



**UNIVERSITE CADI AYYAD  
FACULTE DE MEDECINE ET DE  
PHARMACIE**

Année 2014

Thèse N° 30

**Le profil épidémio-clinique, thérapeutique et évolutif du carcinome médullaire du sein**

---

**THESE**

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 07/05/2014

**PAR**

**Mlle. Jihane ACHRANE**

Née le 31/10/1988 à Safi

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

---

**MOTS-CLES :**

Carcinome médullaire du sein- carcinome médullaire typique du sein-résultats favorables

---

**JURY**

**Mr. A. SOUMMANI**

Professeur de Gynécologie-obstétrique

**PRESIDENT**

**Mr. H. ASMOUKI**

Professeur de Gynécologie-obstétrique

**RAPPORTEUR**

**Mme. M. KHOUCHANI**

Professeur agrégée de Radiothérapie

**JUGES**

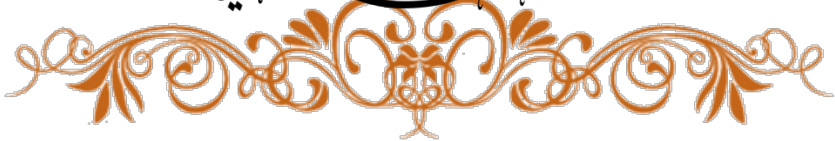
**Mr.A. ELFIKRI**

Professeur agrégé de Radiologie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلْ رَبِّ  
أَدْخِلْنِي مَدْخَلَ صِدْقِي  
وَأَخْرِجْنِي مَخْرَجَ صِدْقِي  
وَأَجْعَلْ لِي مِنْ لَدُنْكَ سُلْطَانًا نَصِيرًا

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ





*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration Genève, 1948*

# FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

## MARRAKECH

Doyen Honoraire

: Pr. Badie-Azzamann MEHADJI

### ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Abdelhaq ALAOUY YAZIDI

Vice doyen à la recherche

: Pr. Badia BELAABIDIA

Vice doyen aux affaires pédagogiques

: Pr. Ag Zakaria DAHAMI

Secrétaire Général

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

### PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ABOULFALAH

Abderrahim

Gynécologie- obstétrique

ABOUSSAD

Abdelmounaim

Néonatalogie

AIT BENALI

Said

Neurochirurgie

AIT-SAB

Imane

Pédiatrie

AKHDARI

Nadia

Dermatologie

ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo- phtisiologie
AMAL	Said	Dermatologie
ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique
ASRI	Fatima	Psychiatrie
BENELKHAÏAT BENOMAR	Ridouan	Chirurgie – Générale
BELAABIDIA	Badia	Anatomie-Pathologique
BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
BOUSKRAOUI	Mohammed	Pédiatrie
CHABAA	Laila	Biochimie
CHOULLI	Mohamed Khaled	Neuropharmacologie
ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
FIKRY	Tarik	Traumatologie- Orthopédie
FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
MANSOURI	Nadia	Chirurgie maxillo-faciale Et stomatologie
KISSANI	Najib	Neurologie
KRATI	Khadija	Gastro-Entérologie
LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
MOUDOUNI	Saidmohammed	Urologie
MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie
RAJI	Abdelaziz	Oto-Rhino-Laryngologie
SAMKAOUI	Mohamed Abdenasser	Anesthésie- Réanimation
SAIDI	Halim	Traumato - Orthopédie
SARF	Ismail	Urologie

SBIHI	Mohamed	Pédiatrie
SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie-Obstétrique
YOUNOUS	Saïd	Anesthésie-Réanimation

## **PROFESSEURS AGREGES**

ABKARI	Imad	Traumatologie-orthopédie
ABOU EL HASSAN	Taoufik	Anesthésie – réanimation
ABOUSSAIR	Nisrine	Génétique
ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie
ADMOU	Brahim	Immunologie
AGHOUTANE	El Mouhtadi	Chirurgie – pédiatrique
AIT BENKADDOUR	Yassir	Gynécologie – Obstétrique
AMINE	Mohamed	Epidémiologie – Clinique
ARSALANE	Lamia	Microbiologie- Virologie (Militaire)
BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
BOURROUS	Mounir	Pédiatrie
CHAFIK	Aziz	Chirurgie Thoracique (Militaire)
CHAFIK	Rachid	Traumatologie-orthopédie
CHELLAK	Saliha	Biochimie-chimie (Militaire)
DAHAMI	Zakaria	Urologie
EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie-Réanimation
EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie Pédiatrique
EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
ELFIKRI	Abdelghani	Radiologie (Militaire)
ETTALBI	Saloua	Chirurgie – Réparatrice et plastique
LMEJJATI	Mohamed	Neurochirurgie
MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie

NAJEB	Youssef	Traumato - Orthopédie
NEJMI	Hicham	Anesthésie - Réanimation
OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie pédiatrique
SORAA	Nabila	Microbiologie - Virologie
TASSI	Noura	Maladies Infectieuses

## **PROFESSEURS ASSISTANTS**

ADALI	Imane	Psychiatrie
ADALI	Nawal	Neurologie
AISSAOUI	Younes	Anesthésie Réanimation (Militaire)
AIT ESSI	Fouad	Traumatologie-orthopédie B
ALAOUI	Mustapha	Chirurgie Vasculaire périphérique (Militaire)
ALJ	Soumaya	Radiologie
AMRO	Lamyae	Pneumo – phtisiologie
ANIBA	Khalid	Neurochirurgie
BAIZRI	Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques (Militaire)
BASRAOUI	Dounia	Radiologie
BASSIR	Ahlam	Gynécologie – Obstétrique B
BELBARAKA	Rhizlane	Oncologie Médicale
BELKHOUCHE	Ahlam	Rhumatologie
BEN DRISS	Laila	Cardiologie (Militaire)
BENCHAMKHA	Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique
BENHADDOU	Rajaa	Ophtalmologie
BENHIMA	Mohamed Amine	Traumatologie-orthopédie B

BENJILALI	Laila	Médecine interne
BENZAROUEL	Dounia	Cardiologie
BOUCHENTOUF	Rachid	Pneumo-phtisiologie (Militaire)
BOUKHANNI	Lahcen	Gynécologie – Obstétrique B
BOURRAHOUAT	Aicha	Pédiatrie
BSSIS	Mohammed Aziz	Biophysique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI	Najat	Radiologie
DAROUASSI	Youssef	Oto-Rhino – Laryngologie (Militaire)
DIFFAA	Azeddine	Gastro - entérologie
DRAISS	Ghizlane	Pédiatrie A
EL AMRANI	Moulay Driss	Anatomie
EL ANSARI	Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques
EL BARNI	Rachid	Chirurgie Générale (Militaire)
EL BOUCHTI	Imane	Rhumatologie
EL BOUIHI	Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
EL HAOUATI	Rachid	Chirurgie Cardio Vasculaire
EL HAOURY	Hanane	Traumatologie-orthopédie A
EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie B
EL IDRISSE SLITINE	Nadia	Pédiatrie (Néonatalogie)
EL KARIMI	Saloua	Cardiologie
EL KHADER	Ahmed	Chirurgie Générale (Militaire)
EL KHAYARI	Mina	Réanimation médicale
EL MANSOURI	Fadoua	Anatomie – pathologique
EL MEHDI	Atmane	Radiologie (Militaire)
EL MGHARI TABIB	Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques
EL OMRANI	Abdelhamid	Radiothérapie

FADILI	Wafaa	Néphrologie
FAKHIR	Bouchra	Gynécologie – Obstétrique B
FAKHIR	Anass	Histologie -embryologie cytogénétique
FICHTALI	Karima	Gynécologie – Obstétrique B
HACHIMI	Abdelhamid	Réanimation médicale
HAJJI	Ibtissam	Ophthalmologie
HAOUACH	Khalil	Hématologie biologique
HAROU	Karam	Gynécologie – Obstétrique A
HOCAR	Ouafa	Dermatologie
JALAL	Hicham	Radiologie
KADDOURI	Said	Médecine interne (Militaire)
KAMILI	El ouafi el aouni	Chirurgie – pédiatrique générale
KHALLOUKI	Mohammed	Anesthésie-Réanimation
KHOUCHANI	Mouna	Radiothérapie
KHOULALI IDRISSE	Khalid	Traumatologie-orthopédie (Militaire)
LAGHMARI	Mehdi	Neurochirurgie
LAKMICHI	Mohamed Amine	Urologie
LAKOUICHMI	Mohammed	Chirurgie maxillo faciale et Stomatologie (Militaire)
LAOUAD	Inas	Néphrologie
LOUHAB	Nissrine	Neurologie
MADHAR	Si Mohamed	Traumatologie-orthopédie A
MAOULAININE	Fadlmrabihrabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
MARGAD	Omar	Traumatologie – Orthopédie B
MATRANE	Aboubakr	Médecine Nucléaire
MOUAFFAK	Youssef	Anesthésie - Réanimation

MOUFID	Kamal	Urologie (Militaire)
MSOUGGAR	Yassine	Chirurgie Thoracique
NARJIS	Youssef	Chirurgie générale
NOURI	Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
OUALI IDRISSE	Mariam	Radiologie
OUBAHA	Sofia	Physiologie
OUERAGLI NABIH	Fadoua	Psychiatrie (Militaire)
QACIF	Hassan	Médecine Interne (Militaire)
QAMOUSS	Youssef	Anesthésie - Réanimation (Militaire)
RABBANI	Khalid	Chirurgie générale
RADA	Noureddine	Pédiatrie
RAIS	Hanane	Anatomie-Pathologique
ROCHDI	Youssef	Oto-Rhino-Laryngologie
SAMLANI	Zouhour	Gastro - entérologie
TAZI	Mohamed Illias	Hématologie clinique
ZAHLANE	Mouna	Médecine interne
ZAHLANE	Kawtar	Microbiologie virologie
ZAOUI	Sanaa	Pharmacologie
ZIADI	Amra	Anesthésie - Réanimation



*Toutes les lettres ne  
sauraient trouver les  
mots qu'il faut...  
Tous les mots ne  
sauraient exprimer  
la gratitude,  
l'amour,  
Le respect, la  
reconnaissance...  
Aussi, c'est tout  
simplement que...*



*Je dédie cette Thèse...*

*Au bon Dieu, Tout puissant  
Qui m'a inspiré et m'a guidé dans le bon chemin  
Je vous dois ce que je suis devenue  
Louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.*

*A mes très chers parents :*

*A mon très cher père ABDELSELAM ACHRANE*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que tu as consentis pour mon instruction et mon bien être. Je me rappelle de tous les moments où tu m'as poussé à travailler et à réussir. J'ai vécu dans l'admiration de ta grande personnalité, de ta bonté et de ta générosité infinie. J'espère que mon travail sera le témoignage de mon respect et mon amour le plus profond.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, te protéger et t'accorder meilleure santé et longue vie afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.*

*Merci, je t'aime PAPA*

*A mon adorable mère NAJIA MEROUANI*

*Ni ce travail, ni ce qu'il y'a plus cher dans cette vie, ne pourra réaliser ce que t'as fait pour moi, ce que t'as fait de moi et ce que t'as sacrifié pour moi. Tu m'as toujours soutenu, encouragé et servi avec dévouement durant les périodes les plus difficiles de ma vie. Je te dédie ce modeste travail en témoignage de ma reconnaissance, mon attachement et de mon amour profond que j'éprouve pour toi.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, te protéger et t'accorder meilleure santé et longue vie afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.*

*Merci, je t'aime MAMAN.*

*"ربي ارحمنا كما ربياني حبيباً"*

*A ma très chère grande mère FARAH FATNA*

*A celle qui m'a toujours soutenu et toujours cru en moi, même lors des moments difficiles, à celle qui a adouci mes peines. J'avoue vraiment que tu es la lumière qui jaillit dans mes jours et mes nuits et qui m'emmène sur le chemin de la réussite. Tu es pour moi une deuxième maman je te dois un grand merci.*

*Que dieu tout puissant te procure longue vie, santé et bonheur*

*Merci, je t'aime énormément OM*

*A mon cher grand père MESSOUD MEROUANI*

*Vous avez tant attendu ce jour et c'est grâce à vos prières que j'y suis arrivée. Vous avez toujours été présents par votre affection et serviabilité, votre souci de mon bien être et surtout vos généreux conseils.*

*Je prie dieu de me donner force et courage pour être toujours digne de votre confiance et à la hauteur de ce que vous attendez de moi.*

*A mon cher frère KHALIL ACHRANE et ma petite sœur adorée*

*CHAIMAA ACHRANE*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour que je vous porte. Vous m'avez fourni la force de continuer jusqu'au bout. La vie sans vous aurait été d'une mortelle tristesse.*

*Que Dieu vous apporte bonheur et vous aide à réaliser tous vos vœux incha'allah .Que notre climat familial s'éternise, je vous aime.*

*A toute la famille ACHRANE ET MEROUANI, à tous mes oncles,*

*mes tantes, cousins et cousines*

*Que ce travail vous apporte l'estime et le respect que j'ai à votre égard, et soit la preuve du désir que j'avais de vous honorer. Avec ma gratitude et mon profond respect je vous dédie cette thèse,*

*Puisse Dieu vous combler de bonheur et de réussite.*

*Une Dédicace Spéciale à mes amies WAFAA DAHBI SKALI,*

*LAILA DAHBI SKALI et AABIR MAROURI*

*Vous m'avez aidé dans plusieurs situations et je ne saurai par quel moyen vous remercier. Vous n'avez cessé de me soutenir durant les moments difficiles. Votre encouragement et votre soutien étaient la bouffée d'oxygène qui me ressourçait dans les moments pénibles, de solitude et de souffrance.*

*Ce travail ne saurait suffire pour vous exprimer ma reconnaissance et mon respect.*

*A mes très chers amis et compagnons de parcours*

*Merci pour tous les moments formidables qu'on a Partagés.*

*A tous ceux et celles qui me sont chers et que j'ai*

*involontairement omis de citer*



*REMERCIEMENTS*

**A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE**  
**MONSIEUR LE PROFESSEUR A.SOUMMANI**  
**Professeur de l'Enseignement Supérieur**  
**De Gynécologie-Obstétrique CHU Mohammed VI-Marrakech**

*Vous nous avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de notre thèse. Votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.*

*Veillez, Cher Maître trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération et notre profond respect.*

**A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE**  
**MONSIEUR LE PROFESSEUR H.ASMOUKI**  
**Professeur de l'Enseignement Supérieur**  
**De Gynécologie-Obstétrique CHU Mohammed VI-Marrakech**

*Nous tenons à vous remercier de nous avoir fait confiance pour l'élaboration de ce travail. Les conseils que vous nous avez prodigué ont été très précieux, nous vous en remercions.*

*Votre large compétence, votre sympathie et gentillesse et qualités humaines et professionnelles font de vous un maître bien aimé de tous. Qu'il soit permis à notre tour de vous exprimer, cher Maître, notre sincère reconnaissance et notre profonde gratitude.*

**A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE**  
**MADAME LE PROFESSEUR M.KHOUCHANI**  
**Professeur agrégée de Radiothérapie CHU Mohammed VI-Marrakech**

*C'est pour nous un très grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury.*

*Permettez-moi de vous exprimer mes plus vifs remerciements, mon profond respect et mes sentiments les plus sincères. Merci pour votre temps, votre patience et votre serviabilité qui m'ont apporté une grande aide à accomplir ce travail.*

**A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE**  
**MONSIEUR LE PROFESSEUR A. ELFIKRI**  
**Professeur agrégé en Radiologie Hôpital Militaire Avicenne**

*Nous vous remercions de la spontanéité et la gentillesse avec lesquelles vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.*

*Veillez trouver ici, chère Maître, le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre grand respect*

**A Dr. SELMA JENATI Résidente de service d'Oncologie-Radiothérapie**  
**CHU Mohammed VI Marrakech**

*Merci beaucoup pour votre disponibilité. Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous. Vos qualités humaines ont rendu ce travail plus aisé. Bonne continuation dans tous les domaines de votre vie*

**A toute personne qui a contribué à la réalisation de ce travail...**

# *ABBREVIATIONS*

## LISTE DES ABREVIATIONS

GG	:	Ganglion
OMS	:	Organisation mondiale d la santé
QIE	:	Quadrant inféro-externe
QII	:	Quadrant inféro-inferieur
QSE	:	Quadrant supéro-externe
QSI	:	Quadrant supéro-interne
RE	:	Récepteurs à l'œstrogène
RP	:	Récepteurs à la progestérone
SBR	:	Scarff-Bloom-Richardson
AC	:	Anthracycline-Cyclophosphamide
CMF	:	Cyclophosphamide-Methotrexate- Fluorouracile
bcl-2	:	B-cell lymphoma 2
BRCA	:	Breast Cancer susceptibility gene
CM	:	Carcinomemédullaire
EGFR	:	Epidermal Growth Factor Receptor
FAC	:	5-Fluorouracile -Anthracycline -Cyclophosphamide
FISH	:	Fluorescence In Situ Hybridization
HER2	:	Human Epidermal growth factor Receptor 2
Ki-67	:	Cell cycle related nuclear protein
NSABP	:	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel ProjectProtocol
TNM	:	TumorNodeMetastasis
CC	:	carcinome canalaire
CM	:	Carcinome médullaire
P63	:	Protéine 63
INCA	:	Institut National Du Cancer
IHC	:	Immunohistochimie
CK	:	Cytokératine
CNM	:	Carcinome non médullaire
CMA	:	Carcinome médullaire atypique
CMT	:	Carcinome médullaire typique
BIRADS	:	Breast Imaging-Reporting And Data System
ACR	:	American College of Radiology



*PLAN*

<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>MATERIEL ET METHODES</b>	<b>3</b>
1. MATERIEL	4
2. METHODES	4
<b>RESULTATS</b>	<b>6</b>
<b>I.EPIDEMIOLOGIE</b>	<b>7</b>
1. Fréquence	7
2. Age	7
3. Ménopause	7
4. Parité	9
5. Antécédents	9
6. antécédents familiaux	9
7. Facteurs de risque	10
<b>II. ETUDE CLINIQUE</b>	<b>11</b>
1. Motif de consultation	11
2. Délai de consultation	12
3. Examen clinique	12
<b>III. BILAN PARACLINIQUE :</b>	<b>14</b>
1. bilan d'orientation	14
1. 1 Mammographie :	14
1. 2 Echographie mammaire	15
1. 3 Imagerie par résonance magnétique (IRM)	17
2. Bilan de certitude :	17
<b>IV. ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE</b>	<b>17</b>
1. Type histologique	17
2. Taille de la tumeur	18
3. Grade SBR	19
4. Composante intra-canalair	20
5. Emboles vasculaires	20
6. Limites de résection	20
7. Etat des ganglions	21
8. Récepteurs hormonaux et statut HER2	22
<b>V. BILAN D'EXTENSION</b>	<b>23</b>
1. Bilan locorégional	23
2. Bilan général	24

2.1 Bilan clinique :	24
2.2 Bilan para clinique :	24
3. Classification :	26
<b>VI. TRAITEMENT</b>	<b>28</b>
<b>1. Modalités thérapeutiques</b>	<b>28</b>
1.1. Chirurgie	28
1.2. Chimiothérapie	30
1.3. Radiothérapie	34
1.4. Hormonothérapie	35
1.5. Thérapie ciblée	35
<b>2. COMPLICATIONS</b>	<b>36</b>
2.1 Complications postopératoires	36
2.2 Complications de la chimiothérapie	36
2. 3 Complications de la radiothérapie	37
<b>VII. RESULTATS THERAPEUTIQUES ET MODALITES DE SURVEILLANCE</b>	<b>37</b>
1. Recul et résultats thérapeutique globaux	37
2. Modalités de surveillance	39
<b>VIII. TABLEAU RECAPITULATIF</b>	<b>40</b>
<b>DISCUSSION :</b>	<b>42</b>
<b>I. Définitions</b>	<b>43</b>
<b>II. Epidémiologie</b>	<b>44</b>
1- Fréquence	44
2- Age	45
3- Antécédents familiaux	46
<b>III. Etude clinique</b>	<b>46</b>
1- Circonstances de découvertes	46
2- Examen clinique	47
<b>IV. B.MOYENS DE DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE :</b>	<b>55</b>
1. Biopsie	55
1.1 Microbiopsie	55
1.2 Macro-biopsie	56
1.3 Biopsie chirurgicale stéréotaxique	56
1.4 Biopsie chirurgicale diagnostique	56
2. Cytoponction échoguidée	<b>57</b>
<b>V. Anatomie pathologique</b>	<b>57</b>
1. Etude Morphologique :	57

1.1	Carcinome médullaire typique	57
1.2	Carcinome médullaire atypique	61
1.3	Diagnostics différentiels	62
2.	Immunohistochimie :	62
2.1	Récepteurs hormonaux et HER2	62
2.2	Marqueurs des cellules basales	64
<b>VI.</b>	<b>Oncogénétique</b>	<b>67</b>
<b>VII.</b>	<b>Bilan d'extension et classification :</b>	<b>68</b>
1.	Bilan d'extension	68
2.	Classification Du Cancer Du Sein	69
<b>VIII.</b>	<b>TRAITEMENT :</b>	<b>73</b>
1.	But	74
2.	Moyens	74
2.1	Chirurgie	74
2.2	Radiothérapie	81
2.3	Chimiothérapie	84
2.4	Hormonothérapie :	86
2.5	Thérapie ciblée	88
3.	Stratégie Thérapeutique	89
3.1	chirurgie	90
3.2	La radiothérapie	90
3.3	La chimiothérapie	90
3.4	l'hormonothérapie	91
<b>X.</b>	<b>Pronostic</b>	<b>91</b>
1.	Survie globale	92
2.	Récidive	93
3.	Métastases	93
4.	Facteurs pronostics	94
4.1	Facteurs pronostique spécifiques	94
4.2	Facteurs pronostiques généraux	95
	<b>CONCLUSION</b>	<b>99</b>
	<b>RESUMES</b>	<b>101</b>
	<b>Annexe</b>	<b>105</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>116</b>
	<b>ANNEXES</b>	



***INTRODUCTION***

Le carcinome médullaire était décrit pour la première fois par Foote et Moore en 1949 comme une variété particulière du carcinome canalaire infiltrant. C'est une forme histologique à stroma inflammatoire nécessitant pour sa définition des critères histologiques stricts (Ridolfi 1977) (1).

Rencontré dans moins de 5% dans la majorité des séries (2,3,4,5), le carcinome médullaire soulève de nombreuses controverses sur son épidémiologie et ses caractères anatomo-pathologiques.

Le carcinome médullaire se caractérise par son aspect clinique particulier, qui mérite d'être précisé d'autant plus qu'il est souvent trompeur et évocateur de bénignité. Sa stratégie thérapeutique doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Le carcinome médullaire fait partie des tumeurs de phénotype basal reconnus pour leurs mauvais pronostics mais il se distingue de ces dernières par son pronostic plus favorable et son potentiel métastatique plus faible malgré des caractéristiques anatomopathologiques péjoratives.

Ce travail se propose d'étudier les caractères cliniques, radiologiques et anatomo-pathologiques de ce type de cancer invasif du sein, et de passer en revue les différentes options thérapeutiques. Nos résultats seront discutés à la lumière des données de la littérature.



*MATÉRIEL  
ET MÉTHODES*

## **I. Matériel :**

Notre travail se base sur une étude rétrospective, concernant 17 patientes traitées dans le Service d'Oncologie à l'hôpital CHU Mohammed VI Marrakech, durant une période de cinq ans, allant de 2007 à 2012.

## **II. Méthodes :**

Tous les cas de cancer du sein, suivis au Service d'Oncologie ont été compulsés et seuls ceux ayant un carcinome médullaire histologiquement établis ont été retenus.

Nos patientes sont d'âge et de statut hormonal différent, aucun cas de sexe masculin n'a été signalé.

Pour réaliser ce travail, nous avons collecté sur une fiche d'exploitation préétablie les données suivantes:

- Les données socio- démographiques
- Les antécédents
- L'examen clinique
- Les données anatomopathologiques
- Le protocole thérapeutique
- L'évolution

Le bilan d'imagerie comporte une mammographie avec au moins 2 incidences (face, profil et le plus souvent complétées par une incidence oblique) et d'une échographie mammaire.

Le bilan d'extension comporte au minimum une radiographie thoracique et une échographie abdominale.

La classification TNM du cancer du sein 7<sup>e</sup> édition 2010 a été utilisée pour la stratification des malades de notre série.

Ce travail résulte d'une confrontation de nos résultats à la littérature en terme d'épidémiologie, de clinique, de modalités thérapeutiques dans leurs aspects pratiques et également de résultats thérapeutiques et évolutifs.

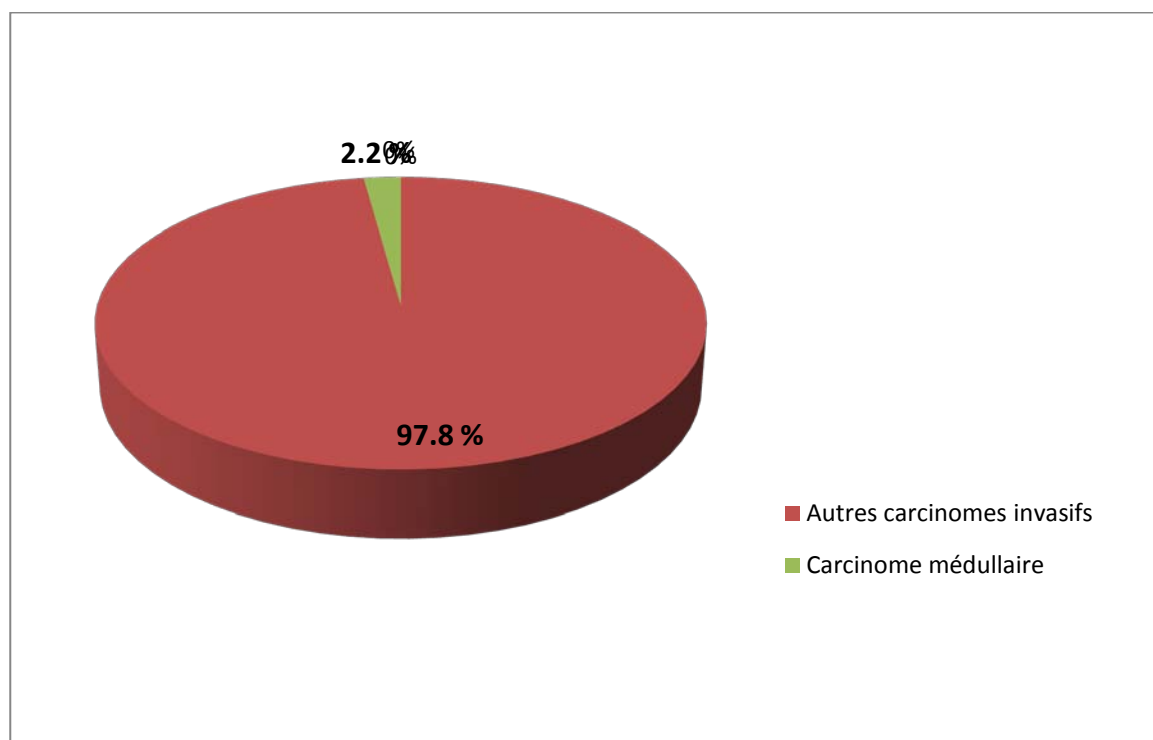


***RESULTATS***

## **I. Epidémiologie :**

### **1. Fréquence :**

Notre étude comptait 17 cas de carcinome médullaire (CM), colligés en 5ans sur un total de 753 cas de cancer de sein pris en charge dans la même période, soit une proportion de 2.2%. (Figure 1)

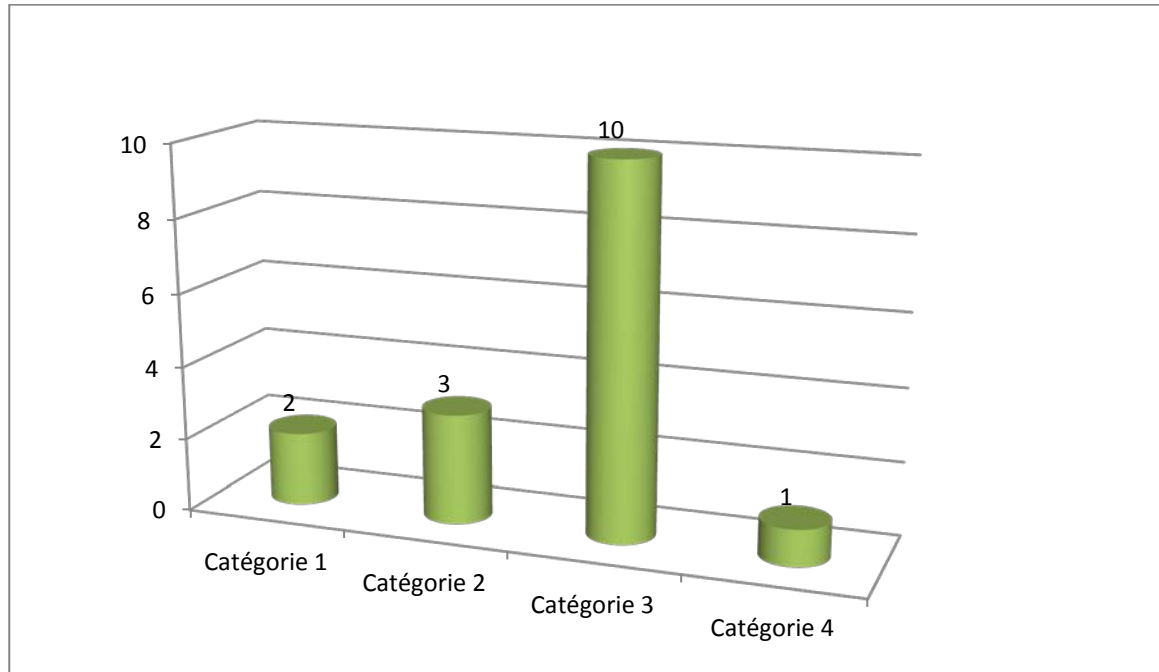


**Figure 1 : La fréquence du carcinome médullaire du sein par rapport aux autres types de cancer du sein**

### **2. Age :**

Dix-sept malades étaient de sexe féminin, aucun cas de sexe masculin n'a été signalé.

La moyenne d'âge était de 47 ans, avec des extrêmes allant de 30ans à 58ans. La tranche d'âge entre 40ans à 55ans a été la plus représentée avec 12 cas. (Figure 2)



**Figure 2:** Répartition des patientes par tranches d'âge de 10 ans.

- Catégorie 1 : 25 –35 ans
- Catégorie 2 : 46–55 ans
- Catégorie 3 : 36–45 ans
- Catégorie 4 : >55 ans

### **3. Ménopause :**

Dans notre série 10 femmes étaient ménopausées (64%), Sachant que 6 femmes avaient une ménopause tardive > 55ans. Alors que 7 patientes (36%) étaient en période d'activité génitale.(Tableau I)

**Tableau I : Répartition des patientes en fonction du statut ménopausique**

Statut ménopausique	Nombre	Pourcentage %
Femme en activité génitale	7	36
Femme ménopausée	10	64
Total	17	100

#### **4. Parité :**

La parité moyenne était de trois enfants, allant de la nulliparité à huit enfants.(Tableau II)

**Tableau II : Répartition des patientes en fonction de la parité**

Statut	Nombre	Pourcentage (%)
Nullipare	3	18
Paucipare	5	29
Multipare	9	53
Total	17	100

#### **5. Antécédents personnels :**

Dans notre série aucune de nos patientes n'a été sous traitement hormonal substitutif. Aucune femme n'a présenté de mastopathies bénignes antérieures ou autres néoplasies connues.

#### **6. Antécédents familiaux :**

Parmi les 17 patientes de notre série, deux patientes ont présenté des antécédents familiaux du cancer du sein, chez la sœur dans un cas et chez la tante maternelle dans l'autre cas.

## **7. Facteurs de risque :**

Les facteurs de risque du cancer du sein les plus rapportés dans notre série sont représentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau III : Répartition des malades en fonction des facteurs de risque**

<b>Facteurs de risque</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Age &gt; 50 ans</b>	11	64
<b>Contraception orale</b>	7	41
<b>Nulliparité</b>	3	17
<b>Ménarche précoce &gt; 12 ans</b>	9	0
<b>Ménopause tardive &gt; 55 ans</b>	6	35
<b>Mastopathie à risque</b>	0	0
<b>Traitement hormonal substitutif</b>	0	0
<b>Cancer de sein familial</b>	2	12

Dans notre étude 83 % des femmes ont des facteurs de risque de cancer du sein, alors que 41% des cas présentent 2 types des facteurs de risque (Figure 3).

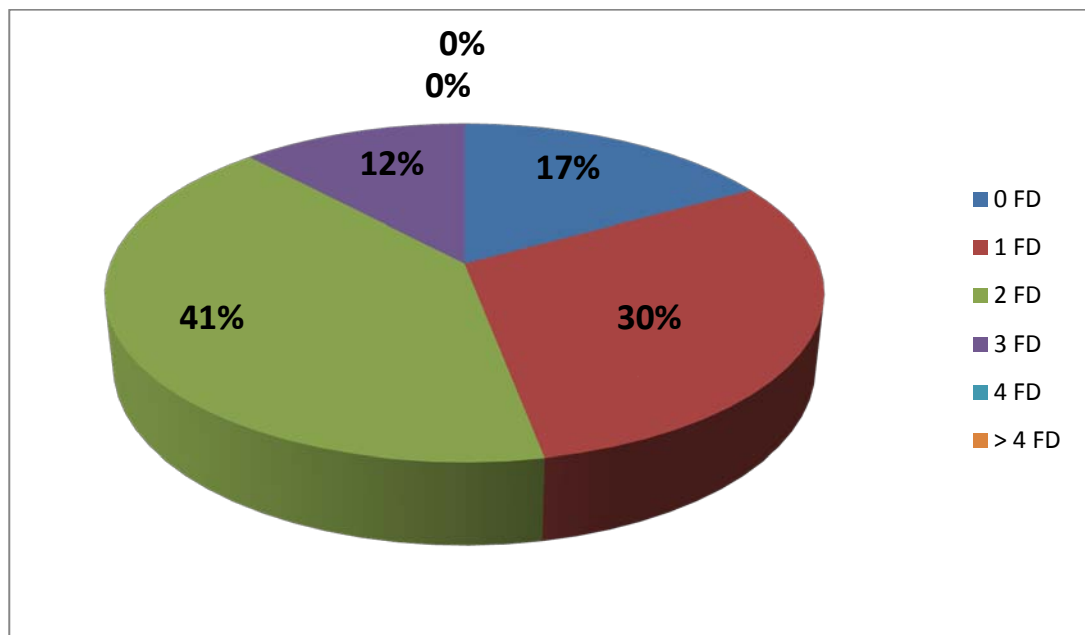


Figure 3 : Répartition des patientes selon le nombre des facteurs de risque(FD)

## II. ETUDE CLINIQUE :

### 1. Motif de consultation :

L'autopalpation d'un nodule du sein était le motif de consultation chez toutes nos patientes, associée dans un cas à une mastodynie. (Tableau IV)

Tableau IV: Répartition des patientes en fonction du motif de consultation

Motif de consultation	Nombre	Pourcentage (%)
Nodule palpable	16	94
Nodule + Mastodynie	1	6
Nodule + Ecoulement mammaire	0	0
Autres	0	0
Total	17	100

## **2. Délai de consultation :**

Le délai moyen de consultation était de 4 mois, avec des extrêmes allant d'un mois à 7 mois. Ce délai était inférieur à 6 mois dans 94 % des patientes. (Tableau V)

**Tableau V : Répartition selon le délai de consultation.**

Délai (Mois)	Nombre	Pourcentage (%)
0 - 3	6	35
4 - 7	10	59
7 - 10	1	6
Total	17	100

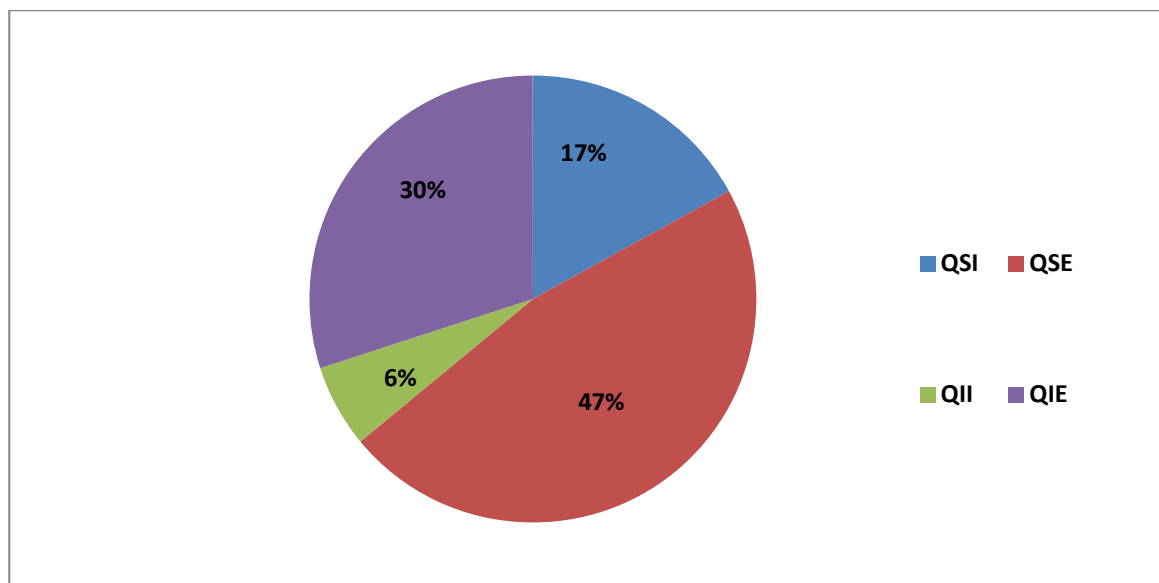
## **3. Examen clinique :**

Le nodule mammaire a été perçu chez toutes nos patientes associé à un écoulement mammaire chez une seule patiente d'aspect séro-muqueux à la pression du mamelon. (Tableau VI)

**Tableau VI : Répartition des patientes selon les données cliniques**

Signes cliniques	Nombre	Pourcentage (%)
Nodule seul	16	94
Nodule +Écoulement mammelonnaire	1	6
Autres	0	0
Total	17	100

Le sein gauche est touché dans 64% des cas. Selon les quadrants, la tumeur siégeait au niveau du quadrant supéro-externe (QSE) dans 8 cas, au niveau de quadrant supéro-interne(QSI) dans 3cas, au niveau du quadrant inféro-interne(QII) dans 1 cas et au niveau de quadrant inféro-externe (QIE) dans 5cas (figure 4). Alors qu'aucun cas de bilatéralité ou de multifocalité n'était objectivé.



**Figure 4 : Répartition topographique des nodules selon les quadrants**

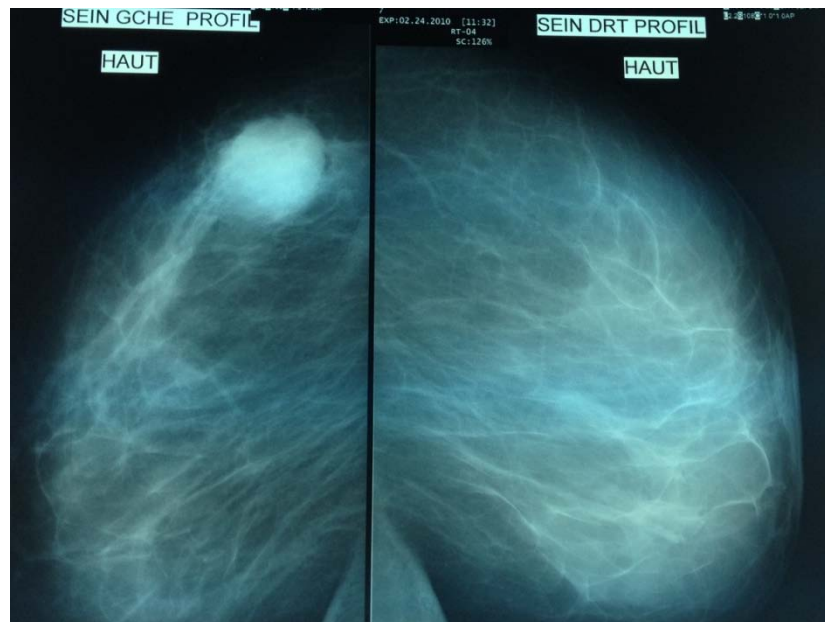
Dans notre série le creux axillaire homolatéral était siège d'adénopathies suspectes dans 6 cas (35%). Tandis que le reste de l'examen général, notamment abdominal, neurologique et ostéo-articulaire à la recherche d'éventuelle localisation secondaire était tout a fait normal.

### III. BILAN PARACLINIQUE :

#### 1. Bilan d'orientation :

##### 1.1. Mammographie :

La mammographie a été réalisée chez toutes nos patientes en préopératoire. La tumeur revêtait l'aspect d'une opacité bien limitée dans 59 % et un aspect irrégulier dans 41% des cas. Aucun cas de microcalcifications n'était noté (Image 1,2).



**Image 1** : Aspect mammographique d'un carcinome médullaire typique chez une patiente de notre série âgée de 50 ans : Opacité bien circonscrite de 3cm, siège au niveau du QSE, sans calcification sur un sein transparent.



**Image 2** : Aspect mammographique d'un carcinome médullaire atypique chez une patiente de notre série, âgée de 31 ans : Opacité de 5 cm localement mal-limitée, siège au niveau de la jonction QIE et QII.

### **1.2. Echographie mammaire :**

L'Echographie mammaire a été pratiquée comme complément radiologique chez 11 patientes. En effet, elle a consolidé le diagnostic de bénignité dans 55% des cas et de nodule suspect dans 45% des cas (Image 3,4).



**Image 3** : Aspect échographique d'un carcinome médullaire atypique chez une patiente de notre série, âgée de 53 ans: Formation hypoéchogène, hétérogène avec renforcement postérieure, De 3cm de taille



**Image 4** : Aspect échographique d'un carcinome médullaire typique chez une patiente de notre série, âgée de 53 ans: Formation hypoéchogène, 3cm de taille, siège au niveau du QSE

**1.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM) mammaire :**

L'IRM mammaire a été réalisée chez une patiente de notre série qui a présenté une récurrence locale au cours de son évolution.

**2. Bilan de certitude :**

Le diagnostic histologique a été fait sur pièce opératoire après examen extemporané dans 10 cas, la microbiopsie est réalisée dans 6 cas et la biopsie à ciel ouvert dans 1 seul cas (Tableau VII).

**Tableau VII : Répartition des cas en fonction de la modalité de prélèvement**

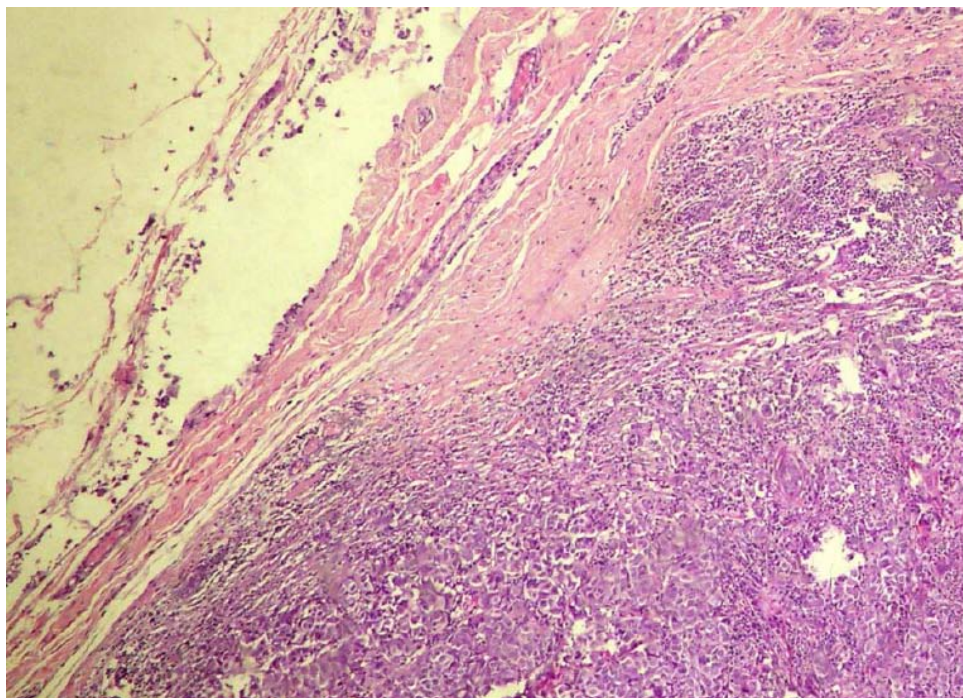
<b>Modalité de prélèvement</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Pièce opératoire</b>	<b>10</b>	<b>59</b>
<b>Microbiopsie</b>	<b>6</b>	<b>35</b>
<b>Biopsie à ciel ouvert</b>	<b>1</b>	<b>6</b>
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100</b>

Le diagnostic du carcinome médullaire était confirmé dans tous les cas de notre série.

**IV. ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE :**

**1. Type histologique :**

Il s'agissait d'un carcinome médullaire "typique" (Image 5) dans 30% des cas et "atypique" dans 70 % des cas. (Tableau VIII)



**Image 5** : Aspect microscopique d'un carcinome médullaire typique chez une patiente de notre série, âgée de 55 ans : Limitation assez nette de la tumeur par rapport aux tissus avoisinants (faible grossissement, HE)

**Tableau VIII** : Répartition des patientes selon le type histologie du carcinome médullaire

Type histologique	Nombre	Pourcentage (%)
Carcinome médullaire typique	5	30
Carcinome médullaire atypique	12	70
Total	17	100

## **2. Taille de la tumeur :**

La taille moyenne était de 4 cm et des extrêmes allant de 1.5 cm à 8 cm. Un seul cas avait un diamètre inférieur à 2 cm, 13 cas avaient un diamètre entre 2 cm à 5 cm, 3 cas avaient un diamètre supérieur à 5 cm. (tableau IX)

**Tableau IX : Répartition en fonction de la taille histologique de la tumeur**

Taille (cm)	Nombre	Pourcentage (%)
0 - 2	2	12
2 - 4	9	53
4 - 6	4	23
>6	2	12
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100</b>

### **3. Grade SBR :**

Dans cette étude 8 tumeurs de carcinome médullaire ont le SBR : Deux tumeurs avec un grade SBR III (12%) ,3 tumeurs ont présenté le grade II (18 %), et 3 tumeurs présentaient le grade I (18%). (Tableau X)

**Tableau X : Répartition selon le grade SBR en fonction du type histologique du carcinome médullaire**

Grade SBR	Carcinome médullaire typique		Carcinome médullaire atypique	
	Nombre	Pourcentage (%)	Nombre	Pourcentage (%)
I	0	0	3	18
II	0	0	3	18
III	0	0	2	11
SANS	5	30	4	23
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>30</b>	<b>12</b>	<b>70</b>

#### **4. Composante intracanalairé :**

La recherche histologique de la composante in situ n'a pas été retrouvée dans aucune des tumeurs étudiées.

#### **5. Emboles vasculaires :**

Les emboles vasculaires péri-tumorales étaient présents dans un cas seulement, sachant que chez 5 femmes étaient non déterminées (tableau XI)

**Tableau XI : Répartition des malades en fonction de la présence des emboles vasculaires.**

<b>Embole vasculaire</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Négative</b>	11	64
<b>Positive</b>	1	6
<b>Non déterminé</b>	5	30
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100</b>

#### **6. Limites de résection :**

Les limites de résection étaient saines, avec une marge supérieure à 5 mm, dans tous les cas de notre série. (Tableau XII)

**Tableau XII : Répartition des malades selon les limites d'exérèse**

Limite d'exérèse	Nombre	Pourcentage (%)
Saine	17	100
Tumoral	0	0
Total	17	100

### **7. Etat des ganglions :**

Le curage ganglionnaire était fait chez toutes nos malades. Le nombre moyen des ganglions prélevés était de 14 ganglions avec des extrêmes allant de 8 à 19 ganglions. Chez 10 patientes (59%), il n'y avait pas de métastase ganglionnaire, tandis que les 7 patientes (41%) qui ont des métastases ganglionnaires (N+) :(Tableau XIII)

- Deux cas : 1 seul ganglion était envahi.
- Cinq cas : 2 à 4 ganglions étaient envahis.

**Tableau XIII : Répartition selon le nombre de ganglions envahis**

Ganglions envahis	Nombre	Pourcentage (%)
Absence	10	59
1 - 2	4	23
3 - 4	3	18
> 4	0	0
Total	17	100

## **8. Récepteurs hormonaux et statut HER2:**

L'étude immunohistochimique à la recherche des récepteurs hormonaux (RH) progestéroniques et oestrogéniques, était réalisée chez toutes nos patientes. Elle a conclu à des RH négatifs dans 9 cas (52%) et positifs dans 8 cas (48%). Par ailleurs, l'étude HER 2 n'était faite que pour 11 patientes uniquement (65%), avec un HER 2 négatif chez 6 cas.

⇒ **Concernant les combinaisons du statut HER2 et du statut des RH:**

La comparaison a intéressé uniquement les 11 patientes qui ont bénéficié d'une étude immunohistochimique complète (HER2+RH). Dont Trois tumeurs étaient « triple négatives » avec des récepteurs hormonaux (RE+ RP) et un statut HER2 négatifs. Elles étaient toutes des carcinomes médullaires typiques. (Le tableau XIV)

**Tableau XIV : Répartition selon le statut HER2 et les récepteurs hormonaux**

HER2/RH	Carcinome médullaire typique		Carcinome médullaire atypique	
	Nombre	Pourcentage (%)	Nombre	Pourcentage (%)
HER2(-) RH (-)	3	27	0	0
HER2(-) RH (+)	0	0	3	27
HER2(+) RH (-)	0	0	3	27
HER2(+) RH (+)	0	0	2	19
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>27</b>	<b>8</b>	<b>73</b>

## V. BILAN D'EXTENSION :

### 1. Bilan locorégional :

La classification TNM 2010 a été utilisée.

Nous n'avons pas objectivé d'envahissement cutané à type d'ulcération ni d'inflammation du sein dans notre série.

La tumeur est classée T1 dans 1 seul cas (6%) T2 dans 9 cas (53%), T3 dans 4 cas (24%) et T4 dans 3 cas (17%). (Tableau XV)

L'examen des aires ganglionnaires axillaires a permis de retrouver des adénopathies homolatérales chez 6 patientes (35%).

Aucune tomodensitométrie thoracique n'était réalisée pour explorer la chaîne mammaire interne.

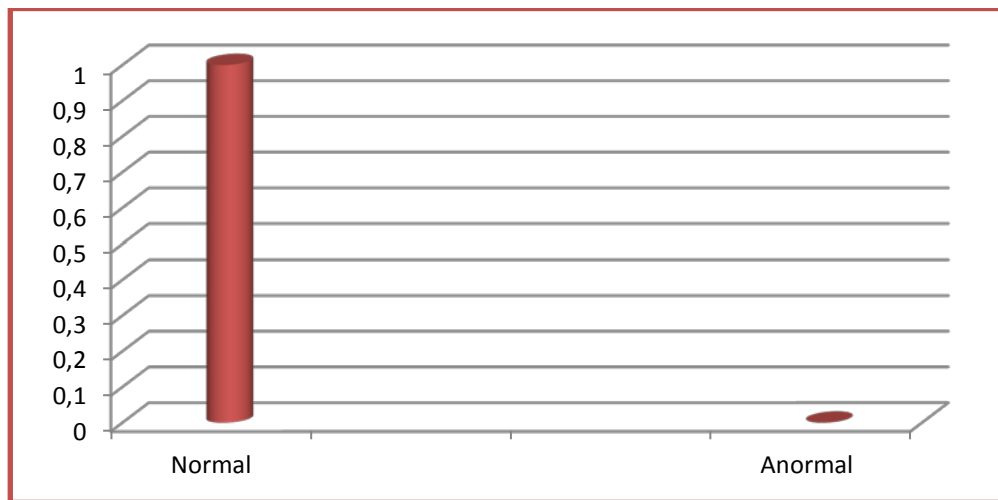
**Tableau XV : Répartition selon l'envahissement locale**

Taille de la Tumeur (T)	Nombre	Pourcentage (%)
T1	1	6
T2	9	53
T3	4	24
T4	3	17
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100</b>

## **2. Bilan général :**

### **2.1. Bilan clinique :**

L'examen clinique, dans le but de rechercher une localisation secondaire, était normal chez toutes nos patientes (figure 5).



**Figure 5: Répartition des patientes en fonction du bilan d'extension clinique**

### **2.2. Bilan para clinique :**

#### **a. Radiographie du thorax**

La radiographie du thorax était réalisée chez toutes nos patientes, et qui n'a révélé aucune anomalie. (Tableau XVI)

**Tableau XVI: Répartition des cas en fonction des résultats de la radiographie du thorax**

Résultats	Nombre	Pourcentage (%)
Normal	17	100
Anormal	0	0
Non fait	0	0
Total	17	100

**b. Echographie abdomino-pelvienne :**

Echographie abdomino-pelvienne était réalisée chez toutes les patientes, sans anomalies objectivées (Tableau XVII).

**Tableau XVII : Répartition des cas en fonction des résultats de l'échographie abdomino-pelvienne**

Résultats	Nombre	Pourcentage (%)
Normal	17	100
Anormal	0	0
Non fait	0	0
Total	17	100

**c. Scintigraphie osseuse :**

La scintigraphie osseuse était réalisée chez 5 patientes de notre série, qui s'est révélée normale (Tableau XVIII).

**Tableau XVIII: Répartition des cas en fonction des résultats de la scintigraphie osseuse**

Résultats	Nombre	Pourcentage (%)
Normal	5	30
Anormal	0	0
Non fait	12	70
Total	17	100

**d. Marqueur tumoral CA 15-3 :**

Le marqueur tumoral CA 15-3 était effectué chez 4 patientes, son taux était élevé dans un seul cas (Tableau XIX)

**Tableau XIX : Répartition des cas en fonction du bilan d'extension**

Bilan	Nombre	Pourcentage (%)
Radiographie de thorax	17	100
Echographie abdominal	17	100
Scintigraphie osseuse	5	29
CA 15-3	4	23
TDM cérébrale	0	0
Autres	0	0

**3. Classification :**

A la fin de ce bilan, toutes nos patientes étaient classées selon la classification TNM de l'union internationale contre le cancer de 2010.

Le stade pT2N0M0 a été le plus fréquent dans 35% des cas.

Aucun cas de métastase n'a été objectivé (0%), sous réserve de la scintigraphie osseuse.  
(Tableau XX).

**Tableau XX : Répartition des malades selon la classification pTNM**

Stade pTNM		Nombre	Pourcentage (%)	
M0	T1	N0	1	6
		N1	0	0
		N2	0	0
	T2	N0	6	35
		N1	4	17
		N2	0	0
	T3	N0	1	6
		N1	3	18
		N2	0	0
	T4	N0	2	12
		N1	1	6
		N2	0	0
Total		17	100	

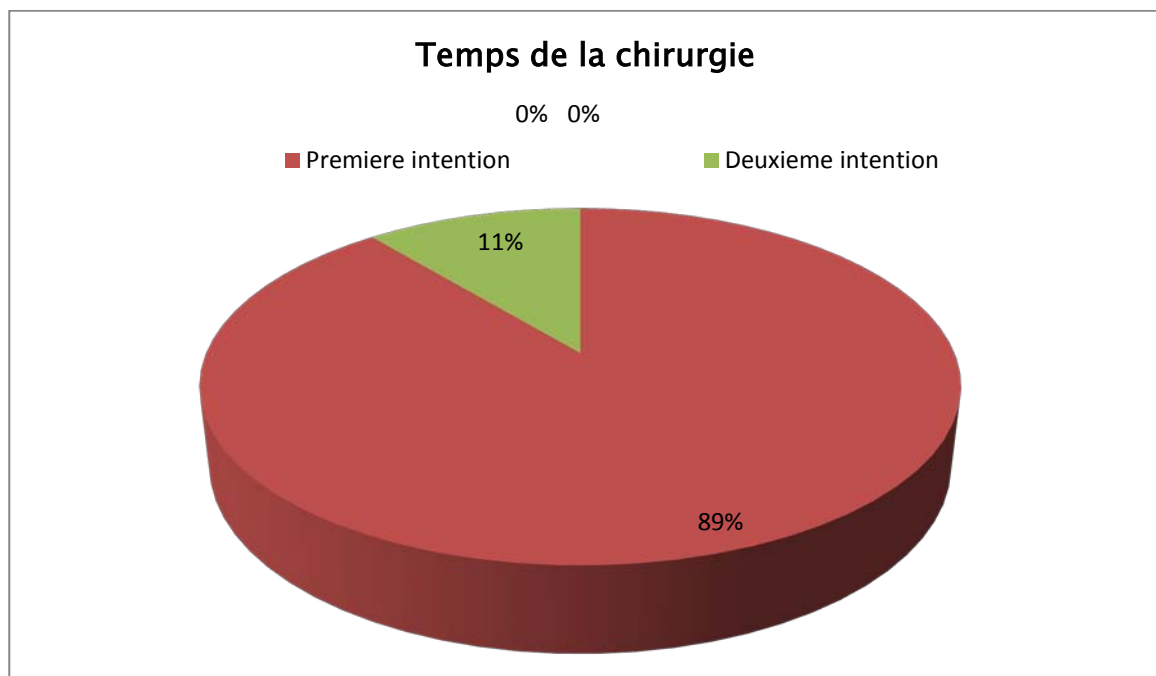
## VI. TRAITEMENT

### 1. Modalités thérapeutiques :

La majorité des patientes ont reçu un traitement multimodal associant une chirurgie conservatrice ou radicale, une radiothérapie et une chimiothérapie adjuvante.

#### 1.1. Chirurgie :

Toutes les patientes ont bénéficiées d'une chirurgie première, sauf 2 cas où la chimiothérapie a été indiquée en première intention. (Figure 6)



**Figure 6 : Répartition des malades en fonction de temps de la chirurgie**

Le traitement conservateur (tumorectomie) a été fait chez 8 patientes (47%), alors qu'une mastectomie totale (image 6) avec curage ganglionnaire (Patey) a concerné les 9 patientes restantes (53%) (Tableau XXI).



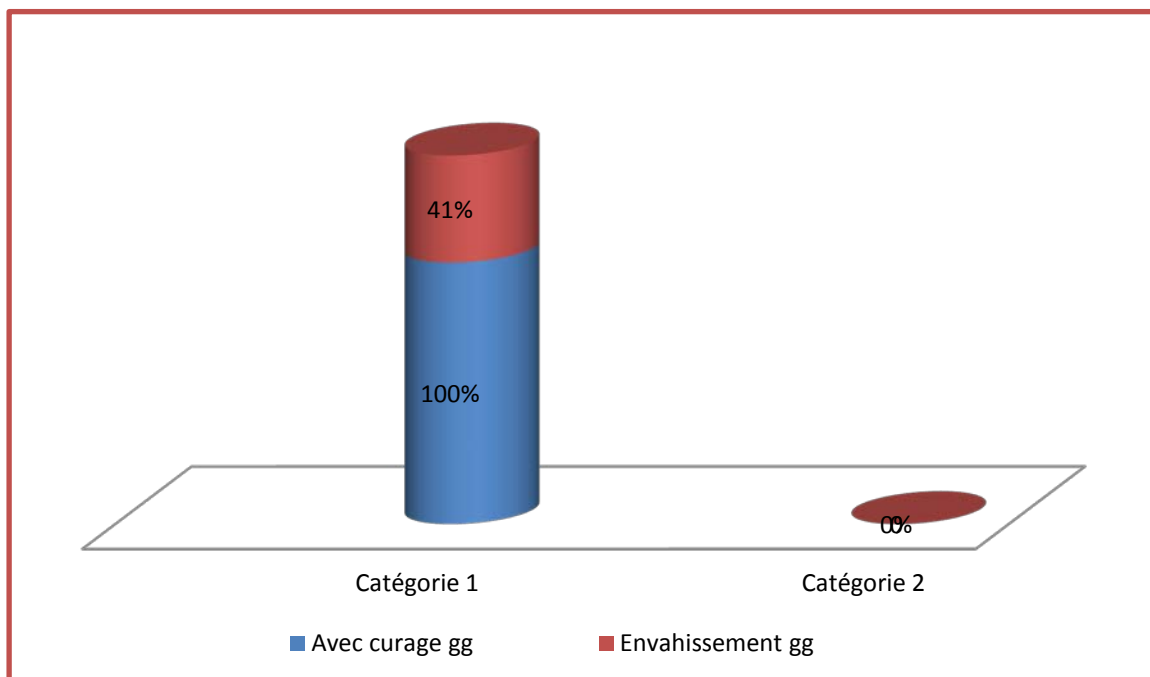
**Image 6** : Vue antérieure d'une pièce de mastectomie G + produit de curage axillaire G

**Tableau XXI** : Répartition en fonction de traitement chirurgical

Geste Chirurgical	Nombre	Pourcentage (%)
Tumorectomie	8	47
Mastectomie totale	9	53
Total	17	100

La tumorectomie a été réalisée chez les patientes dont la taille tumorale est inférieure à 3 cm.

Le curage axillaire homolatéral était pratiqué chez toutes les patientes (100%). Alors que l'envahissement ganglionnaire n'était retrouvé que dans 41% des cas seulement. (Figure 7)



**Figure 7 : Répartition des malades en fonction du curage ganglionnaire axillaire homolatéral**

Catégorie 1 : patientes ayant subi un curage axillaire homolatéral

Catégorie 2 : patientes sans curage axillaire homolatéral

Tandis que la technique de ganglion sentinelle et la reconstruction mammaire, n'étaient pratiquées chez aucune de nos patientes.

### **1.2. Radiothérapie :**

La radiothérapie postopératoire était pratiquée chez 16 patientes (94%).

Cette irradiation faisait appel à deux techniques : la radiothérapie externe et la curiethérapie interstitielle (Tableau XXII).

**Tableau XXII : Répartition des malades en fonction du type de traitement de la radiothérapie admise.**

Type de la Radiothérapie	Nombre	Pourcentage (%)
SANS	1	6
Radiothérapie externe seule	15	88
Radiothérapie externe +curiethérapie	1	6
Total	17	100

Le traitement par radiothérapie était pratiqué systématiquement après une chirurgie conservatrice. Cependant, après une mastectomie radicale, la radiothérapie n'était indiquée que lorsque la taille tumorale supérieure de 4cm et /ou en cas d'envahissement ganglionnaire axillaire histologique.

**a. Radiothérapie externe**

La radiothérapie postopératoire externe est réalisée chez toutes nos patientes, sauf une (94%). Le délai moyen entre la chirurgie et le début de la radiothérapie a été de 130 jours avec des extrêmes allant de 50 à 240 jours.

Le volume cible a été représenté par :

- La paroi thoracique après mastectomie
- Le sein après traitement conservateur
- L'air axillaire et susclaviculaire, et lors de l'envahissement de ces dernières ou en cas de curage absent ou insuffisant (moins de 10 ganglions).

Pour 13 patientes, la radiothérapie adjuvante sur le sein en place ou la paroi a été faite à la dose de 50Gy en étalement et fractionnement classique(2Gy par fraction et 5 séances par semaine). L'irradiation des aires ganglionnaires susclaviculaire ou axilo-susclaviculaire à la dose de 46Gy.une irradiation hypofractionnée à36 Gy ,3 Gy par fraction était réalisée pour 3patientes (Tableau XXIII).

**Tableau XXIII : Répartition des malades en fonction du fractionnement de la radiothérapie externe reçus**

Fractionnement	Nombre	Pourcentage (%)
2Gy	13	76
3Gy	3	18
Aucun	1	6
Total	17	100

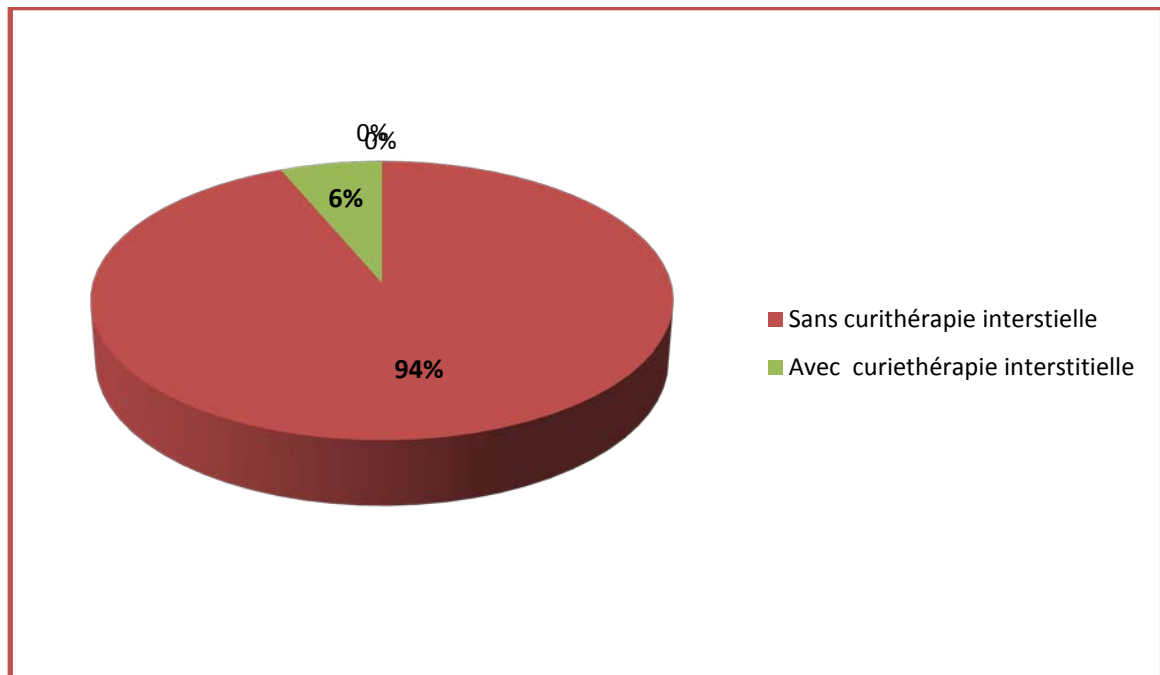
Cette irradiation est assurée par un appareil de radiothérapie conformationnelle 3D avec un accélérateur linéaire à photon X d'énergie 6 MEV. (Image 7)



**Image 7 : Accélérateur linéaire à photon X de  
CHU Mohammed VI Marrakech**

**b. Curiethérapie interstitielle :**

La curiethérapie interstitielle était réalisée en postopératoire et après la radiothérapie externe chez une patiente ayant bénéficié d'un traitement conservateur comme un complément de dose au niveau du lit tumoral.(Figure 8)



**Figure 8 : Répartition des patientes selon la curiethérapie interstitielle**

Le délai entre la radiothérapie externe et la curiethérapie était de 45 jours. La dose délivrée était de 16 Gy.



**Image 8:** Gains de curiethérapie servant à la mise en place des fils d'iridium

### 1.3. Chimiothérapie

La chimiothérapie était administrée chez 15 patientes (88%). Sachant que 2 patientes ont refusé tout traitement adjuvant. (Tableau XXIV)

Elle était indiquée chez les patientes ayant un envahissement ganglionnaire axillaire et /ou une taille tumorale supérieure à un centimètre.

**Tableau XXIV:** Répartition des malades selon le protocole de la chimiothérapie.

Protocole		Nombre	Pourcentage (%)
Anthracycline	FEC	4	27
	FAC	7	46
Taxanes	FAC+DOCETAXEL	4	27
Total		15	100

FEC : 5-Fluorouracile -Epirubicine-Cyclophosphamide

FAC : 5-Fluorouracile - Anthracycline -Cyclophosphamide

Dans notre série le protocole à base d'Anthracycline était administré chez 11 patientes (73%) : Le FEC chez 4 malades (27%), et le FAC chez 7 malades (46%). Tandis que le protocole à base de Taxanes était administré chez 4 patientes (27%). Chaque patiente a reçu 6 cures de chimiothérapie. L'intervalle entre les cures était en moyenne de 21 jours.

#### **1.4. Hormonothérapie**

Six patientes (35%) ayant un statut positif des récepteurs hormonaux, dont 4 patientes sont ménopausées, ont reçu une hormonothérapie adjuvante à base Tamoxifène prescrit à la dose de 20 mg/j pendant une période de cinq ans plutôt que les anti-aromatases par manque de moyens. (Tableau XXV)

**Tableau XXV : Répartition des malades selon le type de traitement hormonal admis.**

Hormonothérapie	Nombre	Pourcentage (%)
Tamoxifène	6	35
Anti-aromatases	0	0
SANS	11	65
Total	17	100

#### **1.5. Thérapie ciblée :**

Deux malades sur six, ayant un statut HER2 positif avaient bénéficié du traitement par Trastuzumab, avec une dose de charge de : 8mg/kg et dose de d'entretien de : 6mg/kg

**Tableau XXVI : Répartition des malades en fonction de la thérapie ciblée admise**

Thérapie ciblée	Nombre	Pourcentage (%)
Trastuzumab	2	12
Autres	0	0
SANS	15	88
Total	17	100

## **2. Complications :**

### **2.1. Complications post-opératoires :**

Un retard de cicatrisation au-delà de 10 jours avec suppuration pariétale localisée est observé dans un cas après mastectomie, qui avait bien évolué après des soins quotidiens.

### **2.2. Complications de la chimiothérapie :**

La tolérance à la chimiothérapie était bonne avec la survenue d'effets indésirables habituels d'ordre : (Tableau XXVII)

- Digestifs : vomissements et nausées prévenus par les antiémétiques chez 11 femmes.
- Alopécie qui était systématiquement réversible 2 cas.
- Hématologiques à type de leucopénie grade I dans un cas.

**Tableau XXVII: Répartition en fonction de la présence des complications de la chimiothérapie.**

Complications	Nombre	Pourcentage (%)
Oui	14	82
Non	3	18
Total	17	100

**2.3. Complications de la radiothérapie :**

Au cours de l'irradiation, une patiente avait présenté une radiodermite œsophagienne de grade I, n'ayant pas nécessité l'arrêt du traitement (Tableau XXVIII).

**Tableau XXVIII: Répartition en fonction de la présence des complications de la radiothérapie.**

Complications	Nombre	Pourcentage (%)
Oui	1	6
Non	16	94
Total	17	100

## **VII. RESULTATS THERAPEUTIQUES ET MODALITES SURVEILLANCE:**

**1. Recul et résultats thérapeutiques globaux :**

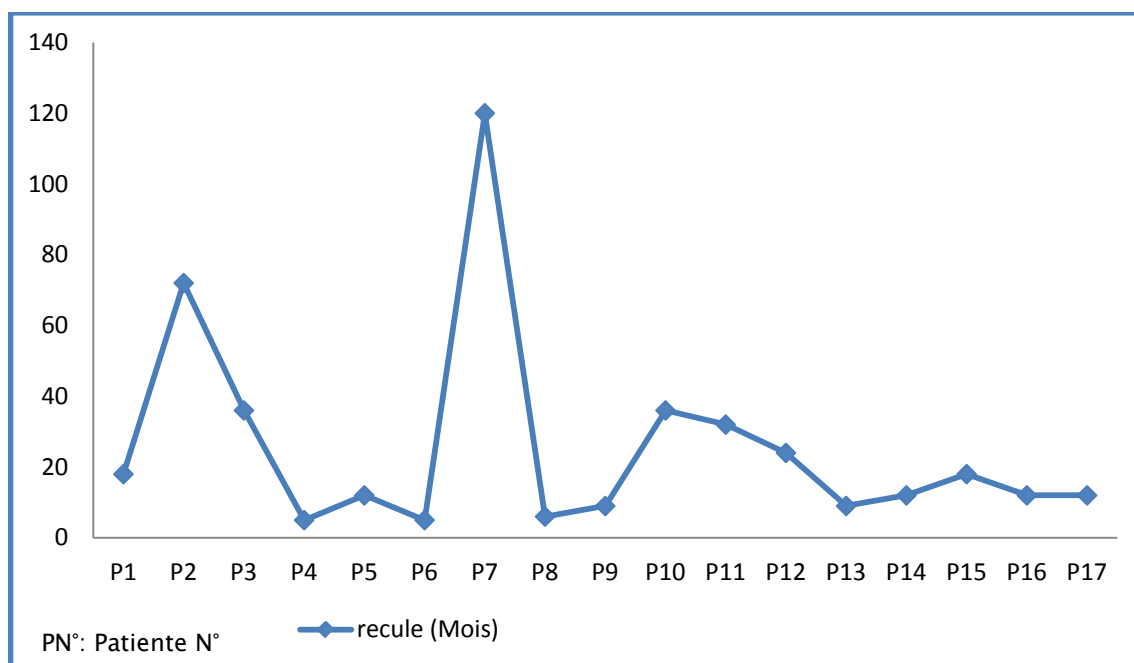
En terme de la séquence thérapeutique : 12 patientes (70%) (4 patientes présentaient un carcinome médullaire typique et 8 patientes avec un carcinome médullaire atypique) étaient régulièrement suivies après la fin du traitement adjuvant, avec un taux de contrôle local à 100%, et aucun décès n'a été déploré. (Tableau XXIX)

**Tableau XXIX : Répartition des malades en fonction de l'évolution**

Evolution	Nombre	Pourcentage (%)
Sans incidents	16	94
Récidive	1	6
Métastase	0	0
Décès	0	0
Total	17	100

**a. Recul :**

Dans notre série, le recul médian était de 25 mois avec des extrêmes allant de 5 à 120 mois (figure 9)



**Figure 9 : Répartition des malades en fonction du recul (Mois)**

Vu le nombre faible des patientes, et l'absence d'un recul suffisant pour toutes les patientes, on n'a pas réussi à dégager un taux de survie globale très significatif. Par ailleurs le taux de survie moyenne : (Tableau XXX)

- La survie moyenne à 3 ans est de 100%.

- La survie moyenne à 3 ans sans récurrence est de 94%.

**Tableau XXX : Répartition des malades selon le taux de la survie moyenne**

Survie moyenne	Nombre	Pourcentage (%)
A 3 ans sans récurrence	16	94
A 3 ans avec récurrence	1	6
Total	17	100

**b. Récurrence :**

Une seule patiente avait développé une récurrence locale après un intervalle libre de 9 mois. Il s'agissait d'une patiente âgée de 51 ans qui avait une tumeur classée initialement T2N0M0. Cette patiente présentait un carcinome médullaire atypique, statut HER2 négatif, qui a bénéficié d'un traitement conservateur associé à un curage ganglionnaire axillaire 13N-/13N, plus une radiothérapie. Par la suite, nous avons eu recours à une mastectomie radicale, chimiothérapie adjuvante selon le Protocole Anthracycline - Cyclophosphamide, puis une hormonothérapie à base de Tamoxifène était administrée.

**c. Métastase :**

Dans notre série aucune métastase à distance n'était détectée.

**2. Modalités de surveillance :**

Un examen complet, une radiographie pulmonaire, une échographie hépatique ainsi que le dosage sérique du CA15-3 ont été réalisés tous les 3 mois durant les deux premières années puis tous les 6 mois pendant les 3 années qui suivent. La mammographie +/- échographie mammaire a été demandée de façon annuelle.

### VIII. TABLEAU RECAPITULATIF :

Le tableau ci-dessous englobe l'ensemble des caractéristiques clinico-pathologiques des cas étudiés et les modes de traitement optés dans notre série.

**Tableau XXXI** : Répartition des malades en fonction de l'ensemble des caractéristiques clinico-pathologiques, thérapeutiques et évolutifs.

Caractéristiques	Nombre / [Total= 17]	Pourcentage(%) / [Total= 100 %]
<b>Age :</b>		
>47 ans	6	36
<47 ans	11	64
<b>Ménopause :</b>		
Oui	10	64
Non	7	36
<b>Statut HER2 :</b>		
Positif	5	30
Négatif	6	35
Inconnue	6	35
<b>Récepteurs hormonaux :</b>		
<b>Statut RP :</b>		
Négatif	8	47
Positif	9	53
Inconnue	0	0
<b>Statut RE :</b>		
Négatif	8	47
Positif	9	53
Inconnue	0	0
<b>Taille Tumoral :</b>		
<4cm	6	36
>4 cm	11	64
<b>Type histologique :</b>		
CMA	12	70
CMT	5	30
<b>Statut ganglionnaire :</b>		
0	10	59
1- 2	4	24
3 - 4	3	17
>4	0	0

**Le profil épidémiologique, thérapeutique et évolutif du carcinome médullaire du sein**

<b>Chirurgie :</b>		
Conservatrice	8	47
Radicale	9	53
SANS	0	0
<b>Radiothérapie :</b>		
Radiothérapie externe seule	16 1	88 6
Curiethérapie + radiothérapie Externe.	1	6
SANS		
<b>Chimiothérapie :</b>		
Anthracyclines	11	73
Taxanes	4	27
SANS	0	0
<b>Hormonothérapie</b>		
Anti-œstrogène	6	35
Anti-aromatases	0	0
SANS	11	65
<b>Thérapie ciblée :</b>		
Trastuzumab	2	12
Autres	0	0
SANS	15	88
<b>Récidive locale :</b>		
Oui	1	6
Non	16	94
<b>Métastase à distance :</b>		
Oui	0	0
Non	17	100



***DISCUSSION***

## **I. DEFINITIONS :**

Le carcinome mammaire se définit par toute prolifération maligne développée à partir du revêtement épithélial des canaux galactophores ou des lobules mammaires.

Il existe deux formes typiques de cancers du sein: la forme lobulaire développée aux dépens de la partie terminale des canaux galactophores (la moins fréquente) et la forme canalaire, développée aux dépens du reste de la structure galactophorique (la plus commune).

Le carcinome médullaire est une variété particulière des carcinomes canaux, nécessitant pour sa définition, des critères histologiques stricts qui ont été étudiés en détail par RIDOLFI (1), nous définissons ainsi la forme typique, la forme atypique et par extension les cancers non médullaires :

**Le cancer médullaire typique requiert tous les critères suivants :**

1. Croissance syncytiale prédominante (>75%).
2. Marge tumorale complètement circonscrite en microscopie.
3. Absence de composante intracanaulaire.
4. Infiltrat mononucléé diffus du stroma, modéré à important
5. Anomalies nucléaires de grade 1 ou 2.
6. Absence du caractère microglandulaire.

**Le cancer médullaire atypique requiert 2 à 3 critères typiques ; dont la croissance syncytiale prédominante ; associées à l'un des critères atypiques suivants :**

1. Marges tumorales montrant une infiltration localisée ou prédominante.
2. Composante canalaire présente ou prédominante.
3. Infiltrat mononucléé du stroma faible ou négligeable.
4. Anomalies nucléaires de grade 3.
5. Présence de caractère microglandulaire.

**Cancer non médullaire :**

Croissance syncytiale < 75% et /ou présence d'au moins trois critères atypiques.

**II. EPIDEMIOLOGIE :**

**1. Fréquence :**

Le carcinome médullaire du sein est une entité histologique rare. Sa fréquence est très mal estimée, elle serait de moins de 5% de tous les cancers du sein (2, 3, 4, 5). (Tableau I)

Le carcinome médullaire du sein est fréquent chez les femmes de race noire (10, 11 12, 13, 14). Chez l'homme, ce type de cancer représente 0.7 % de la totalité des cancers du sein (15)

**Tableau I : Incidence du carcinome médullaire (CM) selon différentes études.**

<b>Auteur</b>	<b>Année</b>	<b>Nombre total</b>	<b>Pourcentage (%) de CM</b>
<b>VO (6)</b>	2007	1643	2.2
<b>SHUNG-HANG(7)</b>	1991	1750	2
<b>ROSEN (8)</b>	1982	1024	5.6
<b>BLOOM (9)</b>	1970	1411	7.42
<b>NOTRE ETUDE</b>	<b>2014</b>	<b>753</b>	<b>2.2</b>

Dans notre série, le carcinome médullaire représente 2.2 % de l'ensemble des cancers du sein ce qui est conforme aux données de la littérature.

## **2. Age :**

Le carcinome médullaire du sein peut survenir à tout âge, Mais il est habituellement observé chez les femmes relativement jeunes par rapport aux carcinomes infiltrants (1, 16, 17, 18, 73). (Tableau II)

**Tableau II : l'âge moyen de survenue du carcinome médullaire (CM) selon différentes études.**

<b>Auteur</b>	<b>Année</b>	<b>L'âge Moyen (ans)</b>
<b>NISHINO et al (73)</b>	<b>2005</b>	<b>47</b>
<b>KHOMSI et al (19)</b>	<b>2007</b>	<b>47.5</b>
<b>CHU IBN ROCHED (20)</b>	<b>2003</b>	<b>43.5</b>
<b>PARK et al(74)</b>	<b>2013</b>	<b>44</b>
<b>Notre série</b>	<b>2014</b>	<b>53</b>

Dans une étude comparative des caractéristiques du carcinome médullaire du sein et le carcinome canalaire fait au centre médical du cancer du sein au Corée (74), a objectivé une moyenne d'âge de 44 ans +/- 9 contre 48 ans +/-10 du carcinome canalaire infiltrant.

Selon KHOMSI et al. (19), l'âge moyen était de 47,5 ans avec des extrêmes allant de 27 à 84 ans, et selon une étude de Moore et Foote, 59 % des patientes étaient âgées de moins de 50 ans (4).

En effet, une autre étude réalisée au Centre d'Oncologie Ibn Rochd de Casablanca (20), à propos de 26 patientes admise au service entre 1990 et 2003, rapporte une moyenne d'âge de 43,5 ans et 83% des patientes étaient âgées de moins de 50 ans.

Dans notre série, l'âge moyen était de 53 ans avec des extrêmes allant de 30 ans à 58ans.

Ce phénomène s'explique probablement par un délai de plus en plus court entre le début des symptômes et la première consultation.

C'est le fruit de la sensibilisation des femmes à l'autopalpation et au dépistage radio-clinique, d'autant plus que le cancer médullaire du sein se présente le plus souvent comme une masse palpable

### **3. Antécédents Familiaux :**

La fréquence des antécédents familiaux de néoplasie mammaire des carcinomes médullaires diffère selon les études. Selon ROSEN et al. (8), les antécédents maternels néoplasiques sont plus fréquents que dans les autres types histologiques, alors que les antécédents chez les sœurs ne diffèrent pas. Cependant RIDOLFI a montré que l'association du carcinome médullaire du sein et une histoire familiale se voit dans 14 % des cas (1).

En effet, plusieurs études (22,23) ont rapporté une plus grande incidence des mutations des gènes BRCA 1 et 2 dans cette forme histologique par rapport au carcinome infiltrant.

Dans notre série, deux patientes présentaient des antécédents familiaux de cancer du sein, chez la sœur dans un cas et chez la tante maternelle dans l'autre cas.

## **III. ETUDE CLINIQUE ET PARACLINIQUE :**

### **1. ETUDE CLINIQUE :**

#### **1.1. Circonstances de découvertes :**

La majorité des auteurs rapportent que la tumeur est souvent découverte par la patiente elle-même, dans 80 à 90% des cas, devant l'apparition d'un nodule du sein (26, 27, 19), avec une mastodynie rapportée dans un cas (3%) selon KHOMSI (19).

Egalement dans notre série, toutes les femmes ont consulté suite à la perception d'un nodule, associée dans un cas à une mastodynie.

**1.2. Examen Clinique :**

Cliniquement, le carcinome médullaire du sein se présente généralement comme une masse unilatérale, souvent localisée dans les quadrants supérieurs, notamment dans le quadrant supéro-externe, arrondie, bien limitée, mobile évoquant une formation bénigne, de taille entre 10 à 90 mm (29, 1).

RIDOLFI et al. (1) précisent la topographie chez 192 cas de carcinome médullaire, le sein droit était touché dans 52% et le quadrant supéro-externe (QSE) dans 36% des cas.

Dans notre série, le sein droit était atteint dans 64% des cas et le QSE dans 47% des cas.

La survenue d'un carcinome médullaire du sein bilatéral est très rare (75), RIDOLFI (1) précise que l'incidence des formes bilatérales est plus importante chez les patientes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein.

Dans notre série, aucun cas de bilatéralité n'a été objectivé.

**2. EXAMEN PARACLINIQUE :**

**2.1. Imagerie :**

Du fait du jeune âge des patientes, les seins sont généralement denses rendant difficile l'interprétation des mammographies, d'où l'intérêt du couple échographie-mammographie.

Le couple échographie- mammographie s'impose en première intention comme pour toute découverte clinique d'un nodule mammaire.

Selon La classification Birads (Breast Imaging Reporting And Data System) de l'ACR le carcinome médullaire est classé le plus souvent en BI-RADS IV selon plusieurs études (76, 77, 78).

**a. Mammographie :**

La mammographie est un examen radiologique fondamental en pathologie tumorale mammaire. Du fait du contraste naturel qui existe entre les structures glandulaires et le tissu adipeux, l'exploration radiologique du sein est aisée. Se révèle régulièrement moins sensible, normal dans 90 % des cas chez la femme jeune dans la série de JOHNSTONE et al. (35).

En comparant deux groupes de femmes âgées de moins et de plus de 40 ans, FOXCROFT et al. (36) ont conclu que la mammographie était moins sensible, moins spécifique et peu fiable pour le diagnostic des tumeurs multifocales dans le groupe de femmes jeunes.

La mammographie a été moins sensible dans notre série pour les femmes âgées de moins de 40 ans. Ce fait, lié à une densité mammaire plus élevée, ce qui a été déjà signalé par d'autres études.

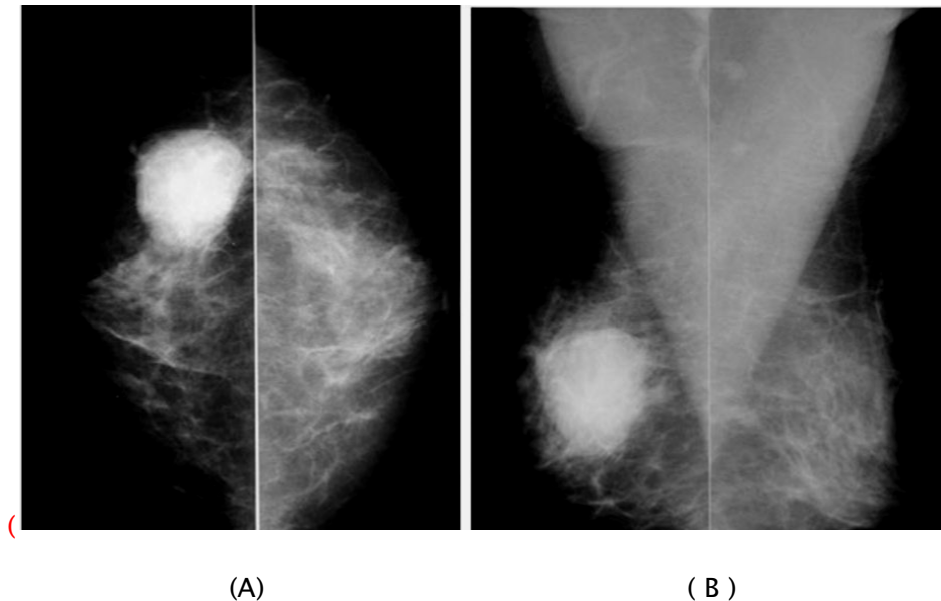
**a1. Caractères de l'opacité tumorale**

Le carcinome médullaire du sein est caractérisé par son aspect trompeur en mammographique, faussement bénin, évoquant notamment un adénofibrome ou une tumeur phyllode bénigne. Il se présente le plus souvent comme une opacité ronde, polylobée avec parfois des bords irréguliers (1, 5, 37).

Dans la majorité des cas, la taille clinique est égale à la taille radiologique. Ce taux élevé de concordance radio-clinique va contre la notion qu'un cancer du sein est classiquement plus gros cliniquement que ne le voudrait la mammographie. Cela s'explique par le caractère nodulaire bien circonscrit du cancer médullaire (2,38)

Dans notre série tous les cas de cancers médullaires se traduisaient en mammographie par une opacité nodulaire ronde ou ovale, de contours réguliers dans 59 % des cas, et mal limités dans 41% des cas

Les contours de l'opacité tumorale du cancer médullaire sont parfois partiellement masqués par la présence de l'infiltrat lymphoplasmocytaire (39, 40, 41). (Image1) Le défaut localisé qui en résulte constitue une zone effilochée (39,42). Cet aspect pourrait expliquer le pourcentage non négligeable des opacités floues et stellaires rencontrées dans les cancers médullaires.



**Image 1: Aspect mammographique d'un carcinome médullaire typique du sein (2) : (A) Incidence cranio-caudale ; (B) Incidence latérale : montrant une opacité de 3,5 cm, ronde, partiellement bien circonscrite, sans calcifications du QSE droit (2)**

**a2. Halo péri-tumoral :**

Le halo péri-tumoral a longtemps été considéré comme un signe de bénignité jusqu'à ce que Swann et al. (42) recensent 25 tumeurs malignes dans une série de 100 cas de cancers mammaires, chez lesquels un halo péri-tumoral était présent. Ce signe radiologique s'expliquerait selon cet auteur (42) par la déshydratation du tissu mammaire situé en périphérie de la tumeur ainsi que par le refoulement du tissu gras environnant.

Dans le carcinome médullaire ce signe a rarement été vu. Dans notre série, le halo péri-tumoral n'a été observé dans aucune image mammographique.

**a3. Rétraction et épaissement cutanés :**

La rétraction mamelonnaire et l'épaississement cutané sont des signes rarement rencontrés dans la littérature

**a4. Microcalcifications :**

Le carcinome médullaire se traduit habituellement par une masse sans calcifications.

Dans une série de 49 cas, RAPIN et al. (29) ne rapportent qu'un seul cas de carcinome médullaire atypique avec des microcalcifications. De même, LIBERMAN (37) rapporte aussi, dans sa série de 25 cas de carcinome médullaire, un cas de microcalcifications (Tableau III)

Dans notre série, aucun cas de microcalcifications n'a été rapporté.

**Tableau III : Pourcentage de microcalcifications selon les auteurs.**

Auteur	Année	Nombre de cas	Pourcentage (%) de microcalcifications
RAPIN (29)	1988	49	2
LIBERMAN (27)	1996	25	4
KHOMSI (19)	2007	33	0
MATHEUS (76)	2008	76	0
NOTRE SERIE	2014	17	0

**a5. Plurifocalité :**

La Plurifocalité du carcinome médullaire n'est pas significativement différente de celle des autres carcinomes mammaires. La série de RAPIN et al. (29), à propos de 49 cas de carcinome médullaire, comportait trois cas de multifocalité.

Dans notre série, aucun cas de multifocalité n'a été noté.

**a6. Bilatéralité**

Atteinte bilatérale du carcinome médullaire est très rare (75). Tandis que RIDOLFI (1) précise que l'incidence des formes bilatérales est plus importante chez les patientes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein.

Dans notre série, aucun cas de bilatéralité n'a été objectivé.

**a7. Conclusion mammographique :**

Le cancer médullaire du sein est plus souvent interprété à tort comme une tumeur bénigne.

L'étude suédoise d'Ikeda et al.(43), portant sur les faux négatifs en mammographie de cancer du sein, montre que le cancer médullaire fait partie de ceux qui sont le plus souvent non diagnostiqués comme lésions malignes.

**b. Echographie :**

L'échographie mammaire est plus sensible que la mammographie chez les femmes jeunes en période d'activité génitale selon plusieurs auteurs (44,45).

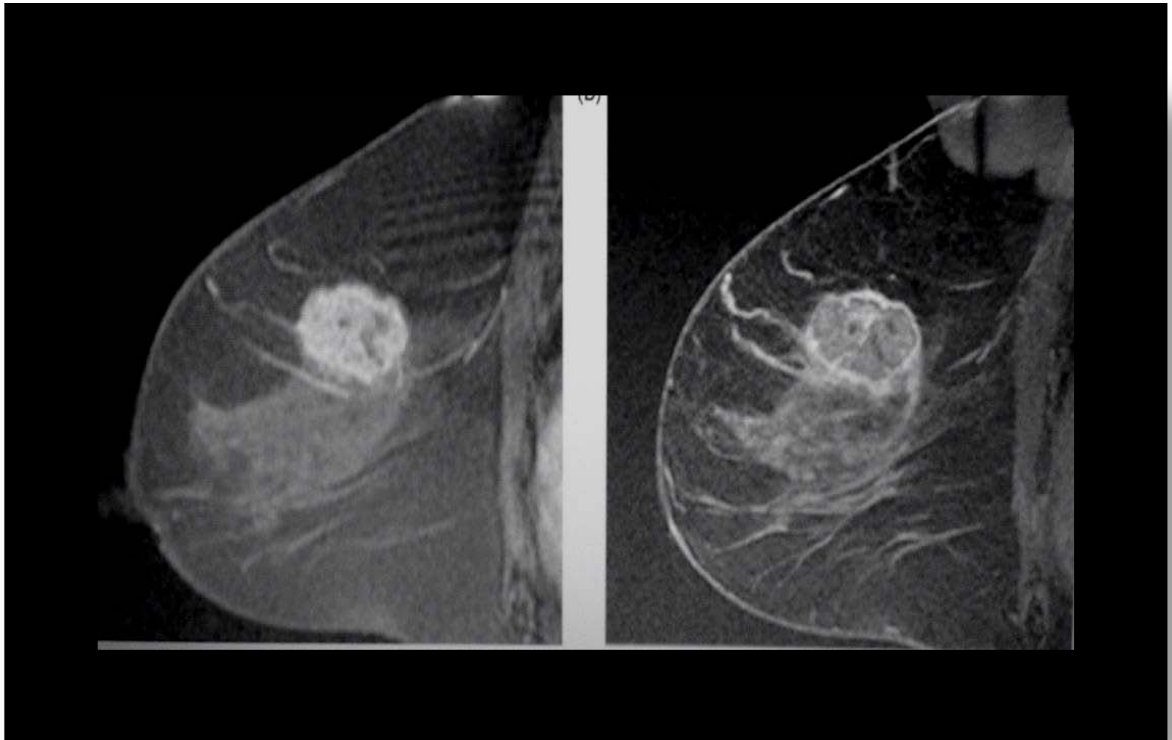
Le carcinome médullaire est décrit dans la littérature comme une formation solide hypoéchogène homogène dans 56% des cas, ovalaire ou ronde dans 81% des cas, bien circonscrite dans 31% des cas (45).

**c. Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) :**

Il existe actuellement une large controverse sur la place de l'IRM mammaire dans la prise en charge du cancer du sein. La première indication qui fût validée pour l'IRM était celle de la recherche d'une récurrence locale. Dans ce contexte, sa sensibilité et sa spécificité sont supérieures à 90 % (47). Puis l'IRM trouve sa place dans l'évaluation de l'extension locale du cancer du sein. Tous les travaux publiés ont conclu les meilleures performances diagnostiques en termes de taille lésionnelle, multicentricité, multifocalité, et bilatéralité (81).

L'IRM mammaire pré-thérapeutique n'est pas systématique (87, 82,83), son indication est limitée dans les cancers survenant chez des patientes avec d'importants facteurs de risque et avec des seins denses en mammographie en l'occurrence les femmes jeunes (49,50,51).

TOMINAGA (48) décrit le carcinome médullaire à l'IRM comme étant une formation lobulaire, homogène ou hétérogène, avec des contours réguliers, iso-intense en T1 et légèrement hypo-intense en T1 FAT SAT avec rehaussement périphérique tardif. (Figure2)



**Image2 : Aspect IRM mammaire d'un carcinome médullaire chez une femme de 50 ans (48).**

Dans notre série l'IRM mammaire a été réalisée chez une patiente de notre série qui a présenté une récurrence locale au cours de son évolution.

**d. Diagnostic différentiel en imagerie :**

Le diagnostic différentiel du carcinome médullaire du sein est celui de toute opacité nodulaire.

**d.1. Tumeurs bénignes :**

- Kyste :

Une opacité ronde est un kyste 3 fois sur 4, entre 40 et 60 ans. Souvent douloureux, le kyste survient en période prémenstruelle et disparaît parfois lors du cycle suivant, alors que son apparition peut être rapide en moins de 12 heures. L'échographie en fait facilement le diagnostic.

Howel t al. (180) rapportent 5 cas de forme kystique de cancer médullaire. Ces formes sont de diagnostic difficile en raison de l'âge jeune des patientes (toutes pré-ménopausées), de leur innocuité clinique et de l'abondante composante inflammatoire présente dans le prélèvement d'aspiration qui masque les cellules tumorales. De plus, contrairement au cancer papillaire, il n'existe pas de végétation tissulaire pariétale pouvant faire évoquer le diagnostic. L'échographie n'étant pas contributive, la forme kystique du cancer médullaire risque d'être interprétée comme un kyste inflammatoire. C'est la ponction aspiration qui a permis d'aboutir au diagnostic, les prélèvements se sont révélés positifs dans 2 cas et suspects dans 3 cas (180).

- Fibroadénome :

Une opacité ronde est un fibroadénome 2 fois sur 3 avant 40 ans. Rien, en dehors d'une croissance plus lente, ne permet de le différencier du carcinome médullaire sur le plan clinique.

Radiologiquement, il s'agit d'une opacité de contours plus réguliers, de densité homogène, évoluant vers la calcification grossière en coquille d'œuf. En échographie, sa forme ovale à grand axe horizontal serait un critère diagnostique (41).

- Autres tumeurs bénignes :

- ❖ Les hématomes, les abcès et les galactocèles peuvent être différenciés grâce au contexte clinique ainsi qu'à leur évolution au cours d'un traitement d'épreuve.
- ❖ Les tumeurs phyllodes seraient une forme intermédiaire entre le fibroadénome et le sarcome. Ce sont des tumeurs volumineuses, de consistance dure et de croissance rapide, pouvant survenir chez les femmes jeunes. Elles évoluent vers la récurrence. Le risque rare de

dégénérescence sarcomateuse ne doit pas être négligé .Ses aspects radiologique sont similaires a ceux du fibroadénome et son caractère malin ne peut être apprécié définitivement que par l'examen histologique de la pièce opératoire.

**d.2. Tumeurs malignes :**

Les opacités rondes sont des tumeurs malignes dans 10% des cas à tout âge et dans 65% des cas après 60 ans (79).

- Cancer papillaire intra-kystique :

Les caractères cliniques et radiologiques sont ceux d'un kyste. C'est l'âge de la patiente qui doit attirer l'attention puisqu'après 60 ans, les kystes bénins sont rares. L'échographie montre une image arrondie liquidienne renfermant des végétations et/ou des débris nécrotiques intra-kystiques. Sa coque mince permet de le distinguer des autres cancers nécrosés d'aspect kystique. L'aspect hémorragique du prélèvement, l'existence d'une masse résiduelle après la ponction et le caractère récidivant sont des signes évocateurs de malignité.(41)

- Cancer colloïde :

Les caractéristiques radio-échographiques sont celles d'un kyste, c'est la présence d'une hétérogénéité ainsi que l'âge avancé de la patiente qui font évoquer le diagnostic. Celui-ci ne peut être établi que grâce à la cytoponction (41).

- Cancer canalaire infiltrant d'aspect nodulaire :

C'est la plus fréquente des opacités rondes malignes. Elle intervient dans environ 10% des cas de cette forme histologique qui est la plus répandue (85% des cancers du sein).

Le diagnostic de malignité pourra être fait à la cytoponction. Il est souhaitable de le conforter par un diagnostic histologique car le cancer médullaire, du fait de ses particularités microscopiques, peut être pris à tort pour un cancer de forme commune très indifférencié de mauvais pronostic.

- Sarcome :

Son âge moyen de survenue (48 ans) est similaire à celui du cancer médullaire. C'est une tumeur ferme, volumineuse, de croissance rapide et infiltrant parfois les plans cutanés. Son aspect mammographique bénin comporte parfois des calcifications. C'est surtout l'échographie qui permet l'approche diagnostique en montrant une importance atténuante postérieure des échos.

- Lymphome :

Les signes inflammatoires, l'adhérence cutanée, la plurifocalité ainsi que les signes systématiques sont une aide précieuse au diagnostic. L'étude histologique nécessite de larges fragments biopsiques compte tenu de l'infiltrant lymphoïde du stroma présent dans le cancer médullaire. Dans leur série, Rapin et al. (32) n'ont pas pu trancher entre l'origine lymphomatose et carcinomateuse de cet infiltrant inflammatoire dans 4 cas.

- Métastases mammaires :

Les localisations secondaires d'autres cancers sont très rares. Les plus fréquentes sont les métastases de mélanomes malins, de cancers génitaux, d'hémopathies malignes et surtout de cancers mammaires controlatéraux.

#### **IV. B.MOYENS DE DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE :**

##### **1. Biopsie :**

Le diagnostic de malignité peut être affirmé sur un matériel biopsique. Sur coupes histologiques, il est possible d'affirmer le caractère infiltrant d'une tumeur et d'en préciser le grade histopronostique. Cependant ce dernier est sous-estimé dans 30% des cas par rapport à celui déterminé sur la totalité de la tumeur (52). Les différentes techniques de prélèvement sont :

##### **1.1. Microbiopsie :**

Les prélèvements sont réalisés avec des pistolets jetables ou réutilisables et des aiguilles de 12 à 18 G. Le calibre le plus utilisé est le 14 G. Pour une analyse complète, 2 à 6

prélèvements sont nécessaires. Les prélèvements sont réalisés sous anesthésie locale et sous guidage échographique ou stéréotaxique (52).

### **1.2. Macro-biopsie**

Les prélèvements sont réalisés par des systèmes coaxiaux assistés par le vide permettant de prélever sous anesthésie locale 5 à 15 carottes, parfois plus dont le diamètre est de 8 à 11 G.

Il existe deux types de matériel : le Mammotome® et le Mibb®. Ces dispositifs s'utilisent quasi exclusivement en guidage stéréotaxique sur des tables dédiées et à présent sous guidage échographiques. Leur fiabilité est jugée équivalente à celle de la biopsie chirurgicale (52)

### **1.3. Biopsie chirurgicale stéréotaxique :**

Le prélèvement est réalisé sous stéréotaxie en ambulatoire sous anesthésie locale. Il permet l'exérèse en monobloc de la lésion. Celui-ci est réalisé sur une table dédiée et utilise des canules de 5 à 20mm de diamètre. Les calibres les plus utilisées sont les 15 et 20mm.

Actuellement, 2 appareillages sont utilisés: le système Abbi® et le Site- Select®. Ces systèmes permettent d'enlever la lésion dans de très bonnes conditions de fiabilité, de confort et d'innocuité d'obtenir une pièce dans un état identique à celle de la biopsie chirurgicale pour l'analyse histologique (52).

### **1.4. Biopsie chirurgicale diagnostique**

Le prélèvement est réalisé au bloc opératoire sous anesthésie générale après un repérage radiologique ou échographique.

Compte tenu de l'augmentation du nombre de mammographies en rapport avec le dépistage de masse et le dépistage individuel, il est nécessaire d'adapter les procédures diagnostiques aux critères sémiologiques de malignité. C'est à partir de la classification de

BIRADS adaptée de la classification de l'ACR en fonction du degré de suspicion que doivent être discutées de façon pluridisciplinaire les indications respectives de chaque technique diagnostique.

Le consentement de la patiente doit être recueilli après informations.

## **2. Cytoponction échoguidée :**

C'est une technique dont la performance dépend du degré d'expertise de l'opérateur et du cytopathologiste. Cet examen simple rapide et bien toléré par la patiente fait ainsi apparaître une excellente sensibilité mais est limité par le risque de prélèvement insuffisant de matériel cellulaire .

Selon les données de la littérature le cancer médullaire est en effet le cancer du sein qui avec le cancer mucoïde à un très bon rendement diagnostique lors de la ponction à l'aiguille fine (90,86). ca s'explique par le caractère nodulaire circonscrit de la tumeur ainsi que par sa palpabilité

Il faut noter que la cytoponction ne permet pas de faire la différence entre le cancer non invasif et le cancer invasif. biopsie, cette technique doit toujours être complétée par une biopsie (103).

## **V. ANATOMIE PATHOLOGIQUE :**

### **1. Etude Morphologique :**

#### **1.1. Carcinome Médullaire Typique :**

Selon la définition de l'OMS(55), il s'agit de « carcinome bien limité constitué de cellules peu différenciés dans un stroma peu abondant, avec une intense infiltration lymphoïde. Les cellules tumorales sont grandes, avec des noyaux vésiculeux, de gros nucléoles et des limites cytoplasmiques imprécises. L'architecture habituelle est faite de plages et travées anastomotiques sans structure glanduliforme. Les limites de la tumeur doivent être histologiquement arrondies refoulant les tissus voisins sans les pénétrer ni s'y infiltrer ».

**a. Macroscopie :**

Le carcinome médullaire se présente le plus souvent sous forme d'une tumeur ronde, mobile, bien circonscrite, qui peut paraître parfois encapsulée, expansive, de couleur blanc grisâtre sur la tranche de section, pouvant comporter des zones d'hémorragie ou de nécrose. Son aspect simule un adénofibrome (53) (image3).



**Image 3 : Aspect macroscopique du carcinome médullaire du sein (85)**

Selon Khomsi et al. (49), la taille tumorale de la tumeur variait entre 0,7 et 8 cm avec une moyenne de 3,9 cm.

Alors qu'une autre étude faite au centre d'Oncologie Ibn Rochd (20), trouve une taille tumorale moyenne anatomique de 3,5 cm avec des extrêmes de 1-10 cm.

Dans notre série, la taille moyenne était de 4cm avec des extrêmes allant de 1,5 à 8cm. (Tableau IV)

**Tableau IV : Taille moyenne du carcinome médullaire selon différentes études**

<b>Auteur</b>	<b>Année</b>	<b>Taille moyenne (cm)</b>
<b>Khomsî (49)</b>	2007	3.9
<b>Centre de cancer de sein seoul (74)</b>	2013	2.25
<b>Centre d'oncologie ibn rochd (20)</b>	2009	3.5
<b>Notre étude</b>	2014	4

**b. Microscopie :**

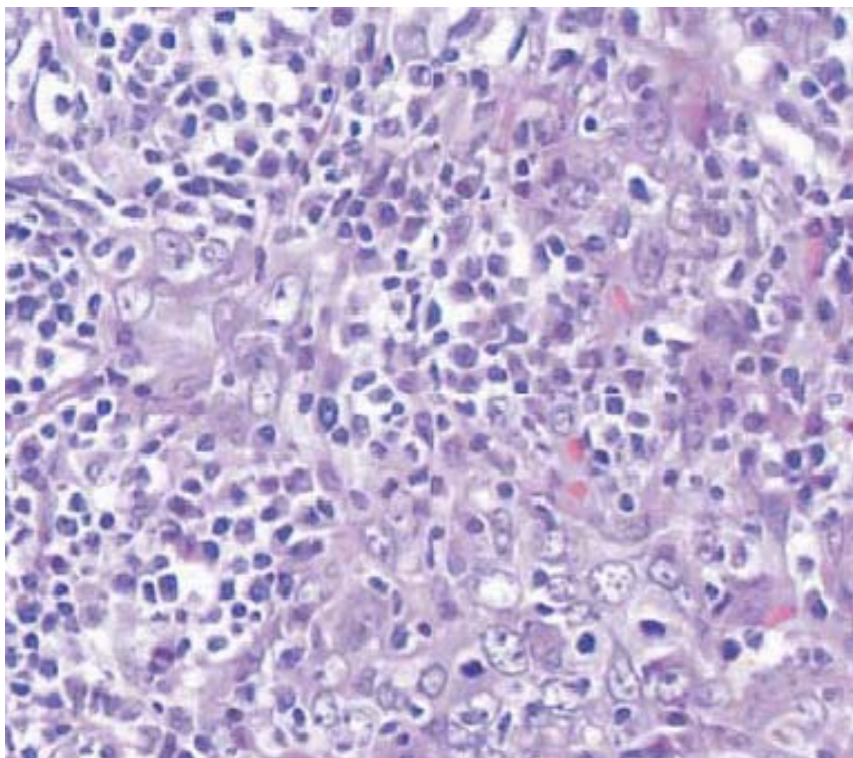
Le diagnostic histologique du carcinome médullaire impose des critères très stricts qui ont été initialement étudiés en détail par Ridolfi (1). Ces critères de RILDOLFI sont au nombre de cinq :

- Une architecture syncytiale dans plus de 75 % de la tumeur, ( c'est à dire composée de cellules agencées en travées anastomosées généralement épaisses de plus de 4 à 5 cellules)
- Des contours microscopiques nets, non infiltrants.
- Un infiltrat mononucléé diffus, de modéré à marqué.
- Des atypies nucléaires modérées ou marquées (gradées en 2 ou 3).
- L'absence de différenciation glandulaire.

On observe une prolifération tumorale d'aspect syncytial, avec anastomose de larges plages de cellules aux limites cytoplasmiques indistinctes. Cet agencement doit constituer 75% ou plus de la tumeur. L'anysocaryose est majeur, avec présence de cellules géantes malignes et mitoses atypiques. On observe fréquemment des phénomènes d'hémorragie et de nécrose directement liés à la traile tumorale (1). L'analyse de la pièce fraîche lors de la section, retrouve la présence de structures internes lobulées ou nodulaires.

Les aires périphériques des carcinomes médullaires sont le siège d'une intense réaction lymphoplasmocytaire qui s'étend bien au-delà du diamètre de la tumeur dans le tissu mammaire adjacent(1,5).La réaction lymphoplasmocytaire doit intéresser la périphérie mais aussi s'étendre de manière diffuse au sein de la tumeur.(60) Dans la majorité des cas, cette réaction est limitée au stroma fibro-vasculaire entre les zones syncytiales des cellules tumorales (1,5, 60). (Image 4)

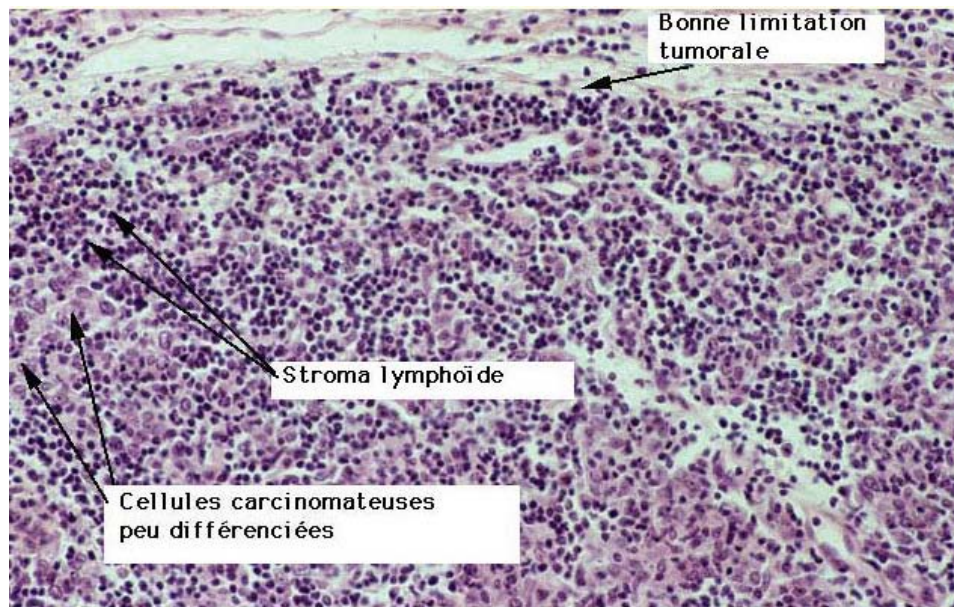
Les éléments syncytiaux occupent 75% des aires tumorales, et sont disposés en travées, nappes ou îlots dans lesquels des lignées de cellules sont bien distinctes. Cela peut parfois mimer un carcinome épidermoïde peu différencié (1, 3, 60). On note un grade nucléaire peu différencié et des mitoses élevées, les cellules contiennent des noyaux plésiomorphes avec épaisse chromatine et des nucléoles proéminents. Des noyaux pycnotiques dans les cellules dégénératives sont facilement retrouvés. Il n'y a pas de composante de carcinome intracanaux dans le carcinome médullaire typique. (60)



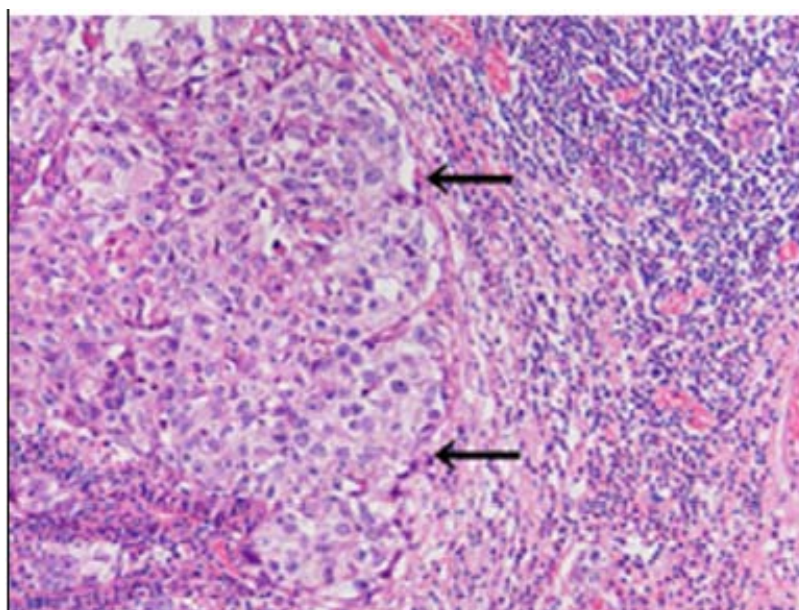
**Image4: Coupe montrant l'infiltration lymphocytaire intra tumorale et stromale du carcinome médullaire (grossissement ×200) (60).**

**1.2. Le carcinome médullaire atypique :**

Le carcinome médullaire atypique requiert une architecture syncytiale prédominante avec deux ou trois des critères suscités (1). (Image 3, 4)



**Figure 3** : Aspect histologique d'un carcinome médullaire atypique (x250) (48).



**Figure 4** : Photomicrographie de la zone marginale d'un **Carcinome médullaire (19)** : La tumeur est composée de cellules peu différenciées avec des noyaux pléomorphes, nucléoles proéminents avec une croissance syncytiale typique. La

tumeur est bien circonscrite par le tissu environnant comprimé avec infiltrat lymphocytaire important. La limite de la tumeur est représentée par les flèches (x100)

**Ce diagnostic ne doit plus être posé actuellement** et la classification OMS des carcinomes du sein de 2012 (57) ne reconnaît plus cette entité. Il est, en effet, préférable de réserver le diagnostic de carcinome médullaire aux carcinomes présentant tous les caractères cités ci-dessus et de classer les autres tumeurs comme des carcinomes infiltrants "de type non spécifique" (TNS) de haut grade, ex-carcinomes canaux infiltrants sans autre indication de la classification OMS de 2003 (58). Ce changement de terminologie, en cours de route, peut expliquer certaines discordances concernant l'épidémiologie et le pronostic des carcinomes médullaires.

### **1.3. Diagnostics différentiels :**

Il se pose essentiellement avec un carcinome canalaire infiltrant à stroma inflammatoire, mais l'architecture du carcinome canalaire infiltrant est trabéculaire et non syncytiale, et le stroma est plus abondant et fibreux. La distinction entre ces deux types de cancers est importante.

En effet, le pronostic des formes médullaires vraies est plus favorable et l'envahissement ganglionnaire axillaire est moins marqué.

## **2. Immunohistochimie (IHC):**

### **2.1. Récepteurs hormonaux et HER2 :**

A fin d'évaluer l'expression de HER2, RE et RP, Olga et al. (84) ont étudiés une série 15 femmes : 5 cas de carcinomes médullaires typiques, 5 cas de carcinomes lobulaires infiltrants et 5 cas de carcinomes canaux invasifs de haut grade admissent entre 2008 et 2010 Les résultats figurent dans le tableau suivant.

**Tableau V : Amplification / surexpression de HER2, des récepteurs aux œstrogènes (RE) et récepteur de la progestérone (RP) dans le carcinome médullaire typique, carcinome lobulaire infiltrant et le carcinome canalaire infiltrant de haut grade (84).**

Caractéristiques	IDC (n=5)	ILC (n=5)	MBC (n=5)
ER-positive	3	4	0
PR-positive	2	4	0
HER2-positive	3	2	0
Ki-67 expression (range)	13-68 %	8-29 %	n/a

Dans le même objectif une autre étude faite par, Xu et al. (61) ont étudiés une série de 9 cas de carcinome médullaire typique, 13 cas de carcinome médullaire atypique et 16 cas de carcinome canalaire invasif de haut grade admis entre 1992 et 2001 sélectionnés selon les critères stricts de Ridolfi (1) : La recherche par immunohistochimie des RE / RP était rarement positive dans le carcinome médullaire typique et atypique, et il n'y avait pas de différence significative d'expression des RH entre ces 2 lésions ( $p > .05$ ).

Cependant, le taux d'expression de RE / RP (31% / 44%) dans le carcinome canalaire invasif (CCI) de haut grade est plus élevé que dans le carcinome médullaire typique (CMT) ( $p = .05$ ) et atypique (CMA) ( $p = .01$ ) (tableau VI)

**Tableau VI : Ratio et pourcentage de cas de l'amplification /Surexpression de HER2, des récepteurs aux œstrogènes (RE) et récepteurs de la progestérone (RP) (61)**

Caractéristiques	CM typique*	CM atypique*	CC. invasif*
HER2 (FISH)	0 /9 (0)	6 /13 (46)	9 /16 (56)
HER (IHC)	0 /9 (0)	5 /13 (38)	9 /16 (56)
RE	1/9 (11)	0/13 (0)	5 /16 (31)
PR	1/9 (11)	1/13 (8)	7/16 (44)

\*Les données présentent le rapport des cas positif sur le nombre total des cas.

Ainsi pour Matkovic et al. (62), ont trouvé que les récepteurs ostrogéniques étaient négatifs chez 94% des cas de carcinomes médullaires, les récepteurs progestéroniques étaient négatifs dans 83% des cas. Le statut HER2 était négatif chez 71% des cas (tableau VI).

## **2.2. Marqueurs des cellules basales :**

Milde et al. (59) ont étudiés une série de 67 cas de carcinomes mammaires hospitalisés entre 1986 et 2004 dont 32 carcinomes médullaires typiques et 35 carcinomes canauxaux invasifs peu différenciés ayant des caractéristiques morphologiques médullaires (carcinome médullaire atypique). L'étude consistait à comparer les caractères immunohistochimiques des 2 types de carcinomes. Les auteurs ont utilisé 23 marqueurs parmi lesquels les récepteurs ostrogéniques RE, progestéroniques RP, HER2, bcl-2, ki-67, Ck 5/6, Ck 14, Ck 18 et EGFR.

Pour plusieurs marqueurs, aucune différence significative n'a été objectivée entre les 2 groupes (tableau VII) :

**Tableau VII : Immunohistochimie des carcinomes médullaires et des carcinomes médullaires atypiques (59).**

	Medullär (n=32)			Duktal-invasiv (n=35)			Unterschied [p]
	Negativ (%)	<10% (%)	Positiv (%)	Negativ (%)	<10% (%)	Positiv (%)	
ER	31 (96,9)	1 (3,1)	0 (0)	27 (77,1)	1 (2,9)	7 (20,0)	0,028
PR	31 (96,9)	1 (3,1)	0 (0)	32 (91,4)	1 (2,99)	2 (5,7)	0,390
Her-2/neu	31 (96,9)	–	1 (3,1)	31 (88,6)	–	4 (11,4)	0,207
Ck5/6	19 (61,3)	4 (12,9)	8 (25,8)	15 (42,9)	5 (14,3)	15 (42,9)	0,290
EGF-R	1 (3,2)	1 (3,2)	29 (93,5)	14 (41,2)	2 (5,9)	18 (52,9)	0,001
Ck18	13 (41,9)	6 (19,4)	12 (38,7)	11 (31,4)	1 (2,9)	23 (65,7)	0,031
Bcl-2	22 (68,8)	4 (12,5)	6 (18,8)	20 (57,1)	2 (5,7)	13 (37,1)	0,201
Ck14	29 (93,5)	–	2 (6,5)	33 (97,1)	–	1 (2,9)	0,465

- Plus de 90% des carcinomes médullaires présentaient des Her-2/neu, bcl-2, Ck 14 négatifs.
- L'EGFR était positif dans 93.5% des cas de carcinome médullaire typique.
- L'expression du Ki-67 ne montrait aucune différence entre le carcinome médullaire typique (44.61%) et atypique (42.79%).

Une étude rétrospective menée par Matkovic et al. (62) incluant 48 carcinomes médullaires dont 39 typiques et 9 atypiques admis entre 1999 et 2005 évalue l'expression de RE, RP, HER2 et les marqueurs des cellules basales et myoépithéliales (CK5/6, p63, EGFR). (Tableau VIII).

**Tableau VIII : Caractéristiques immunohistochimiques des tumeurs de l'étude de Matkovic *et al.* (62) :**

Caractéristiques	MBC (n = 39 ; 81%)	AMBC (n = 9 ; 19%)	TOTAL N = 48	P value
<b>RE</b>				
Negative	38 (97%)	7 (78%)	45 (94%)	0.0860
Positive	1 (3%)	2 (22%)	3 (6%)	
<b>RP</b>				
Negative	35 (90%)	5 (56%)	40 (83%)	0.0307
Positive	4 (10%)	4 (44%)	8 (17%)	
<b>HER2</b>				
Negative	28 (72%)	6 (67%)	34 (71%)	0.9190
Positive	11 (28%)	3 (33%)	14 (29%)	
<b>CK5/6</b>				
Negative	24 (61.5%)	4 (44%)	28 (58.3%)	0.5737
Positive	15 (38.5%)	5 (56%)	20 (41.7%)	
<b>P63</b>				
Negative	19 (48.7%)	5 (56%)	24 (50%)	1.0000
Positive	20 (51.3%)	4 (44%)	24 (50%)	
<b>EGFR</b>				
Negative	32 (82.1%)	8 (88.9%)	40 (83.3%)	0.8370
Positive	7 (17.9%)	1 (11.1%)	8 (16.7%)	

MBC : Carcinome médullaire ; AMBC : Carcinome médullaire atypique

Tous les paramètres analysés chez les 39 patients atteints de carcinome médullaire typique d'une part et les 9 patients atteints de carcinome médullaire atypique d'autre part sont comparables, à l'exception de l'expression de RP. La positivité des CK 5/6 était observée dans 41,7% des cas (20/48), p63 dans 50% des cas (24/48) et EGFR dans 16.7% des cas (8/48) et 14 sur 48 (29%) étaient HER2 positive.

En conclusion, la majorité des cas exprimait les marqueurs des cellules myoépithéliales et basales comme le suggèrent d'autres publications (64, 18, 63).

## VI. ONCOGENETIQUE :

L'association du carcinome médullaire du sein avec une histoire familiale de cancer du sein, serait due à la présence de certaines gènes de sensibilité chez les patientes avec un carcinome médullaire (14-17). En effet, plusieurs études (14-17) ont rapporté une plus grande incidence des mutations des gènes BRCA1 et 2 dans cette forme histologique par rapport aux autres formes de cancer du sein.

Cette dernière décennie, des rapports divers dans la littérature ont caractérisé les mutations BRCA1 associées aux tumeurs du sein et ont décrit des caractéristiques cliniques et pathologiques qui ressemblent aux caractéristiques précédemment documentés dans le cancer du sein médullaire typique (15-19). Ces caractéristiques incluent l'âge plus jeune au moment du diagnostic, les caractéristiques histologiques tumorales de haut grade, le pléomorphisme nucléaire et le taux hautement prolifératif (14-16, 18, 20). Les mutations BRCA1 ont aussi été directement corrélés avec la positivité de la p53 (21,22) et un taux bas ou négatif des récepteurs hormonaux (ER/PR) (22, 23, 24, 25). Malgré le fait que le cancer médullaire soit associé à des facteurs pronostiques péjoratifs, le pronostic reste très favorable pour ce type de cancer mammaire. (15, 16, 26-29).

Toutes ces données proposent, tenant compte du rôle des mutations BRCA dans la prédisposition génétique pour le cancer médullaire du sein, des informations de valeur sur l'étiologie et le caractère héréditaire de ce type de cancer.

## **VII. BILAN D'EXTENSION ET CLASSIFICATION**

### **1. BILAN D'EXTENSION :**

Le bilan d'extension est réalisé après la confirmation du diagnostic de carcinome infiltrant. Il dépend de la probabilité de métastases, de la fiabilité des examens complémentaires et des possibilités thérapeutiques dans un double souci de coût et d'efficacité (65).

Les recommandations internationales récentes du National Comprehensive Cancer Network (88) réaffirmées dans les recommandations françaises de l'INCA de 2012 pour la réalisation d'un bilan d'extension à la recherche de métastases asymptomatiques à distance tiennent compte uniquement de la stadification TNM (taille de la tumeur et statut ganglionnaire). Ces derniers guidelines ne préconisent pas pour l'instant de bilan d'évaluation pour les stades I ou II. Le bilan d'extension ne trouve sa place qu'à partir des stades IIIA et les examens réalisés ne sont pas standardisés.

Aussi selon d'autres référentiels (1, 66) pour les tumeurs opérables d'emblée, il n'y a pas d'indication du bilan d'extension avant la confirmation diagnostique, celui-ci ne sera décidé qu'après le geste chirurgical et la réévaluation pronostique. En revanche un bilan d'extension général est recommandé en cas d'indication de mastectomie pour tumeur palpable afin de ne pas pratiquer une mutilation inutile à une patiente qui serait métastatique (66, 67).

Dans les autres cas qui sont les tumeurs localement évoluées, les tumeurs inflammatoires et les tumeurs adhérentes à la paroi thoracique et/ou à la peau ou lorsque existent des adénopathies fixées, il est recommandé compte tenu du risque élevé de métastases dans ces cas de pratiquer un bilan d'extension comportant une scintigraphie osseuse, une radiographie pulmonaire, une échographie hépatique (et/ou vraisemblablement dans les futurs référentiels un examen tomodensitométrique thoraco-abdominal) ainsi qu'un bilan biologique (marqueurs, fonctions rénales et hépatiques).(67)

Il est admis que l'évolution ganglionnaire axillaire homolatérale fait partie de la maladie locorégionale. Ainsi, dans notre série, l'exploration du creux axillaire ne fait pas l'objectif d'investigations très poussées en dehors de la mammographie et surtout l'échographie qui explore le creux axillaire au même titre que l'exploration de la glande mammaire. Actuellement, l'échographie peut intervenir en amont du ganglion sentinelle pour poser les indications respectives de celui-ci et celle du curage ganglionnaire axillaire classique (68).

L'IRM est moins utilisée, car elle se relève peu sensible pour les ganglions de taille inférieure à 10 mm et pour les micrométastases (69). D'autres moyens permettent également d'apprécier le statut ganglionnaire : la technique du ganglion sentinelle, la tomographie par émission de positrons, et la mammo-scintigraphie. Ils ont une sensibilité satisfaisante mais restent peu utilisés dans ce contexte (88, 68).

Compte tenu de la rareté des métastases lors du diagnostic de carcinome médullaire, il n'y a aucune indication à pratiquer de façon systématique une échographie hépatique et un bilan osseux. De même la recherche de métastases pleuro-pulmonaires n'est pas justifiée de façon systématique, néanmoins la radiographie pulmonaire est souvent réalisée dans le cadre du bilan pré-anesthésique et sert d'examen de référence.

Dans notre étude, la radiographie pulmonaire et l'échographie abdominale étaient réalisées systématiquement chez toutes les patientes, les autres examens n'étaient demandés qu'en cas de signe d'appel. Ces bilans ont été négatifs chez toutes les patientes.

## **2. Classification Du Cancer Du Sein :**

Les différents cancers du sein ainsi que leur degré d'évolution locale et métastatique sont classifiés selon des stades bien définis, basés sur l'apparence des cellules. L'indice TNM résume les stades de la maladie. La lettre T fait référence à la taille de la tumeur primaire, la lettre N aux

adénopathies, c'est-à-dire aux anomalies des ganglions, et la lettre M à la présence ou non de métastases.

La classification TNM de l'UICC a pour but de classer chaque cas, lors du diagnostic initial selon une terminologie simple, reproductible par les cliniciens, et permettant de mieux comparer les résultats des différentes équipes.

Nous présentons la nouvelle classification TNM établie en 2010 (182). On distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique post-chirurgical noté "pTNM"

### **Tumeur Primaire T**

**Tx** : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

**T0** : la tumeur primitive n'est pas palpable

- Tis : carcinome *in situ*
- Tis (DCIS) : carcinome canalaire *in situ*
- Tis (CLIS) : carcinome lobulaire *in situ*
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
- NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est
- classée en fonction de la taille de la tumeur

**T1** : tumeur  $\leq$  2 cm dans sa plus grande dimension

**T1mic** : micro-invasion  $\leq$  1 mm dans sa plus grande dimension

- T1a : 1 mm < tumeur  $\leq$  5 mm dans sa plus grande dimension
- T1b : 5 mm < tumeur  $\leq$  1 cm dans sa plus grande dimension
- T1c : 1 cm < tumeur  $\leq$  2 cm dans sa plus grande dimension

**T2** : 2 cm < tumeur  $\leq$  5 cm dans sa plus grande dimension

**T3** : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

**T4** : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

- T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
- T4c : T4a + T4b
- T4d : cancer inflammatoire

#### **Ganglions lymphatiques régionaux (N)**

**Nx** : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

**N0** : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

- N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
- N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires  $\leq 0,2$  mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
- N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RTPCR: reverse transcriptase polymerase chain reaction)
- N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RTPCR)

**N1mi** : micrométastases  $> 0,2$  mm et  $\leq 2$  mm

**N1** : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
- N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

**N2** : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire.

- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au
- N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

**N3** : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

- N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
- N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

 **Métastases à distance (M)**

Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

M0 : absence de métastases à distance

M1 : présence de métastase(s) à distance

**Classification par stade UICC**

Stade	Equivalent
0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
IIA	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0
IIB	T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0
IIIB	T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
IIIC	Tous T N3 M0
IV	Tous T Tous N M1

Dans notre série le stade pT2N0M0 a été le plus fréquent dans 35% des cas.

**VIII. TRAITEMENT :**

Pour la majorité des auteurs, le traitement du carcinome médullaire du sein ne diffère pas de celui des autres cancers du sein reposant sur la chirurgie la plus conservatrice possible (72), la radiothérapie comme traitement locorégional et la chimiothérapie et l'hormonothérapie comme traitement systémique réservé aux formes associées à des facteurs pronostics péjoratifs (19, 72, 73).

## **1. But :**

- Contrôler la maladie locale et micro métastatique en assurant un bon résultat cosmétique pour les stades localisés.
- Freiner l'évolution de la maladie en améliorant la qualité de vie pour les stades évolués.

## **2. Moyens :**

### **2.1. Chirurgie :**

#### **a. Chirurgie de la glande mammaire :**

##### **a1. Traitement conservateur :**

Le traitement conservateur du cancer du sein a été proposé dans les années 1960—1970 en Europe (initialement en France et en Italie). Il correspond à l'exérèse complète de la tumeur entourée de marges de sécurité de tissu glandulaire sain. En fonction de l'importance du volume excisé, le geste initial est appelé : tumorectomie, tumorectomie élargie, quadrantectomie.

Classiquement, le traitement conservateur est proposé pour des tumeurs dont le diamètre est inférieur à trois centimètres. Cependant des études randomisées (96, 97, 98, 91) portant sur des lésions allant jusqu'à cinq centimètres ont montré que les taux de survie étaient identiques après traitement conservateur et mastectomie.

Par ailleurs, la difficulté est d'ordre technique : il est le plus souvent impossible d'obtenir un résultat esthétique satisfaisant après tumorectomie large pour des lésions de cette taille, sauf en cas de sein très volumineux. En effet, une tumorectomie de très gros volume entraîne un risque élevé de déformation mammaire (90, 99).

Une tumeur atteignant l'aréole, une tumeur bifocale de proximité ne sont plus des indications systématiques de mastectomie. (96,97)

Selon plusieurs études le taux l'indication du traitement conservateur dans le traitement chirurgical du carcinome médullaire varie d'une étude à l'autre entre 4% selon Cao et al. (92) à 65% dans la série de Park et al. (74) (tableau IX)

**Tableau IX : Le taux de la chirurgie conservatrice  
dans le traitement du carcinome médullaire selon les études**

Etude	Année	Nombre	Pourcentage (%)
Cao et al.(92)	2013	188	4
Huober et al. (93)	2012	174	22
Park et al. (74)	2013	9503	65
Khomsy et al. (19)	2007	33	39
Notre étude	2014	17	47

Les différents temps du traitement conservateur :

- **Incision cutané :**

Le chirurgien décide du type d'incision en fonction du volume et de la topographie de la lésion, mais aussi de la forme et du volume du sein afin de permettre une exérèse monobloc et un remodelage aisé. Une exérèse cutanée n'est nécessaire qu'en cas d'adhérence à la peau.

- **Exérèse glandulaire :**

L'exérèse en épaisseur va systématiquement de la superficie (la peau) à la profondeur jusqu'au fascia prépectoral. Le muscle en regard de la tumeur n'est réséqué qu'en cas de suspicion d'envahissement per-opératoire.

La pièce opératoire doit être systématiquement orientée par le chirurgien afin de différencier les berges antéropostérieures (superficielles et profondes) des berges latérales (100) .celles-ci doivent être repérées pour permettre une étude des marges.

Le consensus de saint Gallen 2013 et la NSABP définit comme marge saine l'absence de cellules tumorales sur les berges encrées. Une exérèse carcinologique nécessite des berges supérieures ou égales à 1 cm. Si la tumeur est rétro aréolaire, il faut faire une extemporané de la zone rétro aréolaire. En cas de berges inférieures ou égales à 5 mm, il faut faire l'exérèse de la plaque aréolo mamelonnaire (PAM) (90, 101).

En effet, si les berges sont envahies elles doivent faire l'objet d'une réintervention afin d'obtenir des limites saines car elles constituent le site idéal de la majorité des récurrences locales (98).

- **Remodelage glandulaire :**

Après exérèse, le défaut de la tumorectomie, quand il déforme le galbe du sein, doit être comblé par rapprochement des berges glandulaires. Ceci nécessite un décollement préalable de la glande afin de la mobiliser, mais peut nécessiter des modalités plus complexes selon la taille et la situation de l'exérèse. La peau est suturée par un surjet intradermique (98). Dans les tumorectomies peu importantes, on peut s'abstenir de tout remodelage glandulaire, mais il faut éviter le drainage de la loge de tumorectomie. Pour les tumeurs plus importantes, le capitonnage, voire le remodelage est souvent nécessaire afin de ne pas laisser de défaut car toute invagination sera majorée par la radiothérapie.

Dans notre série, la tumorectomie était réalisée chez 8 patientes (47%).

**a2. Mastectomie :**

Lorsque la tumeur est plus volumineuse, multifocale, ou bien si les qualités carcinologiques d'exérèse conservatrices ne sont pas remplies, les chirurgiens pratiquent l'ablation de la glande mammaire dans sa totalité, mais avec conservation des muscles pectoraux, ce qui favorisera une reconstruction mammaire ultérieure (98).

Selon les études, le taux de traitement radical (patey) dans le carcinome médullaire est rapporté dans le tableau suivant :

**Tableau X: Le pourcentage du traitement radical dans la chirurgie du sein selon les études**

Etude	Année	Nombre	Pourcentage (%)
Cao et al.(92)	2013	188	96
Huober et al. (93)	2012	174	78
Park et al. (74)	2013	9503	35
Khomsi et al. (19)	2007	33	61
<b>Notre étude</b>	<b>2014</b>	<b>17</b>	<b>53</b>

L'incision de la mastectomie dépend du diamètre aréolaire, de l'existence de cicatrices antérieures et de leur siège, ainsi que des antécédents d'irradiation pariétale. Pour procéder à l'exérèse de la tonalité de la glande mammaire, il faut que la dissection soit menée de la limite supérieure sous-claviculaire en haut jusqu'au sillon sous-mammaire en bas, et latéralement du bord antérieur du muscle grand dorsal à la ligne médiosternale (figure 22) (102)

Dans notre série, la mastectomie était réalisée chez 9 patientes (53%).

**b. Chirurgie du creux axillaire :**

Un curage ganglionnaire axillaire classique ou une biopsie du ganglion sentinelle doit compléter le geste chirurgical, puisque l'envahissement ganglionnaire est retrouvé dans 28 à 44% des cas (5, 51, 104).

**b.1. Curage ganglionnaire :**

L'ablation des ganglions axillaires homolatéraux et leur analyse sont systématiques en cas de cancer du sein infiltrant. C'est l'envahissement ganglionnaire qui est variable selon les études de 19% à 46%, avec une atteinte de moins de 4 ganglions (1, 4, 5). Cela permet l'exérèse de métastases ganglionnaires éventuelles afin d'améliorer le traitement local par l'exérèse complète de la maladie locorégionale.

REINFUSS (94) a analysé l'atteinte ganglionnaire axillaire, selon le type histologique dans une série de 184 cas de cancers du sein (tableau XI). Parmi les 52 cas de carcinome médullaire typique (CMT), l'atteinte ganglionnaire a été retrouvée dans 32,7% versus 57,7% des carcinomes médullaires atypiques (CMA) et 68,8% des carcinomes non médullaires (CNM). Il a également analysé le sous-groupe de malade ayant une atteinte de plus de 3 ganglions axillaires (N+>3), il a noté que 5,8% des carcinomes médullaires typiques, versus 16,6% des carcinomes médullaires atypiques et 39,6% des carcinomes non médullaires.

**Tableau XI : métastases ganglionnaires selon le type histologique (94).**

Type histologique	Nombre de cas	N+ axillaire (%)	N+> 3(%)
CMT	52	32	5.8
CMA	84	57.7	16.6
CNM	48	68.8	39.6

Par ailleurs, la présence de cellules tumorales dans ces ganglions modifie de façon importante le traitement ultérieur du fait de son caractère pronostique très important. En effet, le taux de survie de la patiente est inversement proportionnel au nombre de ganglions envahis (98).

Dans notre série, le curage axillaire homolatéral était réalisé chez toutes les patientes (100%) et un envahissement ganglionnaire était retrouvé dans 41% des cas.

**b.2. Technique du ganglion sentinelle :**

La technique du ganglion sentinelle consiste à rechercher, dans un but diagnostique, le (ou les) ganglion sentinelle qui constitue le premier relais ganglionnaire drainant la tumeur mammaire et donc le premier relais lymphatique potentiellement métastatique. Son intérêt est d'éviter un curage axillaire aux 70% des patientes dont l'aisselle est indemne.

Dans des mains expérimentées, le taux de détection du ganglion sentinelle est actuellement de 95 % (105, 106). Cette technique consiste à injecter un traceur lymphophile (isotope et ou colorant) au contact de la tumeur, sur le lit tumoral ou en périaréolaire. La diffusion du traceur dans les lymphatiques du sein permet l'identification du ganglion sentinelle.

L'analyse histologique de ces ganglions sentinelles, si elle est négative, est considérée comme suffisamment fiable pour ne pas réaliser un curage axillaire. Sa positivité impose un curage axillaire (98).

WEAVER (107) rapporte une sensibilité de 88 %, une spécificité de 100 %, une valeur prédictive positive de 100 % et une valeur prédictive négative de 95 %, améliorable. La biopsie du ganglion sentinelle semble une alternative fiable au curage axillaire dans la recherche d'une diffusion lymphatique métastatique.

La technique du ganglion sentinelle n'a été pratiquée chez aucune de nos patientes.

**c. Reconstruction mammaire**

La perte d'un sein altère gravement l'image corporelle de la femme, c'est pourquoi la reconstruction mammaire fait maintenant partie intégrante du traitement des séquelles du cancer du sein. L'objectif de la reconstruction mammaire immédiate ou différée est de recréer

une symétrie mammaire harmonieuse, de restaurer la peau si cela est nécessaire, la forme, le volume et la consistance proches d'un sein normal (108).

Lors de la reconstruction, il est préférable de respecter certains délais. Ces délais sont de trois mois après un traitement chirurgical seul, de trois à six mois après la fin de la chimiothérapie et d'un an après une radiothérapie thoracique, car l'amélioration cutanée se fait durant cette période (109, 110, 111).

Parfois, la reconstruction mammaire peut être immédiate : La chirurgie oncoplastique qui est un concept relativement nouveau, elle combine le traitement mammaire conservateur avec la chirurgie plastique pour un meilleur résultat esthétique. Elle permet une plus large excision de la tumeur et dans le même temps la préservation de la symétrie de la reconstruction immédiate. Elle a deux avantages oncologiques et psychologique (112), son indication dépend de la préférence de la patiente, de son stade cancéreux, et du besoin d'un traitement adjuvant par la suite (la radiothérapie par exemple) (113).

La reconstruction mammaire fait appel à deux grands groupes de techniques :

- Les implants mammaires seuls, associés à une expansion préalable ou combinés à un lambeau.
- Les techniques autologues par lambeau pédiculé (lambeau transverse du droit de l'abdomen (TRAM)) bi-pédiculé, lambeau myocutanéo- graisseux pédiculé du grand dorsal (114, 115), ou par lambeau libre (TRAM libre, lambeau perforant épigastrique inférieur profond (DIEP) et lambeau de muscle grand fessier principalement) (109, 110,111).

Une technique qui permet de préserver la peau d'origine lors de lamastectomie peut être bénéfique pour obtenir un meilleur résultat esthétique d'une part, et une grande sécurité carcinologique d'autre part (116).

CUNNICK et al. (116) ont montré à travers une étude rétrospective que le taux de récurrence locale après la technique de mastectomie avec préservation de la peau varie entre 0 et 7%, ce qui n'est pas significativement différent du taux de récurrence locale après mastectomie sans préservation de la peau ou après reconstruction mammaire différée.

Le choix du type de reconstruction mammaire dépend de la morphologie de la patiente, de l'âge, de l'existence de facteurs de risque de complications postopératoires (tabac, diabète, surpoids), des « co-morbidités », des indications thérapeutiques (radiothérapie mammaire, chimiothérapie) et enfin du choix de la patiente (95).

Dans notre étude, nous n'avons pas eu de cas de reconstruction mammaire.

La reconstruction mammaire peut se compliquer dans 4 à 5% des cas toutes complications confondues. Ces dernières peuvent survenir indépendamment d'une irradiation de la paroi thoracique :

Douleur, hématome, infection per/postopératoire, désunion de la cicatrice, capsulite rétractile, migration d'implant (95).

## **2.2. Radiothérapie :**

Elle détruit les cellules cancéreuses à l'aide de radiations à haute énergie. L'effet biologique des radiations ionisantes s'explique par la production de radicaux libres instables et chimiquement très réactifs qui induisent des coupures sur les brins d'ADN et donc à l'origine d'une mort cellulaire retardée. La radiosensibilité, différente entre tissu sain et tumeur, se traduit par la mort préférentielle des cellules tumorales (130).

Selon l'étude de Fourquet et Al. (120) le carcinome médullaire est considéré comme étant une tumeur radio-sensible par rapport aux autres types de cancers du sein.

FISHER et al. (131) ont montré que l'irradiation de la paroi après mastectomie ou du sein après tumorectomie, a fait baisser le risque de survenue de récurrence locale de 39% à 14%.

Plusieurs essais randomisés, regroupés dans la méta-analyse de l'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (132), ont démontré qu'elle améliorait non seulement le contrôle local mais aussi la survie, à la fois après traitement conservateur et après mastectomie chez les patientes avec atteinte ganglionnaire, avec une baisse significative du taux de mortalité par cancer du sein : 30.5 % avec radiothérapie adjuvante versus 35.9 % sans radiothérapie adjuvante.

La radiothérapie peut induire, plusieurs effets secondaires :

Radiodermite, lymphoedème, fibrose, plexite brachiale, cytotéatonecrose, ischémie cardiaque mais aussi des cancers après une période de latence de plusieurs années (133). Il s'agit le plus souvent de sarcomes radio-induits qui surviennent d'autant plus fréquemment que le taux de survie à long terme des patientes traitées pour cancer du sein est élevé.

Dans notre série la radiothérapie postopératoire était pratiquée chez 16 patientes (94 %).

**a. Radiothérapie externe**

Dans les cas à haut risque de récurrence locale, une surimpression localisée (ou boost) dans le lit tumoral serait envisagée, BARTELINK et al. (134) ont montré que l'addition de 16 Gy de radiation localisée sur le lit tumoral après traitement conservateur réduit significativement le risque de survenue de récurrence locale (taux à 5ans de 19.5 % sans « boost » sur lit tumoral versus 10.2 % avec un boost sur le lit tumoral) (134, 135).

L'European Organisation for Research and Treatment of Cancer(EORTC) a conduit un essai « Boost versus no boost trial » chez 5318 patientes atteintes de tumeur T1-2, N0-1, M0 traitées par chirurgie conservatrice (berges saines), curage axillaire et irradiation totale du sein de 50 Gy. Ces patientes ont été randomisées pour recevoir ou non une surimpression de 16 Gy. Seuls 2 % (107/5318) des patientes étaient âgées de plus de 70 ans.

Ainsi les recommandations nationales françaises préconisent une surimpression du lit tumoral de 16Gy est recommandée après une chirurgie conservatrice et irradiation mammaire de 50Gy (172).

Les volumes à irradier sont :

- Le sein entier et la paroi thoracique si traitement conservateur.
- La paroi thoracique et la cicatrice si mastectomie.
- Les aires ganglionnaire satellites : axillaire, sus-claviculaire et mammaire interne, si elles sont envahies.

L'irradiation externe est délivrée soit par le cobalt ou un accélérateur linéaire, une dose de 45 à 50 Gy étalée sur cinq à six semaines. Il sera généralement réalisé sans hospitalisation.

La radiothérapie postopératoire externe était réalisée chez toutes nos patientes, sauf une (94%).

**b. Curiethérapie interstitielle**

Elle consiste à la mise en place, dans le lit tumoral, de gaines vectrices qui vont recevoir ultérieurement des sources radioactives. La curiethérapie s'adresse au traitement des tumeurs de petit volume, aux contours précis et facilement accessibles, le radioélément le plus utilisé est l'Iridium192 (136).

La curiethérapie reste la meilleure technique d'irradiation pour délivrer une forte dose dans un petit volume surtout lorsque le contrôle local de tumeur est corrélé avec l'escalade de la dose.

Dans le cadre du cancer du sein, sous réserve que la curiethérapie soit réalisée conformément aux règles d'implantation communément admises, les résultats en termes de taux de contrôle local demeurent excellents (forte dose) avec des taux de complications comparables, voire meilleurs, que ceux obtenus après radiothérapie externe (petit volume) (173).

Une équipe espagnole, dans une série de 125 patientes pour lesquelles les tranches de section chirurgicale étaient atteintes, a rapporté un taux de contrôle locale de 91,1 % à dix ans en délivrant trois fractions de 4,4 Gy par curiethérapie de haut débit de dose (174).

Dans notre série, une seule patiente a bénéficié d'une curiethérapie.

### **2.3. Chimiothérapie :**

Depuis les premières publications de FISCHER en 1968 (117), puis de BONNADONNA en 1976 (118), la chimiothérapie adjuvante a progressivement conquis sa place dans le traitement du cancer du sein, les résultats plus au moins solides du début ont été confortés par la méta-analyse d'OXFORD en 1992 (119), qui a montré un gain sur la survie sans récurrences et la survie globale, bénéfiques améliorés par l'utilisation de produits plus efficaces comme les Anthracyclines et tout récemment par les Taxanes, qui sont devenus actuellement les deux familles de drogues majeures dans le traitement du cancer du sein.

Cependant dans le carcinome médullaire du sein, les indications de la chimiothérapie restent discutées, car selon certains auteurs (120), elle n'aurait pas d'influence sur la survie et le risque de récurrence.

Les objectifs de la chimiothérapie sont schématiquement de deux ordres :

- Eradiquer les micro-métastases et ainsi prévenir le risque de rechute.
- Réduire les tumeurs de grande taille grâce à la chimiothérapie néo-adjuvante et ainsi augmenter les possibilités d'un traitement conservateur.

Dans notre série la chimiothérapie était administrée chez 15 patientes (88%). sachant que 2 patientes avaient refusé tout traitement adjuvant.

#### **a. Les protocoles avec Anthracyclines :**

Des études ont comparé les protocoles avec Anthracyclines (Doxorubicine ou Epirubicine) avec des chimiothérapies de types CMF (Cyclophosphamide, Méthotrexate, 5-Fluorouracile)(121, 122) . Les résultats de ces études ont démontré un avantage des protocoles avec Anthracyclines du même ordre que celui de CMF par rapport à l'absence de traitement adjuvant (2005). Les protocoles comportant des Anthracyclines sont devenus les traitements de référence : AC

(Anthracycline-Cyclophosphamide), FEC (5-Fluorouracile -Epirubicine-Cyclophosphamide) ou FAC (5-Fluorouracile - Anthracycline -Cyclophosphamide) (123).

Si un effet dose n'a jamais pu être démontré avec la Doxorubicine (124) Des études menées dans le cancer du sein métastatique ont montré qu'une posologie d'Epirubicine supérieure ou égale à 90mg/m<sup>2</sup> donnait de meilleurs résultats qu'une posologie plus faible. D'autres études ont testé une dose plus forte d'Epirubicine (125), l'une comparait le CMF classique à une FEC 60 mg/m<sup>2</sup>/j, l'autre comparait FEC 50 à FEC 100, la seule différence entre les deux protocoles étant la posologie d'Epirubicine. Dans ces deux études également, l'avantage du FEC 100 est établi par rapport à une dose moindre et par rapport au protocole CMF (126), avec une toxicité à long terme, en particulier cardiaque, satisfaisante (127). A la suite des premières publications, le FEC 120 et le FEC 100 ont fait partie des protocoles de référence.

Il est maintenant admis que le traitement adjuvant doit comporter des Anthracyclines, soit Doxorubicine à la posologie de 60 mg/m<sup>2</sup>, soit Epirubicine à la posologie de 100mg/m<sup>2</sup>.

Dans notre série Le protocole était à base d'Anthracycline chez 11 patientes (73%).

- Le protocole FEC était administré chez 4 malades.
- Le protocole FAC était administré chez 7 malades.

**b. La chimiothérapie adjuvante moderne : Taxanes**

Plusieurs études ont essayé de démontrer l'intérêt de l'association de ces molécules (Docétaxel à 100mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines ou Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines. Tous les résultats vont dans le même sens, objectivant un bénéfice de l'adjonction de Taxanes à un protocole à base d'Anthracyclines (128,129).

Après la démonstration de l'efficacité des Taxanes dans le cancer du sein métastatique qui faisait de cette classe un traitement majeur à côté des Anthracyclines, il était logique de les inclure dans des protocoles d'étude en adjuvant (123)

Dans notre série la chimiothérapie de type Taxanes étaient administrés chez 4 patientes (27%). Chaque patiente a reçue 6 cures de chimiothérapie. L'intervalle entre les cures était en moyenne de 21 jours.

**2.4. Hormonothérapie :**

La recherche des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone doit être systématique lors de l'examen anatomopathologique de tous les cancers du sein invasifs. En cas de positivité de ces récepteurs, l'objectif des traitements antihormonaux est d'agir sur la maladie résiduelle micro-métastatique et réduire le risque de survenue de métastases

Dans notre série Six patientes (35%) ayant un statut positif des récepteurs hormonaux, à base de Tamoxifène prescrit la dose de 20 mg/j pendant une période de cinq ans.

Dans le cas particulier des patientes jeunes en activité génitale, deux types de traitements antihormonaux peuvent être proposés seuls ou combinés (137).

**a. Suppression ovarienne**

La suppression ovarienne peut être définitive (radiothérapie ou chirurgie) ou transitoire (agonistes de la LH-RH). Selon les recommandations de saint Gall 2013, elle n'est à ce jour pas indiquée systématiquement chez la femme en activité génitale. Elle reste une option possible surtout en association avec le Tamoxifène et est possiblement utilisée (agonistes de la LH-RH) en même temps que la chimiothérapie (138).

CUZICK et al. (139) ont trouvé que l'utilisation des agonistes de LH-RH chez les femmes période d'activité génitale atteintes de cancer du sein en association avec la chimiothérapie et/ou le Tamoxifène, réduit significativement le risque de récurrence de la maladie.

On notera également la possibilité de réaliser une castration chirurgicale dans le cas particulier des femmes en période d'activité génitale ayant un cancer associé à une forme familiale exposant à un risque de cancer de l'ovaire (mutations de BRCA1 ou BRCA2). Ces formes

sont beaucoup moins hormonosensibles mais la castration chirurgicale réalisée dans ce cas est avant tout un geste préventif sur le risque de cancer ovarien lié à la présence de ces mutations (140).

**b. Tamoxifène :**

En situation adjuvante, le Tamoxifène est depuis 25 ans la molécule de référence du traitement antihormonal avec un avantage significatif en termes de contrôle local et de survie globale(143,175), il s'agit d'un inhibiteur compétitif des œstrogènes au niveau des récepteurs ayant une affinité plus importante que les œstrogènes natifs. Chez les patientes en période d'activité génitale, le médicament est administré de manière quotidienne pour une période de cinq ans. Or les nouvelles recommandations saint Gall (87) objectivent une tendance claire à la prolongation du traitement.

Le Tamoxifène peut être associé à un traitement par agonistes de la LH-RH notamment en cas de mauvaise tolérance gynécologique et pelvienne du fait d'un effet œstrogène "like" du Tamoxifène au niveau utérin et ovarien (98,141, 142).

**c. Anti-Aromatases :**

Après la ménopause, les androgènes d'origine surrénalienne (androsténone et testostérone) sont convertis en œstrogènes par l'aromatase présente dans le foie, le muscle, le follicule pileux, le tissu adipeux et les cellules tumorales. Les anti-aromatases inhibent cette activité. Elles sont indiquées chez la femme ménopausée (41, 144, 74).

La prise d'hormonothérapie sur plusieurs années fait craindre des troubles gynécologiques et sexuels chez la femme en période d'activité génitale: stimulation de l'ovulation, bouffée de chaleur, métrorragies, troubles de la sexualité, anomalies endométriales, etc. (145).

Dans notre série 35% des patientes ayant des récepteurs hormonaux positifs ont reçu une hormonothérapie adjuvante Tamoxifène

**2.5. Les nouvelles thérapeutiques ciblées :**

Ces dernières années, des avancées importantes ont été réalisées dans le domaine de la recherche fondamentale et de transfert concernant les mécanismes impliqués dans le processus d'acquisition d'un phénotype cancéreux par une cellule normale du sein. Ces nouvelles acquisitions ont concerné la transduction du signal, le cycle cellulaire, l'apoptose, l'angiogénèse, la migration et l'invasion cellulaire.

Des nouvelles cibles thérapeutiques potentielles ont ainsi été identifiées et de nouvelles thérapeutiques ciblées se sont, de ce fait développées.

**a. Trastuzumab (Herceptin®) :**

C'est un anticorps monoclonal recombinant de type IgG1, dirigé contre le récepteur trans-membranaire HER-2 (146). Le Trastuzumab est un médicament différent des produits cytotoxiques de chimiothérapie car il se dirige spécifiquement vers une protéine cible, ce qui minimise les effets secondaires tout en augmentant son efficacité vis à vis la réduction de la taille tumorale (147). L'efficacité du Trastuzumab (Herceptin®) en situation adjuvante chez les patientes atteintes de cancer surexprimant HER-2 a été démontrée avec des résultats hautement significatifs quel que soit l'âge. L'impact de ce traitement dépend directement du niveau d'expression du récepteur.

Le trastuzumab est un traitement adjuvant essentiel du cancer du sein HER2+, dont l'apport sur la réduction de la mortalité par cancer du sein se confirme à long terme. Une prolongation de la durée du trastuzumab au-delà d'un an ne présente pas de bénéfice pour les patientes. Une durée inférieure à un an (6 mois) est moins efficace. Il réduit de 30 à 50 % le risque de rechute. (148, 149).

L'effet indésirable le plus inquiétant du Trastuzumab (Herceptin®) est la cardiotoxicité, pour cela, les patientes mises sous Herceptin® doivent être surveillées de près (risque de développer une insuffisance cardiaque) surtout si elles ont déjà reçu un traitement à base d'Anthracycline (150, 151).

Dans notre étude 12 % des patientes avec un statut HER2 positif avaient bénéficié du traitement par Trastuzumab.

**b. Ditosylate de lapatinib (Tykerb®) :**

Le Tykerb® (Ditosylate de lapatinib) est le premier agent thérapeutique, administrée par voie orale, qui inhibe la prolifération des cellules tumorales qui surexpriment HER2 chez les patientes qui n'ont pas répondu à un traitement antérieur ou chez qui la maladie a récidivé durant le traitement par Herceptin®. Tykerb® est administré en association avec Xeloda® (capécitabine), un autre agent orale. Cette association est indiquée chez les patientes atteintes de cancer du sein HER2+ de stade avancé, qui n'ont pas répondu aux traitements de première intention, comme les Taxanes, les Anthracyclines et Herceptin®(179).

La dose recommandée de Tykerb® est de 1 250 mg une fois par jour. Bien que l'on ne dispose pas encore de données suffisantes, les taux de survie ont tendance à être plus élevés avec cette association médicamenteuse (179).

Dans notre étude aucune femme n'a été mise sous Ditosylate de lapatinib.

### **3. Stratégie thérapeutique:**

La combinaison des différentes thérapeutiques est extrapolée des autres carcinomes mammaires. Le consensus de saint Gall ne réserve pas d'indication selon le type histologique.

**3.1. Chirurgie :**

La chirurgie est toujours indiquée (19, 73, 98, 120) :

- Pour les tumeurs <5cm : la chirurgie conservatrice
- Pour les tumeurs > ou égale à 5 cm, les tumeurs multiples, les mutations génétiques et une tumeur atteignant l'aréole : la chirurgie mutilante (mastectomie).

Dans tous les cas un curage ganglionnaire axillaire classique ou une biopsie du ganglion sentinelle doit accompagner le geste sur le sein. La reconstruction mammaire est réalisée lorsque la patiente le désire, et pour les stades précoces T1 et T2 lorsque la conservation ne peut pas être assurée à cause d'une multifocalité ou en cas de mutation génétique.

**3.2. La radiothérapie :**

La radiothérapie est administrée chez toutes les patientes diagnostiquées avec un carcinome médullaire du sein traitées par une chirurgie conservatrice du fait de l'important bénéfice qu'offre la radiothérapie en termes de contrôle local. Et en post-mastectomie en cas de (87) :

- N+ > 4
- N+ 1-3 avec facteurs pronostiques défavorables (non définis)
- Si N+ et pas de curage ganglionnaire :
- T3
- Marge profonde positive
- < 40 ans et N+1-3

La paroi thoracique n'est irradiée que s'il existe des facteurs prédictifs de récurrence (73).

**3.3. La chimiothérapie :**

La chimiothérapie est indiquée en cas de N+ et chez les patientes N- avec des facteurs de mauvais pronostic (récepteurs hormonaux négatifs, l'âge jeune, la taille tumorale > ou égale 3 cm (19, 72, 73).

Pour d'autres auteurs, étant donné le bon pronostic de ces tumeurs médullaires, la chimiothérapie ne serait indiquée qu'en cas d'envahissement ganglionnaire de 4 ganglions ou plus (5, 152).

#### **3.4. L'hormonothérapie :**

L'hormonothérapie est indiquée chez toutes les patientes qui ont des récepteurs hormonaux positifs ou inconnus, quels que soit le type et le taux de ces récepteurs, le statut ménopausique des patientes et leurs âges (153,154).

## **IX. PRONOSTIC :**

Le carcinome médullaire est connu par son meilleur pronostic par rapport aux autres types de carcinomes de grade SBR III (155).

Plusieurs hypothèses ont tenté de comprendre ce paradoxe associant les caractéristiques histo-cliniques péjoratives et le bon pronostic. La présence quasi-constante de l'infiltrat lymphoplasmocytaire dans le carcinome médullaire pourrait expliquer son bon pronostic. En effet, plusieurs auteurs ont rapporté une existence exagérée des lymphocytes T exprimant les CD3, CD8 et granzyme B (156) ainsi que celle des cellules plasmiques inflammatoires suggérant l'intervention précoce d'une réponse immunitaire à la fois cellulaire et humorale. (157). Une autre explication pourrait venir du rôle extensif du processus apoptotique, les molécules adhésives. Les complexes cyclines-inhibiteurs et l'activation du stroma dans la freination du développement local et métastatique du carcinome médullaire (158).

## **1. Survie globale :**

Le carcinome médullaire se caractérise par un taux de survie meilleur que les autres carcinomes mammaires, ceci est démontré dans la plupart des études, (Tableau XII) et plus spécifiquement pour la forme typique (1, 5).

Selon Martinez et al (176). Les patientes suivies pour un carcinome médullaire, le taux de survie à 10 ans par rapport au carcinome canalaire invasif allant jusqu'à 84 %. En effet, Khomsy et al. (19) ont trouvé une survie globale à trois ans de 95 % qui passe à 85 % à cinq ans.

Dans la série de Rapin (5), le taux de survie sans rechute à 10 ans était de 92% pour les carcinomes médullaires typiques et de 55% pour les formes non médullaires et atypiques.

Alors que Jensen et Al (159), rapportent une survie à 10 ans de 75 % en cas de carcinome médullaire typique et 43% en cas de carcinome médullaire atypique et les carcinomes non médullaires.

**Tableau XII: Comparaison de la survie à 10 ans des carcinomes médullaire typique (CMT), atypique (CMA) et non médullaire(CNM) selon les auteurs.**

<b>AUTEURS</b>	<b>CMT(%)</b>	<b>CMA(%)</b>	<b>CNM(%)</b>
<b>RAPIN(5)</b>	92	55	50
<b>JENSEN (159)</b>	75	43	43
<b>RIDOLFI (1)</b>	92	74	63

Dans notre série, 12 patientes (70%) (4 personnes présentaient un carcinome médullaire typique et 8 patientes avec un carcinome médullaire atypique) étaient régulièrement suivies après la fin du traitement adjuvant, avec un taux de contrôle local à 100 %. Le recul médian était de 25 mois avec des extrêmes allant de 5 à 120 mois

## **2. Récidive :**

Dans la série de 33 patientes de Khomsi (19), deux patientes ont développé une récurrence, et parmi les 46 cas de Vu-Nishino (73), il y a eu huit cas de récurrences. Or, pour Cao et al (92) aucun cas de récurrence/ métastase n'a été objectivé avant 49,6 mois. (Tableau XIII)

**Tableau XIII : Pourcentage de récurrence dans le carcinome médullaire selon plusieurs études**

<b>Auteurs</b>	<b>Année</b>	<b>Nombre de cas (N)</b>	<b>Pourcentage de récurrence (%)</b>
<b>Khomsi et al. (19)</b>	<b>2007</b>	<b>33</b>	<b>18</b>
<b>Vu-Nishino et al. (73)</b>	<b>2005</b>	<b>46</b>	<b>17</b>
<b>Coa et al (92)</b>	<b>2013</b>	<b>188</b>	<b>0</b>
<b>Notre série</b>	<b>2014</b>	<b>17</b>	<b>1</b>

Dans notre série une seule patiente avait développé une récurrence locale après un intervalle libre de 9 mois.

## **3. Métastases :**

Selon les données de la littérature, l'apparition de métastases à distance est plus fréquente pour le carcinome médullaire « atypique ». Elle survient, en moyenne, au bout de 20 mois. Après cinq ans d'évolution, elle devient très rare. Les sites métastatiques sont identiques au reste des carcinomes mammaires, dominés par l'os, le poumon, le foie et le cerveau (20). Cependant Reinfuss et al.(94) ont constaté des métastases à distance concernant le poumon (4 cas), le foie (3 cas) et l'os (1 cas) dans une série de 52 cas de carcinomes médullaires, toutes les patientes métastatiques sont décédées.

Or L'étude de Khomsi (19) n'a noté que 2 cas de métastases au cours de l'évolution du carcinome médullaire typique chez 33 patientes. (Tableau XIV)

**Tableau XIV : Pourcentage des métastases à distance retrouvé dans le carcinome médullaire selon plusieurs études**

AUTEURS	Année	Nombre de cas (N)	Pourcentage de Métastases (%)
Khomsi et al. (19)	2007	33	18
Jouhadi et al.(20)	2009	26	11
Reinfuss et al (94)	1995	52	15
Notre série	2014	17	0

Dans notre étude Aucune métastase à distance n'était détectée.

#### **4. Facteurs pronostiques :**

##### **4.1. Facteurs pronostique spécifiques:**

Marginean al. (160), ont noté que les cancers du sein présentant des caractéristiques morphologiques "médullaires" (réaction inflammatoire importante et structure syncytiale) ont un meilleur pronostic.

Les facteurs pronostiques du carcinome médullaire du sein ont été discutés par Pederson et al. (54) dans une étude des caractéristiques

histopathologiques de 131cas de cancers de seins ayant des critères de carcinome médullaire du sein en comparaison avec un groupe de carcinomes non médullaire et un troisième groupe de carcinomes canaux infiltrants de grade II et III comme groupe témoin. Il s'agit de :

**a. La circonscription histologique de la tumeur :**

La majorité des carcinomes médullaires sont bien circonscrits, une infiltration monofocale ou multifocale était observée chez 30% des cas.

**b. Pléomorphisme nucléaire :**

Selon plusieurs études, 83% des carcinomes médullaires présentaient un pléomorphisme nucléaire marqué contre 67% des carcinomes non médullaires (76).

**c. Infiltrat mononuclé du stroma :**

Le carcinome médullaire est caractérisé par une infiltration inflammatoire mononucléée du stroma, modérée à importante, tandis que l'infiltration dans le carcinome non médullaire était rare à modérée.

Ces trois caractéristiques figurent d'ailleurs parmi les critères diagnostiques du carcinome médullaire typique définis par Ridolfi en 1977(1).

**4.2. Facteurs pronostiques généraux :**

A côté des facteurs pronostiques spécifiques, faisant partie de la définition même du carcinome médullaire typique, Pederson (54) a étudié d'autres facteurs de risque à caractères généraux :

**a. Envahissement ganglionnaire axillaire :**

La détermination de l'envahissement ganglionnaire est un élément pronostique essentiel. Plus le nombre de ganglion atteint augmente plus le risque de récurrence est élevé (7, 178).

Selon Khomsi (19), le nombre moyen de ganglions prélevés était de 16 avec des extrêmes allant de 7 à 31. L'envahissement ganglionnaire avait été retrouvé chez 7 patientes sur 33, avec une moyenne de deux ganglions envahis et des extrêmes allant de un à trois. Selon une autre étude (20), le nombre moyen de ganglions prélevés lors du curage était de 10 ganglions. Le curage a comporté 10 ganglions ou plus (curage suffisant) dans 15 cas sur 26, soit 58%, alors

que chez le reste des patientes le curage a été considéré insuffisant (< 10 ganglions). L'analyse histologique a permis de noter un envahissement ganglionnaire chez 7 patientes.

Dans notre série, le nombre moyen des ganglions prélevés était de dix ganglions avec des extrêmes allant de 5 à 25. Dans 4 cas, 1 seul ganglion était envahi et dans un cas, 5 ganglions étaient envahis.

**b. Taille tumorale :**

La taille tumorale, dans le carcinome médullaire comme dans les autres types histologiques, est un facteur important dans la survenue de métastases et de rechutes (54), elle est en corrélation directe avec la survie (178), surtout pour les tumeurs sans envahissement ganglionnaire.

Sans traitement, et si les ganglions ne sont pas atteints, les chances de survie à 10 ans sont de 75% pour une taille inférieure à 2 centimètres, 67 % pour une tumeur de 2 à 3 centimètres, 46% pour une tumeur de 4 à 5 centimètres et de 41 % pour une tumeur faisant plus de 6 centimètres (4).

**c. Grade histologique :**

Le facteur histo-pronostique de Scraff Bloom et Richardson (SBR) modifié par ELSTON et ELLIS (18) est composé de trois éléments : le nombre des mitoses, l'architecture de la tumeur (degré de différenciation) et l'anisonucléose (forme et taille du noyau) (Tableau XI). Il existe une différence pronostique nette entre les grades I d'une part et II et III d'autre part, le gain de survie à dix ans est d'environ 10 à 15% pour les grades I (178).

Cependant, le groupe des carcinomes médullaires (dont la plupart sont de grade III) a une meilleure survie, avec une différence fortement significative comparée avec celles des cancers non médullaires. Elle est également meilleure par rapport à celle des carcinomes canaux infiltrants de grade I et II (54). Donc, en définitive, le grade SBR perd de sa puissance en termes de pronostic lorsqu'il s'agit de carcinome médullaire.

**d. Invasion de la peau et du plan profond :**

Selon Pederson (54), le groupe des carcinomes médullaires présentait une fréquence significativement inférieure d'invasion de la peau ou de l'aponévrose profonde comparé aux autres groupes. Cette invasion n'avait pas d'impact sur la survie dans le carcinome médullaire alors qu'elle était d'importance pronostique significative dans les autres groupes.

**e. Statut ménopausique :**

Pederson et al. (54) rapportent un nombre plus important de patientes pré-ménopausique dans le groupe des carcinomes médullaires par rapport au groupe témoin, et les patientes en pré-ménopause avaient une meilleure survie globale significative dans les deux groupes.

En plus Maier et al. (161) rapportent une meilleure survie pour les patientes pré-ménopausées ayant carcinome médullaire du sein par rapport aux patientes ménopausées.

**f. Récepteurs hormonaux :**

Les récepteurs hormonaux sont un facteur pronostique très important : l'étude du NSABP (162) et celle de McGuire (163) ont retrouvé une différence de survie d'environ 10% en faveur des cas où les récepteurs aux œstrogènes sont positifs. C'est un facteur de choix thérapeutique important, les patientes ayant des récepteurs hormonaux négatifs ont une chimio-sensibilité plus importante et il existe une diminution significative de la mortalité après chimiothérapie adjuvante (194).

L'état des récepteurs hormonaux est donc à la fois un facteur pronostique et un élément prédictif de la réponse thérapeutique. Le carcinome médullaire présente une basse fréquence de récepteurs hormonaux (165), ce qui s'oppose paradoxalement à son bon pronostic.

**g. Statut HER2 :**

Les travaux étudiant l'association entre l'amplification ou la surexpression de l'HER2 et les facteurs pronostiques traditionnels ont donné des résultats hétérogènes (167).

La plupart des études ont montré le rôle pronostique de l'HER2 (168, 169). Dans une étude réalisée par Offersen et al. (170), on a noté que la surexpression de l'Her2 est corrélée à un mauvais pronostic chez toutes les patientes et aussi dans les 2 sous-groupes avec et sans métastases ganglionnaires. D'autres auteurs rapportent que la surexpression de l'HER2 n'est pas significativement associée au pronostic (171).

Tandis que plusieurs études ont trouvé que le carcinome médullaire est caractérisé par une sous-expression du récepteur HER2 (59, 61).



**CONCLUSION**

Le carcinome médullaire est une entité histologique particulière. Qui se distingue par ses propres caractéristiques épidémiologiques, cliniques, radiologiques et anatomo-pathologiques souvent agressives contrastant avec son évolution favorable. Ceci était apporté par plusieurs études démontrant l'avantage du carcinome médullaire en termes de survie sans progression et de survie globale.

Sur le plan épidémiologique le carcinome médullaire représente moins de 5 % des tumeurs mammaires.

Le diagnostic clinique et para clinique du carcinome médullaire, est souvent difficile d'autant plus qu'il est fréquemment évocateur de bénignité d'où l'intérêt d'explorer tout nodule bénin.

Sur le plan anatomo-pathologique le carcinome médullaire est défini par des critères morphologiques stricts, plusieurs hypothèses ont tenté de comprendre le paradoxe associant les caractéristiques histo-cliniques péjoratives (jeune âge et haut grade) et le bon pronostic, la présence quasi-constante de l'infiltrat lymphoplasmocytaire pourrait expliquer son bon pronostic.

Sa prise en charge thérapeutique doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire associant chirurgiens, le radiologue, l'anatomopathologiste, l'onco-radiothérapeute, et psychologue.

Le traitement du carcinome médullaire est claqué sur celui des autres cancers du sein avec une considération particulière notamment chez la femme jeune.

Le carcinome médullaire du sein est un sous groupe favorable du cancer mammaire, qui continue à gagner de plus en plus d'intérêt, afin de comprendre ce paradoxe associant les caractéristiques histo-cliniques péjoratives et le bon pronostic.



***RESUMES***

## **Résumé**

Le carcinome médullaire du sein, est une forme histologique à stroma inflammatoire nécessitant pour sa définition des critères histologiques stricts (RIDOLFI 1977). Il représente moins de 5% des tumeurs mammaires. Le but de ce travail est d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, évolutif et des résultats thérapeutiques, à travers une étude rétrospective portant sur le carcinome médullaire du sein confirmé histologiquement et pris en charge au service d'oncologie CHU Marrakech durant une période de 5 ans, allant de 2007 à 2012. 17 cas de carcinome médullaire ont été colligés soit 2.2% des cancers mammaires traités durant la même période. La moyenne d'âge était de 47 ans (30-58ans). La taille tumorale moyenne était de 4 cm avec une atteinte ganglionnaire axillaire dans 6 cas (35%). Le siège fréquent était le quadrant supéro-externe chez 47% des cas. 30% des cas présentaient un carcinome médullaire typique. Les récepteurs hormonaux ostrogéniques et progésteroniques étaient négatifs dans 9 cas (52%) et HER négatif chez 5 patientes (47%). Tous les carcinomes typiques étaient « triple négatif ». Une chirurgie conservatrice était réalisée chez 47% des cas, alors qu'une mastectomie totale avec curage ganglionnaire concernait les 53% des patientes restantes. La chimiothérapie était administrée chez 88% des patientes. La radiothérapie postopératoire était pratiquée chez dans 94% des cas. 35% des cas avaient reçus une hormonothérapie adjuvante, deux malades avaient bénéficié d'une thérapie ciblée. Avec un recul médian de 25mois, un cas de récurrence était rapporté, aucun cas de métastase ni de décès n'était noté. Cette étude confirme l'évolution favorable du cancer médullaire du sein malgré des facteurs de mauvais pronostiques souvent retrouvés dans ces tumeurs rares.

**Mot clés** carcinome médullaire du sein- carcinome médullaire typique du sein-évolution favorable.

## **Summary**

Breast Medullary carcinoma, is a histologic form with inflammatory stroma requiring strict histological criteria for its definition (RIDOLFI 1977). It represents less than 5% of breast tumors. The aim of this work is to analyze the epidemiological, clinical, evolutive characteristics and therapeutic results, through a retrospective study of medullary breast carcinoma histologically confirmed and treated in the oncology department of the university hospital of Marrakech city during a period of five years, from 2007 to 2012. 17 cases of medullary carcinoma were collected as 2.2 % of breast cancers treated during the same period. The average age was 47 years (30–58 years). The average tumor size was 4 cm with axillary lymph nodes in 6 cases (35%). The common site was the upper outer quadrant in 47 % of cases. 30% of cases showed a typical medullary carcinoma. And estrogenic or progesterone hormone receptors were negative in 9 cases (52%) and HER negative in 5 patients (47%). All typical carcinomas were "triple negative". Conservative surgery was performed in 47% of cases, while a total mastectomy with lumpectomy involved 53% of the remaining patients. Chemotherapy was administered in 88% of patients. Postoperative radiotherapy was performed in 94% of cases. 35 % of patients had received adjuvant hormonal therapy, two patients had received targeted therapy. With a median follow of 25 months, only one case of recurrence was reported, no cases of metastasis or death was noted. This study confirms the favorable evolution of the medullary breast cancer despite poor prognostic factors often found in these rare tumors.

**Key words** Breast Medullary carcinoma– typical breast Medullary carcinoma–favorable outcomes.

## ملخص

سرطان الثدي اللبي نوع نسيجي بسدى النهائي يتطلب معايير صارمة لتعريفه (ريدولفي 1977) يمثل هذا النوع من سرطانات الثدي ما يقل عن 5% .الهدف من هذه الدراسة تحليل المؤشرات السريرية, الوبائية, التطورية و العلاجية أيضا, من خلال استعراض تجربة مركزنا. عملنا هو دراسة استعدادية لسرطان الثدي اللبي المعالج بمركز الأونكولوجية المستشفى الجامعي بمراكش خلال فترة تقدر ب 5 سنوات ممتدة من 2007 الى 2012 بصدد 17 حالة تمثل 2.2% من مجموع سرطانات الثدي. متوسط سن المريضات بلغ 47 سنة. و كان متوسط حجم الورم 4 سم مع اصابة العقد اللمفاوية في 6 حالات ما يعادل 35%. يتمركز الورم في الربع العلوي الخارجي بنسبة 47% من الحالات و يشكل سرطان اللبي النموذجي 30% من الحالات. المستقبلات الهرمونية كانت سلبية في 9 حالات (52%) ومستقبلات عامل النمو الجلدي الانساني كانت سلبية في 5 حالات (47%) بينما كانت جميع السرطانات اللبي النموذجية "ثلاثية السلبية". تم إجراء الجراحة المحافظة على 47% من الحالات. في حين تم استئصال الثدي كليا مع العقد اللمفاوية الإبطية عند 53% من الحالات المتبقية. استفادت 88% من المريضات من العلاج الكيماوي. 94% من الحالات خضعن للعلاج الاشعاعي. كذلك 35% من المريضات تلقين العلاج الهرموني مساعد في حين اثنتين منهن تلقين العلاج المستهدف. كان معدل المتابعة المتوسط يعادل 25 شهرا. خلال تطور المرض لوحظ انعكاسات موضعية عند مريضة واحدة بدون حالات وفاة. تؤكد هذه الدراسة ان سرطان الثدي اللبي يحتفظ بمآل إيجابي متباين مع مؤشرات نسيجية سيئة.

الكلمات الأساسية سرطان الثدي اللبي- سرطان الثدي اللبي النموذجي-نتائج إيجابية



*ANNEXE*



---

---

**Le profil épidémiologique, thérapeutique et évolutif du carcinome médullaire du sein**

---

---

- Ménopause : Oui

Non

Si oui âge : <55ans

>55ans :

-Traitement hormonal substitutif : oui

non :

duré :

-Mastopathies connues : Oui ☒:

Non ☒

Type :

-Antécédents personnels de cancers gynécologique : Oui ☒ Non☒

-Si oui type

## 2/ Médicaux :

-Néoplasie connue : Oui

Type :

Non :

-Notion de radiothérapie : Oui :

non :

-Notion de contagement tuberculeux : oui/non :

-Graisses animales : oui

non :

-Tares connus : oui

non :

Lesquels :

3/Chirurgicaux : oui type :

non

## 4/ Familiaux :

\*Cancer du sein familial : oui

: non :

- -1<sup>er</sup> degré :

2<sup>e</sup> degré :

\*Autres cancers: - Ovaire :

endomètre :

colon :

- Autres :

***Diagnostic positif***

**A/Diagnostic clinique :**

**1/ Interrogatoire :**

Circonstances de découverte :

Autopalpation :☒

Examen médical :☒

Dépistage à la mammographie :☒

**Signes révélateurs :**

- Tumeur /nodule☒

- Mastodynie ☒

- Modifications cutanées☒

-Écoulement mamelonnaire ☒

- Adénopathie axillaire:☒

- Gros bras ☒

- Autres :

**Délai de la consultation :**

**Signes fonctionnels :**

-début :

-Mode d'installation :

**2/Examen clinique :**

**Siege :** Seins droit :

Seins gauche :

Les deux :

**Inspection :**

- modification des contours du sein

-Asymétrie des seins :

- Asymétrie des mamelons :

- Signes inflammatoires : rougeur : Peau d'orange : Autres :

**Palpation :**

- Taille :

- Siège : QII ☒ QIE ☒

QSI ☒ GSE ☒

- limites : mal limitée ☒ - Bien limitée ☒

- Consistance :

- mobilité : Mobile : - fixe PI superficiel ☒ - fixe PI Profond ☒

- Nombre :

- Écoulement : oui : non :

- Si oui Caractères :

- Adénopathies : oui : non :

Si oui Siège

- Caractères :

1 / signes inflammatoires :

Chaleur : douleur : Autres :

**3/Examen général :**

- Pleuro-pulmonaire : normal

Anomalies

- Abdominal : normal

Anomalies

- Osseux : normal

Anomalies

**B/Diagnostic para clinique :**

**1/ Radiologie :**

Mammographie

-Date :

-Opacité : oui non

- Siège :

- Micro calcifications : oui non

-Caractères :

-Autres:

Échographie mammaire : oui non Date :

\*Anomalies :

\*Caractéristiques échographiques :

-

-

→Conclusion : opacité suspecte :

Oui : non : ACR :

IRM : oui Non

Si oui résultats :

Autres :

Conclusion : opacité suspecte :

Oui : non : ACR : Birads :



***Stadification :***

– Clinique :

TNM :

PEV :

***Facteurs pronostiques***

– Taille :

– Statut ganglionnaire :

–Grading SBR :

–Emboles lymphatiques et nécrose tumorale :

Non :

Oui :

–Récepteurs hormonaux : oui

non

–Age : <35ans : oui

non

– Ménopausée : oui :

non :

Pronostic :

***Traitement***

\*Traitement a visé : curative ☒

palliative ☒

\*Chirurgie :

\*Date

\* type de chirurgie : –

–

\*En première intention ☒:

\*En second intention ☒:

\*Complications : oui ☒

non☒

Si oui traitement :

\*Eude ana pathologique :

Référence :



---

**Le profil épidémioclinique, thérapeutique et évolutif du carcinome médullaire du sein**

---

\*Protocole :

\*Nombre de cycle :

\*Complications : oui ☒ non ☒

Si oui traitement :

\*Hormonothérapie : Oui ☒ Non ☒:

Date :

Duré :

\*Thérapie ciblée ; \*Oui ☒ \*Non ☒

\*Type :

\* date :

\* Durée :

\* Nombre de cycle

\* Dose de charge : Dose d'entretien :

***Evolution :***

-Duré de survie :

-Rémission complète : oui ☒ non ☒

-Récidive : oui ☒ non ☒

Traitement :

Evolution :

-Métastase : oui ☒ non ☒

Localisation :

Traitement :

Evolution :

***Surveillance :***

-Renseignement clinique :

-Bilan :

-Rythme :

-Date de dernière consultation

-Décès: oui ☒      non ☒

Si oui date :

Cause :

***Recul :***



***BIBLIOGRAPHIE***

1. **RIDOLFI RL, ROSEN PP, PORT A, KINNE D, MIKE V.**  
Medullary breast carcinoma of the breast: A clinicopathologic study with 10 year follow-up.  
*Cancer 1977; 40: 1365-85.*
2. **YILMAZ E, LEBE B, ET AL.**  
Comparison of mammographic and sonographic findings in typical and atypical medullary carcinomas of the breast.  
*Clin Radiol 2002;57:640-5.*
3. **BLOOM HJG, RICHARDSON WW, FIELDS JR.**  
Host resistance and survival in carcinoma of breast: a study of 104 cases of medullary carcinoma in a series of 1511 cases of breast cancer followed for 20 years.  
*Br Med J (Clin Res). 1970;3:181*
4. **MOORE OS JR, FOOTE FW JR:**  
The relatively favorable prognosis of medullary carcinoma of the breast.  
*Cancer 2: 635-642, 1949*
5. **RAPIN V, CONTESSO G, MOURIESSE H, BERTIN F, LACOMBE MJ, PIEKARSKI JD, ET AL.**  
Medullary breast carcinoma: A reevaluation of 95 cases of breast cancer with inflammatory stroma.  
*Cancer 1988; 61: 2503-10.*
6. **VO T, XING Y, MERIC-BERNSTAM F, MIRZA N, VLASTOS G, SYMMANS WF, PERKINS GH, ET AL.**  
Long-term outcomes in patients with mucinous, medullary, tubular, and invasive ductal carcinomas after lumpectomy.  
*Am J Surg 2007; 149: 527-31.*
7. **SHU-HANG N. G, KO S.F, LEE C.M ET AL**  
MAMMOGRAPHY OF BREAST CARCINOMA.EXPERIENCE OF 108 CASES.  
*J.FORMOS MED .ASSOC .1991,90 :541*
8. **ROSEN PP, LESSER ML, SENIE RT, KINNE DW.**  
Epidemiology of breast carcinoma III: Relationship of family history to tumor type.  
*Cancer 1982; 50(1): 171-9.*
9. **BLOOM H JG., RICHARDSON WW, FIELD JR.**  
Host resistance and survival in carcinoma of breast: A study of 104 cases of medullary carcinoma in a series of 1,411 cases of breast cancer followed for 20 years.  
*Br Med J 1970; 3(5716): 181-8.*

- 10. ANDERSON WF, CHU K.C, CHANG S, SHERMAN ME.**  
Comparison of age-specific incidence rate patterns for different histopathologic types of breast carcinoma.  
*Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent 2004; 13(7): 1128-35.*
- 11. CLAUS EB, RISCH N, THOMPSON WD, CARTER D**  
Relationship between breast histopathology and family history of breast cancer.  
*Cancer 1993; 71(1) :147-153*
- 12. KOVI J, MOHALA S, NORRIS HJ, SAMPSON CC, HESHMAT MY**  
breast lesions in black women Pathol.  
*Annu .1989.24(1) : 199-218*
- 13. MITTRA NK, RUSH BF, VERNER E**  
A comparative study of breast cancer in the black and white populations of two innercity hospitals.  
*J.Surg.Oncol.1980 ;15 :11-17*
- 14. NATARAJAN N, NEMOTO T, METTLIN C, MURPHY GP**  
Race-related differences in breast cancer patients .  
*Cancer 1985 ;56 :1704-1709*
- 15. STALSBERG H, THOMAS DB**  
Age distribution of histologic types of breast carcinoma .  
*Int. J. Cancer 1993; 54 :1-7*
- 16. FAUSTINO I, SHVETS Y, LOUREIRO J, LEAL C, SOARES R, COUTO R.**  
Typical medullary carcinoma of the breast: experience of a single institution  
*Eur J Cancer 2010; 8(3): 105-6.*
- 17. POSARAC V, SUSNJAR S, JOVANOVIC D, JEVRIC M.**  
Do medullary breast cancer patients have better prognosis compared to patients with breast cancer of other tumor types?  
*Breast 2011; 20 (suppl 1) : S25*
- 18. RAKHA EA, ALESKANDARANY M, EL-SAYED ME, BLAMEY RW, ELSTON CW, ELLIS IO.**  
The prognostic significance of inflammation and medullary histological type in invasive carcinoma of the breast.  
*Eur J Cancer 2009; 45:1780-7*

- 19. KHOMSI F, BEN BACHOUCH W, BOUZAIENE H, CHARGUI R, BEN HASSOUNA J, MTAALAH MH, ET AL.**  
Carcinome médullaire du sein: Etude rétrospective a propos de 33 cas.  
*Gynecol Obstet Fertil 2007; 35: 1117-22.*
- 20. JOUHADI .H, BENJELLOUN .H, BENCHAKROUN .N, BOUCHBIKA .Z, TAWFIQ .N, SAHRAOUI.S, ACHARKI.A, BENIDER A.**  
Le carcinome médullaire du sein: expérience du centre d'oncologie Ibn Rochd  
*Revue Marocaine du Cancer N 1 Avril 2009. Page 53-57*
- 21. KIM S,RIMM D, CARTER D,ET AL.**  
BRCA status ,molecular markers ,and clinical variables in early ,conservatively managed breast cancer .  
*Breast J 2003 ;9 :167-174.*
- 22. EISINGER F, JACQUEMIER J ,CHARPIN C,ET AL .**  
Mutations at BRCA1 :the medullary breast carcinoma revisited .  
*Cancer .Res 1998 ;58 :1588-1592*
- 23. JACQUEMIER J,EISINGER F ,BIRNBAUM D,ET AL .**  
histoprognotic grade in BRCA1-associated breast cancer .  
*lancet 1995 ;345 :1503*
- 24. LAKHANI SR.**  
The pathology of familial breast cancer: Morphological aspects.  
*Breast Cancer Res 1999; 1(1): 31-5.*
- 25. SCHMIT FC, REIS FILHO JS, MILANEZI F, SOARES R, DUARTE F, SEIXAS C, Et Al.**  
Pathology of hereditary breast cancer.  
*J le Sein 2001; 4: 296-302.*
- 26. Cutuli B.**  
Cancer du sein: Intérêt de l'irradiation loco-régionale postopératoire après mastectomie.  
*Presse Med 2000 ; 29 (8) : 439-46.*
- 27. GUILLET P, BRANDONE JM, FAVRE R, BRANDONE H.**  
Valeur de l'examen clinique dans le diagnostic du cancer du sein : A propos de l'étude de 2626 observations.  
*Bull cancer 1990 ; 77 : 1073-83.*

**29. RAPIN V, CONTESSO G, ET AL.**

Medullary breast carcinoma. A reevaluation of 95 cases of breast cancer with inflammatory stroma.

*Cancer 1988 ; 61 : 2503-10.*

**30. NETTER H, KAMINA P.**

Atlas d'anatomie humaine.

*4ème édition-Masson.*

**31. GARBAY J R.**

Anatomie du sein et de la région axillaire.

In : Cancer du sein : chirurgie diagnostique curatrice et reconstructrice.

*Paris: McGraw-Hill 1991:6-24*

**32. TRIJANI M, MAC GROGAN G.**

Anatomie pathologie du sein.

*Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Gynécologie 1998; 810-26.*

**33. Lacroix M.**

Développement embryonnaire et foetal de la glande mammaire.

*Médecine sciences 1998:183 pages.*

**34. PONS Y.**

Abrégé de sénologie -

*Edition Masson Paris 1985.*

**35. JOHNSTONE PA, MOORE EM, CARRILLO R, GOEPFERT CJ.**

Yield of mammography in selected patients Age < 30 Years.

*Cancer 2001; 91: 1075-8.*

**36. Foxcroft Lm, Evans Lb, Porter Aj.**

The diagnosis of breast cancer in women younger than 40.

*Breast 2004; 13: 297-306.*

**37. LIBERMAN L, LATRENTA LR, SAMLI B, MORRIS EA, ABRAMSON AF, DERSHAW DD.**

Overdiagnosis of medullary carcinoma: A mammographic-pathologic correlative study.

*Radiol 1996; 201: 443-6.*

**38. IAU P, MARKOVITOS P, ET AL.**

Le carcinome médullaire du sein: étude clinique et anatomoradiologique à propos de 56 observations.

*Bull Cancer 1970;57:517-26*

**40. MEYER JE, AMIN E, LINDFORS KK, LIPMAN JC, STOMPER PC, GENEST D.**

Medullary carcinoma of the breast: mammographic and US appearance.  
*Radiology 1989*

**41. STOMPER PC, DAVIS SP, WEIDNER N, MEYER J**

Clinically occult, noncalcified breast cancer: serial radiologic-pathologic correlation in 27 cases.  
*Radiology 1988;169(3):621-626*

**42. SWANN CA, KOPANS DB, KOERNER FC, MC CARTHY KA, WHITE G, HALL DA**

The halo sign and malignant breast lesions  
*A.J.R. 1987;149:1145-1147*

**43. IKEDA DM, ANDERSSON I, WATTSGARD C, JANZON L, LINEL F**

Interval carcinomas in the Malmö mammographic screening trial: radiographic appearance and prognostic considerations  
*A.J.R. 1992;159:287-294*

**44. HOUSSAMI N, IRWIGL L, SIMPSON JM, MCKESSAR M, BLOME S, NOAKES J.**

Sydney breast imaging accuracy study: comparative sensitivity and specificity of mammography and sonography in young women with symptoms.  
*AJR Am J Roentgenol 2003;180:935-40.*

**45. CHO N, OH KK, LEE SI.**

Medullary carcinoma of the breast: Sonographic features distinguishing it from fibroadenoma.  
*J Med Ultrasound 2002;10:191-6.*

**46. TILLMAN GF, OREL SG, SCHNALL MD, SCHULTZ DJ, TAN JE, SOLIN LJ, ET AL.**

Effect of breast magnetic resonance imaging on the clinical management of women with early-stage breast carcinoma.  
*J Clin Oncol 2002;20:3413-23.*

**47. MORRIS EA.**

Breast cancer imaging with MRI.  
*Radiol Clin Am 2002;40:443-66.*

- 48. TOMINAGA J, HAMA H, KIMURA N, TAKAHASHI S.**  
MR imaging of medullary carcinoma of the breast.  
*Eur J Radiol* 2009; 70: 525–9.
- 49. YOO JL, WOO OH, KIM YK, CHO KR, YONG HS, SEO BK, KIM A, KANG EY.**  
Can MR Imaging contribute in characterizing well-circumscribed breast carcinomas ?  
*Radiographics* 2010; 30(6):1689–702.
- 50. Samphao S, Wheeler Aj, Rafferty E, Michaelson Js, Specht Mc, Gadd Ma, Et Al.**  
Diagnosis of breast cancer in women age 40 and younger: delays in diagnosis result from underuse of genetic testing and breast imaging.  
*Am J Surg* 2009; 198: 538–43.
- 51. MARTINEZ SR, BEAL SH, CANTER RJ, CHEN SL, KHATRI VP, BOLD RJ.**  
Medullary carcinoma of the breast: A population-based perspective.  
*Med Oncol* 2011; 28:738–44.
- 52. DAHLSTROM JE, SUTTON S, JAIN S.**  
Histological precision of stereotactic core biopsy in diagnosis of malignant and premalignant breast lesions.  
*Histopathology* 1996; 28: 537–41.
- 53. RICHARDSON WW.**  
Medullary carcinoma of the breast: A distinctive tumour with a relatively good prognosis following radical mastectomy.  
*Br J Cancer* 1956; 10 (3) : 415–23
- 54. PEDERSEN L, ZEDELER K, HOLCK T, SCHIODTT, MOURIDSEN HT.**  
Medullary carcinoma of the breast, proposal for a new simplified histopathological definition based on prognostic observations and observations on inter- an intraobserver variability of 11 histopathological characteristics in 131 breast carcinomas with medullary features.  
*Br J Cancer* 1991; 63: 591–5.
- 55. World Health Organization.**  
Histological typing of breast tumors.  
*Tumor* 1982 ; 68 : 181–198
- 56. BERTUCCI F, FINETTI P, CERVERA N, CHARAFEJAUFFRET E, MAMESSIER E, et al.**  
Gene Expression Profiling Shows Medullary Breast Cancer Is a Subgroup of Basal Breast Cancers

*Cancer Res 2006; 66: (9). May 1, 2006 : 4636–4644*

**57. WHO**

Classification Of Tumours Of The Breast,  
*4e Edition, 2012, IARC*

**58. TAVASSOELI F.A, DEVILEE P. WHO.**

Pathology and genetics. Tumors of the breast and female genital organs.  
*2003*

**53. MILDE .S, GAEDCKE. J, WASIELEWSKI. R.V, BRUCHARDT H, WINGEN L, ET AL.**

Diagnosis and immunophenotype of medullary breast cancer.  
*Pathologie 2006 ; 27 : 358–362.*

**60. GUO X, FAN Y, LANG R, GU F, ET AL.**

Tumor infiltrating lymphocytes differ in invasive micropapillary carcinoma and medullary carcinoma of breast.  
*Modern Pathology (2008) 21, 1101–1107.*

**61. XU R, FEINER H, LI P, YEE H, INGHIRAMI G, DELGADO Y, PPERLE MA.**

Differential Amplification and Overexpression of HER-2/neu, p53, MIB1, and Estrogen Receptor/ Progesterone Receptor Among Medullary Carcinoma, Atypical Medullary Carcinoma, and High-Grade Invasive Ductal Carcinoma of Breast.  
*Arch Pathol Lab Med—Vol 127, November 2003 1458–1464.*

**62. MATKOVIC B, JURETIC A, SEPAROVIC V, NOVOSEL I, Et Al.**

Immunohistochemical analysis of ER, PR, HER-2, CK 5/6, p63 and EGFR antigen expression in medullary breast cancer.  
*Tumori, 2008; 94: 838–844.*

**63. RODRIGUEZ-PINILLA SM, RODRIGUEZ-GIL Y, MORENOBUENO G, SARRIO D, MARTIN-GUIJARRO MDEL C, HERNANDEZ L, PALACIOS J.**

Sporadic invasive breast carcinomas with medullary features display a basal-like phenotype: an immunohistochemical and gene amplification study.  
*Am J Surg Pathol, 31: 501–508, 2007.*

**64. FADARE O, TAVASSOLI FA.**

Clinical and pathologic aspects of basal-like breast cancers.  
*Nat Clin Pract Oncol, 5:149–159,2008.*

**65. MAESTRO CB, CHAPPELLIER C, CARRIER P, DARCOURT J, ETTORE F, ET AL.**

Imagerie dans le bilan d'extension ganglionnaire et métastatique du cancer du sein.  
*J Radiol* 2005 ; 86 :1649-57.

**66. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé.**

Cancer du sein : Suivi des patientes traitées pour un cancer du sein non métastasé.  
Recommandations pour la Pratique Clinique.  
*ANAES* 1998.

**67. SOR, Standards, Options et Recommandations:**

Cancers du sein non métastatiques, bilan diagnostic et d'extension, fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (2ème édition)  
*Edition John Libbey Eurotext, France 2001; 48-90.*

**68. C. BALU-MAESTRO, C. CHAPPELLIER, P. CARRIER, J. DARCOURT, F. ETTORE, I. RAOUST**

Imagerie dans le bilan d'extension ganglionnaire et métastatique du cancer du sein.  
*J radiol .2005 ;86 : 1649-1657*

**69. SUZUMA T ,YOSHIMURA G, UMEMURA T,TAMAKI T ,YANG QF, OURA S. MR**

Axillography oriented surgical sampling for assessment of nodal status in the selection of patients with breast cancer for axillary lymph nodes dissection .  
*breast cancer* 2002 ;9 :69-74

**70. SINGLETARY SE, ALLRED C, ASHLEY P, BASSETT LW, BERRY D, BLAND KI ET AL.**

Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer.  
*J Clin Oncol* 2003 ; 20 : 3628-36.

**71. POURQUIER H.**

Le traitement du cancer du sein : Ses progrès et ses limites.  
*Cancer Radiother*2000 ; 4 : 248-52.

**72. T.PETIT ET AL.**

Prise en charge pluridisciplinaire du cancer du sein,  
*Rev Prat* 54 ;2004 ;pp.842-846

- 73. HA VU-NISHINO, FATTANEH A. TAVASSOLI; WILLAM A. AHRENS; BRUCE G. HAFFTY,**  
Clinicopathologic features and long-term outcome of patients with medullary breast carcinoma managed with breast-conserving therapy (BCT)  
*International Journal of Radiation Oncology-Biology- Physics : 2005 ;62(4) :1040-1047*
- 74. INHYE PARK, JIYOUNG KIM, MINKUK KIM, SOO YOUN BAE, SE KYUNG LEE, WON HO KIL, JEONG EON LEE, SEOK JIN NAM.**  
Comparison of the Characteristics of Medullary Breast Carcinoma and Invasive Ductal Carcinoma.  
*Journal of Breast Cancer 2013 December; 16(4): 417-425*
- 75. CHANDRIKA, PERMI HS, KISHAN PRASAD H L, MOHAN R, SHETTY K J, PATIL C.**  
Synchronous bilateral medullary carcinoma of breast: Is it metastasis or second primary?.  
*J Can Res Ther 2012;8:129-31*
- 76. MATHEUS VS, KESTELMAN FP, CANELLA EO, DJAHJAH MCR, KOCH HA.**  
Medullary breast carcinoma: anatomo-radiological correlation.  
*Radiol Bras. 2008;41(6):379-383.*
- 77. SCHREER I, LÜTTGES J.**  
Precursor lesions of invasive breast cancer.  
*Eur J Radiol. 2005;54:62-71.*
- 78. SCHRADING S, KUHL CK. MAMMOGRAPHIC, US, AND**  
MR imaging phenotypes of familial breast cancer.  
*Radiology. 2008;246:58-70.*
- 79. ZRIG H, BEN SALEM A, KHLIL L, MALLAT N, BRAHEM R, KRAIEM A, HAFSA CH.**  
Service de Radiologie B, Centre de maternité – CHU Fattouma Bourguiba Monastir – 2013
- 80. SOLIN LJ, ET AL.**  
Relationship of breast magnetic resonance imaging to outcome after breast-conservation treatment with radiation for women with early-stage invasive breast carcinoma or ductal carcinoma in situ.  
*J Clin .Oncol 2008;26:386-91.*
- 81. KUHL CK, SCHRADING S, BIELING HB, ET AL.**  
MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study.  
*Lancet 2007;370:485-92.*

**83. SOLIN LJ, ET AL.**

Relationship of breast magnetic resonance imaging to outcome after breast-conservation treatment with radiation for women with early-stage invasive breast carcinoma or ductal carcinoma in situ.

*J.ClinOncol 2008;26:386-91.*

**83. HOUSSAMI N, HAYES DF.**

Review of preoperative magnetic resonance imaging (MRI) in breast cancer: should MRI be performed on all women with newly diagnosed, early stage breast cancer?

*CA Cancer J Clin 2009;59:290-302.*

**84. OLGA KOSTIANETS, STEPAN ANTONIUK, VALERIY FILONENKO AND RAMZIYA KIYAMOVA KOSTIANETS ET AL.**

Immunohistochemical analysis of medullary breast carcinoma autoantigens in different histological types of breast carcinomas.

*Diagnostic Pathology 2012, 7:161*

**85. CELINA G. KLEER, MD.**

Carcinoma of the Breast With Medullary-like Features.

*Arch Pathol Lab Med. 2009;133:1822-1825.*

**86. Lamb J, Andersaon TJ.**

Influence of cancer histology on success of fine needle aspiration of the breast.

*j. Clin.pathol. 1989 ;42 ;733-735*

**87.Consensus de Saint Gall 2013**

**88. TURPIN A, ET AL.**

Bilan d'extension des cancers du sein : résultats et conséquences cliniques.  
Gynécologie Obstétrique & Fertilité (2014)

**89. JENNIFER A. HARVEY, MD.**

Unusual Breast Cancers: Useful Clues to Expanding the Differential Diagnosis.

*Radiology: Volume 242: Number 3—March 2007*

**90. Eisenberg AJ, Hajdu SI, Wilhelmus J, Melamed MR, Kinne D**

Preoperative aspiration cytology of breast tumors.

*Acta cytologica 1986 ;30 ;135-146*

**91. SAKR RA, POULET B, KAUFMAN GJ, NOS C, CLOUGH KB.**

Clear margins for invasive lobular carcinoma: a surgical challenge.  
*Eur J Surg Oncol 2011;37(4):350-6.*

**92. A-YONG CAO, MIN HE, LIANG HUANG, ZHI-MING SHAO AND GEN-HONG DI.**

Clinicopathologic characteristics at diagnosis and the survival of patients with medullary breast carcinoma in China: a comparison with infiltrating ductal carcinoma-not otherwise specified.  
*World Journal of Surgical Oncology 2013, 11:91*

**93. J. HUOBER, S. GELBER, A. GOLDFIRSCH, A. S. COATES, G. VIALE, C. ÖHLSCHLEGEL, K. N. PRICE, R. D. GELBER, M. M. REGAN & B. THÜRLIMANN.**

Prognosis of medullary breast cancer: analysis of 13 International Breast Cancer Study Group (IBCSG) trials.  
*Annals of Oncology 2012: 1-9.*

**94. REINFUSS M, STELMACH A, MITUS J, RYS J, DUDA K.**

Typical medullary carcinoma of the breast: A clinical and pathological analysis of 52 cases.  
*J Surg Oncol 1995; 60 (2): 89-94.*

**95. M. EL-NEMR, F. RIMAREIX, G. KARSENTI, C.M. ACEVEDO-HENAO, G. EL HUSSEINY, H. MARSIGLIA, S. HEYMANN C. BOURGIER.**

Reconstruction mammaire et irradiation adjuvante des cancers du sein  
*Breast reconstruction: State of the arts*

**96. FISHER B, REDMOND C.**

Lumpectomy for breast cancer: an update of the NSABP experience. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project.  
*J Natl Cancer Inst Monogr 1992; (11): 7-13.*

**97. JACOBSON JA, DANFORTH DN, COWAN KH, D'ANGELO T, STEINBERG SM, PIERCE, et al.**

Ten-Year Results of a Comparison of Conservation with Mastectomy in the Treatment of Stage I and II Breast Cancer.  
*N Engl J Med 1995; 332: 907-11.*

**98. Recommandations pour la Pratique Clinique.**

*Saint Paul De Vence 2007. Oncol 2007; 9: 593-643.*

**99. CLOUGH K B, NOS C, SALMON RJ, SOUSSALINE M, DURANT JC.**

Conservative Treatment of Breast Cancers by Mammoplasty and Irradiation: A New Approach to Lower Quadrant Tumors.

*Plast Reconstr surg 1995; 96: 363–70.*

**100. MCINTOSH A, FREEDMAN G, EISENBERG D ET AL.**

Recurrence rates and analysis of close or positive margins in patients treated without re-excision before radiation for breast cancer.

*Am J Clin Oncol.2007;30 : 146–51*

**101. MARIANI L, SALVADORI B, MARUBINI.**

Ten years results of a randomised trial comparing two conservative treatment strategies for small size breast cancer.

*Eur J cancer.1998;34 :1156–62*

**102. M.-C.MISSANA, A. CHOMPRET.**

Mastectomies prophylactiques et reconstruction immédiate chez les patientes à très haut risque génétique : notre expérience à propos de 14 cas.

*Annales de chirurgie plastique esthétique ;2008 ;53 :325–333*

**103. Sneige N, Fornage BD, Saleh G**

Ultrasound-guided fine needle aspiration of non palpable breast lesions, Cytologic and histologic findings.

*Am. J. Clin. Pathol (in press)*

**104. CHO N, OH KK, LEE SI.**

Medullary carcinoma of the breast: Sonographic features distinguishing it from fibroadenoma.

*J Med Ultrasound 2002; 10: 191–6.*

**105. DORIDOT V, NOS C, AUCOUTURIER JS, SIGALZAFRANI B, FOURQUET A, CLOUGH KB.**

Le traitement chirurgical conservateur du cancer du sein.

*Cancer Radiother 2004 ; 8 (1) :21–8.*

**106. FAYSSE A, SAGAN C, ROUSSEAU C, BORDES V, PLOUD R, DRAVET F, et al.**

Les micrométastases dans le ganglion sentinelle axillaire (GAS) dans le cadre du cancer du sein : intérêt du curage axillaire complémentaire

*J Gynecol Obstet Biol Reprod 2003; 32: 486–94.*

**107. WEQVER DL, KRAG DN, ASHIKAGA T, et al.**

Pathologic analysis of sentinel and non sentinel lymph nodes in breast carcinoma.

*Cancer 2000; 88: 1099–107.*

**108. DELAY E, HO QUOC C, GARSON S, TOUSSOUN G, SINNA R.**

Reconstruction mammaire autologue par lambeau musculo-cutanéograisieux de grand dorsal pédiculé.

*Encycl Méd Chir (Elsevier Masson SAS), Techniques chirurgicales -Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, 45-665-C, 2010*

**109. FIGUS A, CANU V, IWUAGWU FC, RAMAKRISHNAN V.**

DIEP flap with implant: a further option in optimising breast reconstruction.

*J Plast Reconstr Anesth Surg 2009; 62: 1118-26.*

**110. MOJALLAL A, SHIPKOV C, BRAYE F, SAINT-CYR M, ROHRICH R.**

New abdominal flap design for breast reconstruction in association with the thoracoabdominal flap.

*Plast Reconstr Surg 2010; 125: 475-8.*

**111. PATEL AJ, KULKARNI M, O'BROIN ES.**

A TRAM flap design refinement for use in delayed breast reconstruction.

*J Plast Reconstr Aesthet Surg 2009; 62: 1135-9.*

**112. HAMDY M, SINOVE Y, DEPYPERE H, VAN DEN BROUCKE R, VAKAET LCOCQUYT V, et al.**

The Role of Oncoplastic Surgery in Breast Cancer

*Acta Chir Belg 2008, 108: 666-72*

**113. LEE CN, FOSTER RD.**

Breast reconstruction after mastectomy in young women.

*Breast Dis 2005; 23: 47-52.*

**114. BRICOUT N.**

Reconstruction mammaire différée par lambeau de grand dorsal.

*Encycl Méd Chir (Elsevier Masson SAS), Techniques Chirurgicales - Gynécologie, 41-976, 2005.*

**115. GARSON S, HO QUOC C, DELAY E, TOUSSOUN G, SINNA R.**

Reconstruction mammaire autologue par lambeau musculo-cutanéograisieux de grand dorsal pédiculé.

*Encycl Méd Chir (Elsevier Masson SAS), Techniques chirurgicales -Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, 45-665-C, 2010*

**116. CUNNICK GH, MOKBEL K.**

Skin-sparing mastectomy.  
*Am J Surg 2004; 188: 78-84.*

**117. FISHER B, RAVDIN RG, AUSMAN RK, SLACK NH, MOORE GE, NOER RJ.**

Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: Results of a decade of cooperative investigation.  
*Ann Surg 1968; 168(3): 337-56.*

**118. BONADONNA G, BRUSAMOLINO E, VALAGUSSA P, ROSSI A, BRUGNATELLI L, et al.**

Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer.  
*N Engl J Med 1976; 294(8): 405-10.*

**119. SYSTEMIC TREATMENT OF EARLY BREAST CANCER BY HORMONAL, CYTOTOXIC, OR IMMUNE THERAPY.**

133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early breast cancer trialists' collaborative group.  
*Lancet, 1992; 339 (8784): 1-15.*

**120. FOURQUET A, VILCOP JB, ZAFRANI B, SCHIENGER P, JULLIEN D, CAMPANA F**

Medullary breast carcinoma : the role of radiotherapy as primary treatment  
*Radiother. Oncol.1987 ;10 :1-6*

**121. FISHER B, BROWN AM, DIMITROV NV, POISSON R, REDMOND C, MARGOLESE RG, BOWMAN D, WOLMARK N, WICKERHAM DL, KARDINAL CG, ET AL.**

Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15.  
*J Clin Oncol. 1990 Sep;8(9):1483-96*

**122. FISHER B, JEONG JH, DIGNAM J, ANDERSON S, MAMOUNAS E, WICKERHAM DL, WOLMARK N.**

Findings from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies in stage I breast cancer.  
*J Natl Cancer Inst Monogr.2001;(30):62-6.*

**123. Compte Rendu du Cours Supérieurs Francophone De Cancérologie Saint-Paul-De-Vence, 13-15 Janvier 2005. cancer du sein.**

**124. HENDERSON IC, BERRY DA, DEMETRI GD, CIRRINCIONE CT, GOLDSTEIN LJ, MARTINO S, INGLE JN, COOPER MR, et al.**

Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer.

*J Clin Oncol. 2003 Mar 15;21(6):976-83*

**125. LEVINE MN, BRAMWELL VH, PRITCHARD KI, NORRIS BD, SHEPHERD LE, ABU-ZAHRA H, et Al.**

Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group.

*J Clin Oncol. 1998 Aug;16(8):2651-8.*

**126. BONNETERRE J, ROCHE H, KERBRAT P ET AL. (2005).**

Epirubicin 100Mg/m<sup>2</sup>/cycle increases long term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor prognosis, node-positive, early breast cancer :10 year follow-up results of the french adjuvant study Group 05 trial.

*J Clin Oncol, in press.*

**127. BONNETERRE J, ROCHE H, KERBRAT P, FUMOLEAU P, GOUDIER MJ, FARGEOT P, MONTCUQUET P, CLAVERE P, BARATS JC, MONNIER A, VEYRET C, DATCHARY J, VAN PRAAGH I, CHAPELLE-MARCILLAC I.**

Long-term cardiac follow-up in relapse-free patients after six courses of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, with either 50 or 100 mg of epirubicin, as adjuvant therapy for node-positive breast cancer: French adjuvant study group.

*J Clin Oncol. 2004 Aug 1;22(15):3070-9.*

**128. BUZDAR AU, SINGLETARY SE, VALERO V, BOOSER DJ, IBRAHIM NK, RAHMAN Z, THERIAULT RL, WALTERS R, RIVERA E, SMITH TL, HOLMES FA, HOY E, FRYE DK, et Al.**

Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial.

*Clin Cancer Res. 2002 May;8(5):1073-9*

**129. D. M. LOESCH, F. GRECO, J. O'SHAUGHNESSY, J. D. HAINSWORTH, S. J. VUKELJA, J. SANDBACH, K. A. BOEHM, D. ILEGBODU, L. ASMAR AND N. J. ROBERT.**

A randomized, multicenter phase III trial comparing doxorubicin + cyclophosphamide followed by paclitaxel or doxorubicin + paclitaxel followed by weekly paclitaxel as adjuvant therapy for high-risk breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).

*Vol 25, No 185 (June 20 Supplement), 2007: 517*

- 130. ABAHSSAIN H, LALYA I, TAZI M.A, M'RABET F.Z, ISMAILIN, M'RABTI H, et al.**  
La place de la radiothérapie dans la prise en charge du cancer du sein chez la femme de moins de 35 ans.  
*CancerRadiother*2010;14: 621.
- 131. FISHER B, ANDERSON S, BRYANT J, MARGOLESE RG, DEUTSCH M, FISHER ER, et al.**  
Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer.  
*N Engl J Med* 2002; 347: 1233-41.
- 132. CLARKE M, COLLINS R, DARBY S, DAVIES C, ELPHINSTONE P, EVANS E, et al.**  
Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials.  
*Lancet* 2005; 366 (9503): 2087-106.
- 133. BURSTEIN HJ.**  
Late effects of adjuvant systemic therapies in women diagnosed with breast cancer at a young age.  
*Breast* 2009; 18 Suppl 3: S135-6.
- 134. BARTELINK H, HORIOT JC, POORTMANS P, STRUIKMANS H, BOGAERT WVD, BARILLOT I, et al.**  
Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation.  
*N Engl J Med* 2001; 345: 1378-87.
- 135. ROMESTAING P, LEHINGUE Y, CARRIE C, COQUARD R, MONTBARBON X, ARDIET JM, et al.**  
Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France.  
*J Clin Oncol* 1997; 15 : 963-8.
- 136. HANNOUN-LEVI J M, MARSIGLIA H.**  
Complément d'irradiation par curiethérapie dans le cancer du sein: que savons-nous ? où allons nous ?  
*Cancer Radiother* 2004 ; 8 (4): 248-54.
- 137. PUHALLA S, BRUFISKY A, DAVIDSON N.**  
Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with breast cancer.  
*Breast* 2009; 18: S122-30.

- 138. GOLDHIRSCH A, WOOD WC, GELBER RD, COATES AS, THURLIMANN B, SENN HJ.**  
Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer.  
*J Oncol 2007; 18: 1133-44.*
- 139. CUZICK J, AMBROISINE L, DAVIDSON N, JAKESZ R.**  
Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials.  
*Lancet 2007; 369 (9574):1711-23.*
- 140. PROWELL TM, DAVIDSON NE.**  
What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today?  
*Oncol 2004; 9: 507-17.*
- 141. DE CREMOUX P, DIERAS V, POUAPON MF, MAGDELENAT H, SIGAL-ZAFRANI B, FOURQUET A, PIERGA JY.**  
Le Tamoxifène et les inhibiteurs d'aromatase dans le traitement des cancers du sein : aspect pharmacologiques et cliniques.  
*Bull Cancer 2004 ; 91 (12) : 912-27.*
- 142. BOURGIER C, AZRIA D.**  
Prise en charge multidisciplinaire du cancer du sein de stade précoce.  
Apport de la biologie. *Med Nucl 2010 ; 34 : 27-31.*
- 143. PUHALLA S, BRUFISKY A, DAVIDSON N.**  
Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with breast cancer.  
*Breast 2009; 18: S122-30.*
- 144. ANDERS CK, JOHNSON R, LITTON J, PHILLIPS M, BLEYER A.**  
Breast cancer before age 40 years.  
*Semin Oncol 2009; 36: 237-49.*
- 145. AZIM HA, DE AZAMBUJAE, COLOZZA M, BINES J, PICCART M J.**  
Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer  
*Ann Oncol 2011; 22 (9): 1939-47.*
- 146. PUPA SM, MENARD S, MORELLI D, POZZI B, DE PALO G, COLNAGHI MI.**  
The extracellular domain of the c-erbB-2 oncoprotein is released from tumor cells by proteolytic cleavage.

Oncogene. 1993 Nov ; 8(11):2917-23.

**147. BEUZEBOC P.**

Indications de l'Herceptin® dans le traitement du cancer du sein  
*Gynecol Obstet Fertil 2004 ; 32(2) : 164-72.*

**148. PICCART-GEBHART MJ, PROCTER M, LEYLANDJONES B, GOLDBIRSCHE A, UNTCH M, et al.**

Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer.  
*N Engl J Med 2005; 353: 1659-72*

**149. ROMOND EH, PEREZ EA, BRYANT J, SUMAN VJ, GEYER JR CE, DAVIDSON NE, et al.**

Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer.  
*N Engl J Med 2005; 353: 1673-84.*

**150. TANZ R, MAHFOUD T, BAZINE A, KHMAMOUCHE R, BENSOUDA Y, ISMAILI N.**

Tolérance cardiaque du trastuzumab en adjuvant : revue à travers 53 observations. *Gynecol Obstet Biol Reprod 2011 ; 40(2) : 144-8.*

**151. BEUZEBOC P.**

Indications of Herceptin® in breast cancer treatment.  
*Gynecol Obstet Fertil 2004 ; 32(2) : 164-72.*

**152. BLACK CL, MORRIS DM, GOLDMAN LI, MCDONALD JC.**

The significance of lymph node involvement in patients with medullary carcinoma of the breast.  
*Surg Gynecol Obstet. 1983 Dec;157(6):497-9.*

**153. GOLDBIRSCHE A, WOOD WC, GELBER RD, COATES AS, THÜRLIMANN B, SENN HJ.**

Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer.  
*J Clin Oncol. 2003 Sep 1;21(17):3357-65*

**154. GOLDBIRSCHE A, GLICK JH, GELBER RD, COATES AS, SENN HJ.**

Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer.  
*J Clin Oncol. 2001 Sep 15;19(18):3817-27.*

**155. MARCU J, PAGE D, WASTON P, CONWAY T, LYNCH H.T.**

High mitotic grade in hereditary breast cancer.  
*Lob Invest 1988 ; 58 : 61A.*

**156. KURODA H, TAMARU J, SAKAMOTO G, OHNISI K, ITOYAMA S.**

Immunophenotype of lymphocytic infiltration in medullary carcinoma of the breast. *Virchows Arch.* 2005 Jan;446(1):10-4. Epub 2004 Nov 30.

**157. MARGIT H. HANSEN\*, HEIDI NIELSEN\*, AND HENRIK J. DITZEL**

The tumor-infiltrating B cell response in medullary breast cancer is oligoclonal and directed against the autoantigen actin exposed on the surface of apoptotic cancer cells. *The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, August 30, 2001.*

**158. YAKIREVICH E, MAROUN L, COHEN O, IZHAK OB, RENNERT G, RESNICK MB.**

Apoptosis, proliferation, and Fas (APO-1, CD95)/Fas ligand expression in medullary carcinoma of the breast. *J Pathol.* 2000 Oct;192(2):166-73.

**159. JENSEN ML, KIAER H, ANDERSEN J, JENSEN V, MELSEN F.**

Prognostic comparison of three classifications for medullary carcinoma of the breast. *Histopathology* 1997; 30 (6): 523-32.

**160. MARGINEAN F., RAKHA EA., HO BC., ELLIS IO. and LEE AH.**

Histological features of medullary carcinoma and prognosis in triple negative basal-like carcinomas of the breast  
*Mod Pathol.* 2010 Oct;23(10):1357-63.

**161. MAIER WP, ROSEMOND GP, GOLDMAN LI, KAPLAN GF, TYSON RR.**

A ten year study of medullary carcinoma of the breast.  
*Surg Gynecol Obstet* 1977; 144(5): 695-8.

**162. FISHER B, REDMOND C, FISHER ER, CAPLAN R.**

Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06.  
*J Clin Oncol* 1988, 6:1076-87.

**163. MCGUIRE WL, CLARK GM.**

Prognostic factors and treatment decisions in axillary-node-negative breast cancer.  
*N Engl J Med* 1992; 326(26):1756-61.

**164. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.**

Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials.  
*Lancet* 1998 ; 352 (9132) : 930-42

**165. FISHER ER, KENNY JP, SASS R.**

Medullary cancer of the breast revisited.

*Breast Cancer Res Treat 1990; 16: 215-29*

**167. MENARD S. et al.**

Role of HER2 Gene Overexpression in Breast Carcinoma;

*Journal of cellular physiology 2000 ; 182:p. 150.*

**168. PENAULT-LLORCA et al**

Le défi de la qualité en immunohistochimie : exemple du statut ERBB-2 dans le cancer du sein.

*Annales de pathologie, Vol 19 ; N°4 ; Aout 1999 ; 280-280*

**169. LAUREN HAMMOCK MD et al**

Strong HER-2/neu protein overexpression by immunohistochemistry often does not predict oncogene amplification by fluorescence in situ hybridization.

*Human pathology, Vol 34, Issue 10, October 2003, pp. 1043-1047.*

**170. OFFERSEN BV et al**

A comparison among HER2, TP53, PAI-1, angiogenesis, and proliferation activity as prognostic variables in tumours from 408 patients diagnosed with early breast cancer.

*Acta Oncologica, 2008; 47: 618-632*

**171. AZIZ SA et al.**

Significance of Immunohistochemical c-ErbB-2 Product Localisation Pattern for Prognosis in Human Breast Cancer

*Pathology Oncology Research, Vol 7, No 3, p.190, 2001.*

**172. S. BESNARDA, B. CUTULIB, A. FOURQUET, S. GIARDD, C. HENNEQUINE, M. LEBLANC-ONFROY, V. MAZEAU-WOYNARA, L. VERDONIA**

Radiothérapie du cancer du sein infiltrant : recommandations nationales Françaises.

*Cancer/Radiothérapie 16 (2012) 503-513*

**173. M.-È. CHANDA, B. S. RIVERAC, C. HENNEQUINC, J.-M. HANNOUN-LEVIA, B. L. QUEROC.**

Curiethérapie du cancer du sein.

*Cancer/Radiothérapie 17 (2013) 125-129*

**174. GUINOT JL, ROLDAN S, MARONAS M, FOURQUET A, CAMPANA F, MOSSERI V, ET AL.**

Breast-conservative surgery with close or positive margins: can the breast be preserved with high-dose-rate brachytherapy boost?

*Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68:1381-7.*

**175. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.**

Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.

*Lancet 2005;365:1687-717.*

**176. Martinez SR, Beal SH, Canter RJ, Chen SL, Khatri VP, Bold RJ**

Medullary carcinoma of the breast: a population-based perspective.

*Med Oncol 2011, 28:738-744.*

**177. BELAID A, KANOUN S, KALLEL A, GHORBEL I, AZOURY F, HEYMANN S.**

Breast cancer with axillary lymph node involvement.

*Cancer Radiother 2010; 14: 5136-46.*

**178. SPIELMANN M, RIOFRIO M, ZELEK L.**

Facteurs pronostiques du cancer du sein et facteurs prédictifs de la réponse au traitement.

*Lettre du Cancerologue 2000 ; 9 (1) : 29-35.*

**189. BLACKWELL, KL, ET AL.**

A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses.

*Breast Cancer Res Treat (2008) 112: 553- 543.*

**180. HOWEL LP, KLINE TS :**

Medullary carcinoma of the breast : an unusual cytologic finding in cyst fluid aspirates.

*Cancer 1990 ;65 (2) ;277-282*



## أَقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَر\_اقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونُ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ وَالْأَحْوَالِ بِإِدْلَالٍ وَسَعْيٍ فِي اسْتِنْقَازِهَا مِنْ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كَرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِدْلَالِ رِعَايَتِي لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، أَسْخِرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ. لَا لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أُوَقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبِيَّةِ

مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ





جامعة القادسي عياض  
كلية الطب و الصيدلة  
مراكش

أطروحة رقم 30

سنة 2014

البيانات الشخصية السريرية، الوبائية، العلاجية  
والتطورية لسرطان الثدي اللبي

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2014/05/07

من طرف

الآنسة **جهان عشرين**

المزداة في 31 أكتوبر 1988 بأسفي

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

سرطان الثدي اللبي - سرطان الثدي اللبي النموذجي - نتائج إيجابية

اللجنة

الرئيس

**السيد. ع. السماني**

أستاذ في طب أمراض النساء والتوليد

المشرف

**السيد. ح. أسموكي**

أستاذ في طب أمراض النساء و التوليد

**السيدة. م. خوشاني**

أستاذة مبرزة في طب المعالجة بالإشعاع

الحكام

**السيد. ع. الفكري**

أستاذ مبرز في التصوير بالأشعة