, G. Gruber, F. Cardoso, et ESMO Guidelines Working Group, « Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up », *Ann Oncol*, vol. 22 Suppl 6, p. vi12-24, sept. 2011.
- [65] E. Marrazzo et al., « Mucinous breast cancer: A narrative review of the literature and a retrospective tertiary single-centre analysis », *The Breast*, vol. 49, p. 87-92, févr. 2020.
- [66] S.-G. Wu, F.-Y. Li, J. Wang, C.-L. Lian, J. Zhou, et Z.-Y. He, « Omission of adjuvant radiotherapy following breast-conserving surgery for elderly women with early-stage pure mucinous breast carcinoma », *Radiation Oncology*, vol. 14, no 1, p. 190, nov. 2019.
- [67] Nabil Wasif MD,Ann E. McCullough MD,Richard J. Gray MD,Barbara A. Pockaj MD « Influence of uncommon histology on breast conservation therapy for breast cancer-biology dictates technique» *Journal of Surgical Oncology*.vol.105,n6, November 2011.

- [68] P. Skotnicki et al., « Pure and Mixed Mucinous Carcinoma of the Breast: A Comparison of Clinical Outcomes and Treatment Results », *Breast J*, vol. 22, no 5, p. 529-534, sept. 2016.
- [69] S. G. Diab, G. M. Clark, C. K. Osborne, A. Libby, D. C. Allred, et R. M. Elledge, « Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas », *J Clin Oncol*, vol. 17, no 5, p. 1442-1448, mai 1999.
- [70] E. Avisar, M. A. Khan, D. Axelrod, et K. Oza, « Pure mucinous carcinoma of the breast: a clinicopathologic correlation study », *Ann Surg Oncol*, vol. 5, no 5, p. 447-451, août 1998.
- [71] C. Hennequin et al., « Radiothérapie du cancer du sein », *Cancer/Radiothérapie*, vol. 20, p. S139-S146, sept. 2016.
- [72] G. H. Noell, J. C. Witt, L. H. LaFleur, B. P. Mortenson, D. D. Ranier, et J. LeVelle, « Increasing intervention implementation in general education following consultation: a comparison of two follow-up strategies », *J Appl Behav Anal*, vol. 33, no 3, p. 271-284, 2000.
- [73] Vo T, Xing Y, Meric-Bernstam F, et al. Long-term outcomes in patients with mucinous, medullary, tubular, and invasive ductal carcinomas after lumpectomy. *Am J Surg* 2007;194:527e31.
- [74] Sung-chan Gwark MD, PhD, Han Shin Lee MD, Youngjoo Lee MD « Gwark: Clinical implication of HER2 status in hormone» *Annals of Surgical Oncology* vol 26, pages2166–2174 (April2019)
- [75] Anthony W. Fyles, M.D., David R. McCready, M.D., « Fyles: Tamoxifen with or without breast irradiation». *N Engl*; 351:963-970.Sep.2004
- [76] Kevin S. et al « Lumpectomy plus Tamoxifen with or without Irradiation in Women 70 Years of Age or Older with Early Breast Cancer ». *N Engl J Med*; 351:971-977.2004
- [77] H. S. Gallager, « Pathologic types of breast cancer: their prognoses », *Cancer*, vol. 53, no 3 Suppl, p. 623-629, févr. 1984.
- [78] M. P. Goetz et al., « NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 3.2018 », *J Natl Compr Canc Netw*, vol. 17, no 2, p. 118-126, févr. 2019.
- [79] J. Fu et al., « Clinical Nomogram for Predicting Survival Outcomes in Early Mucinous Breast Cancer », *PLOS ONE*, vol. 11, no 10, p. e0164921, oct. 2016.
- [80] B. Pan et al., « Prognosis of subtypes of the mucinous breast carcinoma in Chinese women: a population-based study of 32-year experience (1983-2014) », *Oncotarget*, vol. 7, no 25, p. 38864-38875, juin 2016.
- [81] S. Y. Bae, M.-Y. Choi, D. H. Cho, J. E. Lee, S. J. Nam, et J.-H. Yang, « Mucinous carcinoma of the breast in comparison with invasive ductal carcinoma: clinicopathologic characteristics and prognosis », *J Breast Cancer*, vol. 14, no 4, p. 308-313, déc. 2011.
- [82] J. A. Sparano et al., « Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer », *N Engl J Med*, vol. 373, no 21, p. 2005-2014, nov. 2015.
- [83] S. Paik et al., « Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer », *J Clin Oncol*, vol. 24, no 23, p. 3726-3734, août 2006.
- [84] M. Piccart et al., « Abstract CT039: Primary analysis of the EORTC 10041/ BIG 3-04 MINDACT study: a prospective, randomized study evaluating the clinical utility of the 70-gene signature (MammaPrint) combined with common clinical-pathological criteria for selection of patients for adjuvant chemotherapy in breast cancer with 0 to 3 positive nodes », *Cancer Research*, vol. 76, no 14_Supplement, p. CT039, juill. 2016.

- [85] T. O. Nielsen et al., « High-Risk Premenopausal Luminal A Breast Cancer Patients Derive no Benefit from Adjuvant Cyclophosphamide-based Chemotherapy: Results from the DBCG77B Clinical Trial », *Clin Cancer Res*, vol. 23, no 4, p. 946-953, févr. 2017.
- [86] Christos Sotiriou 1, Lajos Pusztai « Gene-expression signatures in breast cancer » *New England Journal of Medicine* 19;360(8),p.790-800. Feb 2009
- [87] M. Drăgănescu et C. Carmocan, « Hormone Therapy in Breast Cancer », *chr*, vol. 112, no 4, p. 413, 2017.
- [88] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), « Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials », *Lancet*, vol. 365, no 9472, p. 1687-1717, mai 2005.
- [89] D. Crivellari et al., « Breast cancer in the elderly », *J Clin Oncol*, vol. 25, no 14, p. 1882-1890, mai 2007.
- [90] A. Lesur « Place des inhibiteurs de l'aromatase dans le cancer du sein de la femme ménopausée, en situation adjuvante : les acquis et les incertitudes en 2005 ». *journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*. Vol 35 - N° 4 P. 327-340 - juin 2006
- [91] L. G. Presta et al., « Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders », *Cancer Res*, vol. 57, no 20, p. 4593-4599, oct. 1997.
- [92] M. Saillard, « Traitements anti-angiogéniques dans le cancer du sein: place de l'Avastin® », p. 308.
- [93] R. Nahta et F. J. Esteva, « HER-2-targeted therapy: lessons learned and future directions », *Clin Cancer Res*, vol. 9, no 14, p. 5078-5084, nov. 2003.
- [94] T Fujita, « PTEN activity could be a predictive marker of trastuzumab efficacy in the treatment of ErbB2-overexpressing breast cancer», *Br J Cancer*. 2006 Jan 30; 94(2): 247-252, Jan.2006.
- [95] N. L. Spector et K. L. Blackwell, « Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer », *J Clin Oncol*, vol. 27, no 34, p. 5838-5847, déc. 2009.
- [96] MOHAMED EL AACHAB ,« Dreyer C, Raymond E, Faivre S. Les thérapies ciblées et leur indication dans les tumeurs solides». *La revue de médecine interne* ;30 :416-24. 2009
- [97] Dennis J. Slamon, M.D., Ph.D., Brian Leyland-Jones « Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 ». *N Engl J Med*; 344:783-792; 2001
- [98] K. L. Blackwell et al., « A phase II, open-label, multicenter study of GW572016 in patients with trastuzumab-refractory metastatic breast cancer », *JCO*, vol. 22, no 14_suppl, p. 3006-3006, juill. 2004.
- [99] C. E. Geyer et al., « Lapatinib (L) plus capecitabine (C) in HER2+ advanced breast cancer (ABC): Genomic and updated efficacy data », *JCO*, vol. 25, no 18_suppl, p. 1035-1035, juin 2007.
- [100] J. L. Khatcheressian et al., « American Society of Clinical Oncology 2006 Update of the Breast Cancer Follow-Up and Management Guidelines in the Adjuvant Setting », *JCO*, vol. 24, no 31, p. 5091-5097, nov. 2006.
- [101] G.H. de Bock , J. Bonnema« Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated locoregional recurrences after treatment for early-stage invasive breast cancer: a meta-analysis and systematic review ». *Journal of Clinical Oncology*,Vol.22, no. 19,p.4010-4018. October , 2004.

- [102] S. Toikkanen et H. Kujari, « Pure and mixed mucinous carcinomas of the breast: a clinicopathologic analysis of 61 cases with long-term follow-up », *Hum Pathol*, vol. 20, no 8, p. 758-764, août 1989.
- [103] M. Budzik, M. Fudalej, et A. Badowska-Kozakiewicz, *Histopathological Analysis of Mucinous Breast Cancer Subtypes and Comparison with Invasive Carcinoma of no Special Type*. 2020.
- [104] Bernard Fisher, MD Jong-Hyeon Jeong, PhD « Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials». *the lancet*, Vol. 364, Issue.9437, p.858-868, September, 2004
- [105] L. Lei, X. Yu, B. Chen, Z. Chen, et X. Wang, « Clinicopathological Characteristics of Mucinous Breast Cancer: A Retrospective Analysis of a 10-Year Study », *PloS one*, vol. 11, p. e0155132, mai 2016.
- [106] « Cao AY, He M, Liu ZB, et al. Outcome of Pure Mucinous Breast Carcinoma Compared to Infiltrating Ductal Carcinoma: A Population-based Study from China», *Annals of Surgical Oncology*, vol.19, p.3019–3027 (2012)
- [107] S. Park, J. Koo, J. H. Kim, W. I. Yang, B. W. Park, et K. S. Lee, « Clinicopathological characteristics of mucinous carcinoma of the breast in Korea: Comparison with invasive ductal carcinoma-not otherwise specified », *Journal of Korean Medical Science*, vol. 25, no 3, p. 361-368, mars 2010.
- [108] O. El et al., « Les carcinomes mucineux entité rare à connaître: étude clinico-pathologique de 48 cas », *La Tunisie médicale*, vol. 94 (, p. 5256530, août 2016.
- [109] O. N. Kryvenko, D. A. Chitale, J. Yoon, J. Arias-Stella, F. A. Meier, et M. W. Lee, « Precursor lesions of mucinous carcinoma of the breast: analysis of 130 cases », *Am J Surg Pathol*, vol. 37, no 7, p. 1076-1084, juill. 2013.
- [110] MDFredericClayton « Pure mucinous carcinomas of breast: morphologic features and prognostic correlates ». *Human Pathology*. Volume 17, Issue 1, Pages 34-38, January 1986