



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2019

Thèse N°117

Carcinome in situ du sein au CHU Mohammed VI de Marrakech

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21/05/2019

PAR

Mlle IMANE LARHZIL

Née le 07 JANVIER 1992 A NADOR

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Carcinome intracanalair – Traitement chirurgical – Envahissement ganglionnaire
– Pronostic

JURY

M. H.ASMOUKI

Professeur de Gynécologie-obstétrique

PRESIDENT

M. A.SOUMMANI

Professeur de Gynécologie-obstétrique

RAPPORTEUR

M^{me}. H.RAIS

Professeur d'Anatomie Pathologique

}

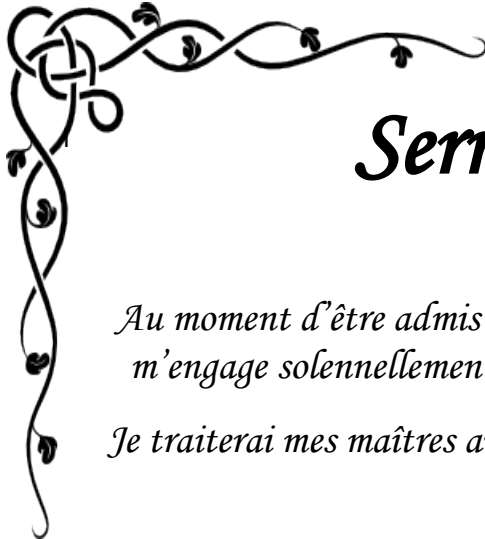
JUGE

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي
أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ
صَالِحاً تَرْضَاهُ وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي
عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ."

صدق الله العظيم

سورة النمل الآية 19



Serment d'hippocrate

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.

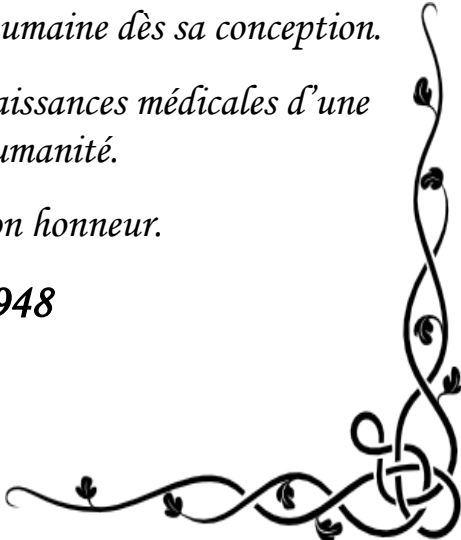
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

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





Liste des Professeurs



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HOCAR Ouafa	Dermatologie
ADMOU Brahim	Immunologie	JALAL Hicham	Radiologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KOULALI IDRISSEI Khalid	Traumato- orthopédie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. BadieAzzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr.Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

I. Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirmaxillo faciale	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HOCAR Ouafa	Dermatologie
ADMOU Brahim	Immunologie	JALAL Hicham	Radiologie
AGHOUTANE EIMouhtadi	Chirurgie pédiatrique	KAMILI EIOuafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie

AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KOULALI Khalid IDRISSI	Traumato-orthopédie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
AMAL Said	Dermatologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMINE Mohamed	Epidémiologie-clinique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie – Virologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie
ASRI Fatima	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirumaxillo faciale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENELKHAIAT BENOMARRidouan	Chirurgie – générale	MOUFID Kamal	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino-laryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie – réanimation	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSI Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OULAD Mohamed SAIAD	Chirurgie pédiatrique

CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Saliha	Biochimie– chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie– réanimation
CHERIF IDRISSI EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAFIK Redda	Neurologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto–rhino– laryngologie
EL ADIB AhmedRhassane	Anesthésie– réanimation	SAIDI Halim	Traumato– orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie– réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie– générale	SAMLANI Zouhour	Gastro– entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie – Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie– obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato– orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie– réanimation
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

II. Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	GHAZI Miriame	Rhumatologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale

ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique
AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MAOULAININE FadlMrabihrabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino – Laryngologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	RADA Nouredine	Pédiatrie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	RBAIBI Aziz	Cardiologie

DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino Laryngologie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie
EL MGHARI TABIBGhizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
FADILI Wafaa	Néphrologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	ELQATNI Mohamed	Médecine interne
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique

ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AMINE Abdellah	Cardiologie	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	Hammoune Nabil	Radiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo– phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI FatimaEzzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELHADJ Ayoub	Anesthésie Réanimation	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELLASRI Salah	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio – Vasculaire
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DAMI Abdallah	Médecine Légale	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
DOUIREK Fouzia	Anesthésie– réanimation	RHARRASSI Isam	Anatomie– patologique

EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
EL HAMZAoui Hamza	Anesthésie réanimation	WARDA Karima	Microbiologie
EL KAMOuni Youssef	Microbiologie Virologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation

LISTE ARRÊTÉE LE 22/04/2019



Dédicaces



Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours et qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que....



Je dédie cette thèse ...



Au bon Dieu, tout puissant qui m'a inspirée et m'a guidée dans le bon chemin.

Je vous dois ce que je suis devenue.

Louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.

A ma chère mère Atika Kechach (MAMA)

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon cher aimable père Ahmed Larhzil (BABA)

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.

Rien au monde ne vaut les efforts et sacrifices fournis jour et plusieurs nuits pour mon éducation ma sécurité et mon bien être.

Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consenti pour mon éducation et ma formation.

Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur. Tu es un grand monsieur

A mes chères sœurs Inasse et Raja,

Vous êtes mes trésors, mes amies, mes confidentes, et toute ma vie. Vous étiez toujours là à mes côtés pour me relever le moral quand je me sentais mal, à me donner espoir quand je voyais la vie en noir, à me redonner le sourire quand le sort me battait, et surtout vous avez partagé avec moi vos moments les plus fous, et vous m'avez permis de vivre 3 vies en une.

Je vous dédie ce modeste travail, et j'espère être éternellement à la hauteur de vos attentes, vous me devez toute ma vie.

A la mémoire de ma chère grand-mère maternelle (Mi Aicha)

Ma chère Mi Aicha, ma seconde maman, je vous aime, je vous admire, vous êtes ma fierté, et j'espère que je vous ai rendu aussi fière de moi, vous m'avez soutenez durant toute ta vie et, aucune expression ne peut traduire ma gratitude et mes respects envers vous, je vous dédie ce travail car vous êtes très chère pour moi, mais malheureusement le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur ensemble et de vous exprimer tout mon respect. J'aurais tant aimé que tu sois présente

Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence, sa miséricorde et vous accueillir dans son saint paradis...

A ma chère grand-mère paternelle (Ma halou)

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, amour et de santé.

A la mémoire de mes grand-pères et mon oncle maternel

Puisse Dieu tout puissant, assurer le repos de vos âmes par sa sainte miséricorde je vous aime

Aux familles Larhzil et Kechach

Veuillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, encouragements, et affection. Je vous remercie pour tout l'amour que vous me portez, je vous aime à mon tour et J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce travail, le témoignage de mes sentiments sincères d'estime et de respect.

A mes meilleurs Lahdaili Med, Karim, Asma, Fz, Nisrine, Mahassine, Chaima, Lahcen, Siham, Abdelwahed, Dounia, Fahd, Ilham, Fz, Chaouki, Seif-Eddine, Mourad, Ihssane....

Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Puisse l'amour et l'amitié nous unissent à jamais. Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler. Merci pour votre présence « éternelle » à mes côtés. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A tous mes collègues de la FMPM

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer...



Remerciements



A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE PR. H. ASMOKI
PROFESSEUR DE GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE AU CHU
MOHAMMED VI

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous avons toujours admiré vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre modestie qui restent exemplaires. Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre reconnaissance et notre grand estime. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de nos sincères remerciements.

A mon maître et Rapporteur de thèse Pr. A. SOUMMANI
Professeur et chef de service de Gynécologie-Obstétrique au CHU Med VI de
Marrakech

Nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger notre travail. Je salue en vous les grandes qualités techniques et humaines que j'ai eu l'occasion d'apprécier lors de mon passage dans votre équipe, et lors de la finalisation de ce travail : dynamisme, droiture, sérieux, modestie et sympathie et qui sont dignes d'admiration et de respect. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A mon maître et juge de thèse Pr H. RAIS
Professeur et chef de service d'Anatomie-Pathologie au CHU Med VI de
Marrakech

Nous avons apprécié votre accueil bienveillant et la gentillesse avec laquelle vous collaborez. Nous tenons également à vous remercier vivement pour votre engagement positif dans notre enseignement et pour le grand intérêt que vous avez porté à notre travail. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre profond respect.

A toutes les équipes des services de gynécologie-obstétrique (Mme : Fadoua, Zahra, Mbarka, Zakia,..), Anatomie-Pathologie (Dr Ayman Ismail, Dr Salma Amouzoune..), Oncologie Médicale (Dr Abourrazeq, Dr désiré, Mme Fz...) du CHU Med VI de Marrakech et

Au Laboratoire Elfadel (Dr Marrat, Dr Zrara)

Je vous remercie infiniment pour votre aide et soutien . J'apprécie beaucoup le travail acharné que vous avez accompli pour m'aider.



Liste des abréviations



CIS	: Carcinome in situ
CCIS	: Carcinome canalaire in situ
CLIS	: Carcinome lobulaire in situ
HBPM	: Héparine de bas poids moléculaire
CHU	: Centre hospitalier universitaire
ATCD	: Antécédents
QSE	: Quadrant supéro-externe
QIE	: Quadrant inféro-externe
QII	: Quadrant inféro-interne
QSI	: Quadrant supéro-interne
IRM	: Imagerie par résonnance magnétique
ACR	: American college of radiology
HER2	: Human epidermal receptor 2
CA 15-3	: Cancer antigen 15-3
NFS	: Numération formule sanguine
PAM	: Plaque aréolo-mamelonnaire
BI-RADS	: Breast imaging reporting and data system
OMS	: Organisation mondiale de la santé
SBR	: Scarff Bloom Richardson
GS	: Ganglion sentinelle
BRCA	: Breast Cancer
INCa	: Institut national du cancer
ADN	: Acide désoxyribonucléique
PALB2	: Partner localizer of BRCA2
RR	: Risque relatif

HCA	: Hyperplasie canalaire atypique
HLA	: Hyperplasie lobulaire atypique
LIN	: lobular intraepithelial neoplasia
ULCT	: unités lobulaires canalaire terminales
CLI	: Carcinome lobulaire infiltrant
IC	: Intervalle de confiance
RO	: Récepteur de l'œstrogène
RP	: Récepteur de progestérone
RA	: Récepteur des androgènes
KI67	: Marqueur de prolifération
CDH	: E-Cadhérine
HE	: Hématéine Eosine
HES	: Hématéine Eosine Safran
HAS	: Haute autorité de santé
TDM	: Tomodensitométrie
CHR	: Centre hospitalier régional
SETC	: Séquelle esthétique de traitement conservateur
TRAM	: Transverse rectus abdominis myocutaneous
RMI	: Reconstruction mammaire immédiate
LH-RH	: Luteinizing Hormone Releasing Hormone
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
EORTC	: European organization for research and treatment of cancer
NSABP	: National surgical adjuvant Breast and Bowel Project
NCCN	: National comprehensive cancer network
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
EUSOMA	: European Society of Mastology



Plan



INTRODCUTION	1
MATERIELS ET METHODES	4
RESULTATS	5
I. Données épidémiologiques	9
1. Fréquence	10
2. Age	10
3. Origine du malade	11
4. Profession	12
5. Niveau scolaire	12
6. Niveau socio-économique	13
7. Habitudes toxiques	14
II. Antécédents gynéco-obstétricaux	15
1. Age de la ménarche	15
2. Activité génitale	15
3. Parité	16
4. Age de la 1ère grossesse	17
5. Allaitement	17
6. La prise hormonale	17
7. Antécédents gynécologiques	18
III. Antécédents médicaux et chirurgicaux	19
1. Les antécédents personnels	19
2. Les antécédents familiaux	20
IV. Les données cliniques	20
1. les circonstances de découverte :	20
2. Le motif de consultation	21
3. Examen Clinique	22
V. Données du bilan para clinique	26
1. Mammographie	26
2. Echographie mammaire	28
3. IRM mammaire	28
4. Histologie	29
5. Type histologique	30
VI. Bilan pré-thérapeutique	32
1. Récepteurs hormonaux :	32
2. Statut HER2 :	32
VII. Prise en charge thérapeutique :	33
1. Traitement initial	33
2. Traitement locorégional	34
3. Traitement systémique	37
VIII. Surveillance	39
1. Moyens de surveillance	39
2. Complications du traitement	39

3. Décès	40
DISCUSSION	42
RAPPELS	43
I. ANATOMIE PATHOLOGIQUE	43
1. Tumeurs malignes épithéliales	49
2. Tumeurs malignes non épithéliales	50
II. Epidémiologie	50
1. Incidence	52
2. facteurs de risque	60
III. Physiopathologie	60
1. Mécanisme de l'oncogenèse	60
2. L'évolution du CCIS en carcinome infiltrant	65
3. L'évolution du CLIS en carcinome infiltrant	67
IV. Biologie Moléculaire	68
A. carcinome canalaire in situ	68
B. Carcinome lobulaire in situ	72
V. Diagnostic	76
1. Diagnostic clinique	76
2. Circonstances de découverte :	77
3. Examen clinique	78
4. Diagnostic radiologique	80
5. Diagnostic histologique	91
VI. Prise en charge thérapeutique	97
1. Chirurgie	97
2. Radiothérapie	115
3. Traitement systémique	117
PRONOSTIC	129
CONCLUSION	133
ANNEXES	136
RESUME	149
BIBLIOGRAPHIE	154



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

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

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

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

Nous allons rapporter 16 cas de patientes qui ont été prises en charge au service de Gynécologie Obstétrique, Anatomie-pathologie et Oncologie médicale du

Carcinome in situ du sein au CHU Mohamed VI de Marrakech

CHU Med VI Marrakech entre le mois de mars de l'année 2006 et le mois d'avril de l'année 2017.

L'objectif principal de l'étude est de déterminer les modalités diagnostiques, moyens thérapeutiques ainsi que le pronostic.



Matériels et Méthodes



I. Description de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur 16 patientes qui ont été prises en charge au service de Gynécologie Obstétrique, Anatomie-pathologique et oncologie médicale du CHU Med VI de Marrakech entre le mois de mars de l'année 2006 et le mois d'avril de l'année 2017

II. Critères d'inclusion :

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

III. Critères étudiés :

- ***Caractéristiques des patientes :***

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

- ***Diagnostic :***

Le diagnostic de la lésion a été basé sur:

***Des critères cliniques:**

- le siège.
- la localisation définie par les quatre quadrants mammaires.
- les mensurations.

- le caractère palpable ou non de la tumeur.
- la mobilité par rapport aux deux plans, la présence ou non de signes inflammatoires en regard.
- ou sur l'absence de lésion palpable.

***Des critères radiologiques:** à l'aide de la mammographie et de l'échographie mammaire:

- la localisation de la lésion.
- les caractéristiques mammographiques et échographiques.

***Des critères histologiques:**

- Le type de prélèvement (biopsie simple, examen extemporané, cytoponction, pièce opératoire).
- L'analyse histologique du fragment prélevé.

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

➔ **Prise en charge**

thérapeutique:

Techniques chirurgicales

- types de chirurgie : Tumorectomie Quadrantectomie Mastectomie
- La réalisation ou pas de ganglion sentinelle.

- Analyse histopathologique de la pièce opératoire et des ganglions du creux axillaire.
- Autres traitements adjuvants

Surveillance:

- Clinique
- Biologique
- radiologique

IV. Critères d'exclusion :

- Les cancers du sein chez l'homme.
- Les patientes n'ayant pas de preuve histologique.
- Les patientes n'ayant pas de traitement ou qui étaient perdues de vue avant d'avoir terminer le traitement.
- Les 24 dossiers non exploitables ont été exclus de notre étude.

V. Méthode de recueil des données :

- Les registres d'hospitalisation.
- Les dossiers médicaux des services de gynécologie-obstétrique et oncologie médicale CHU Med VI Marrakech.
- La collaboration du personnel médical et paramédical.
- Notre fiche d'exploitation préalablement établie [annexe 1] nous a permis de recueillir les données sur les variables à l'étude.
- La saisie et l'analyse des données ont été faites au moyen du logiciel EXCEL outre l'adoption d'une méthode descriptive utilisant des variables simples.

- L'anonymat et la confidentialité des informations ont été respectés lors du recueil des données.



Résultats



A la lumière de l'analyse des dossiers médicaux des patientes suivies au service de gynéco-obstétrique et oncologie médicale du CHU Med VI de Marrakech entre 2006 et 2017, nous avons retenu 16 cas de CIS après avoir exclus 24 dossiers non exploitables.

I. Données épidémiologiques:

1. Fréquence :

Durant la période d'étude s'étalant sur 12 ans, 40 cas de CIS du sein ont été hospitalisés au CHU Med VI de Marrakech dont 13 ont été pris en charge au service de Gynécologie-obstétrique, 03 pris en charge en oncologie médicale alors que les 24 cas restants n'ont pas pu être exploités.

- Notre étude a porté au total sur 16 cas.
- La fréquence était de 3.33 cas par an en moyenne.

2. Age :

La tranche d'âge la plus touchée était de 46 à 69 ans avec des extrêmes de 29 ans et 79 ans. (Tableau I et figure 10)

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

AGES	EFFECTIFS	POURCENTAGES %
≤20	0	0
21-45	5	31,25
46-69	10	62,5
>69	1	6,25
Total	16	100

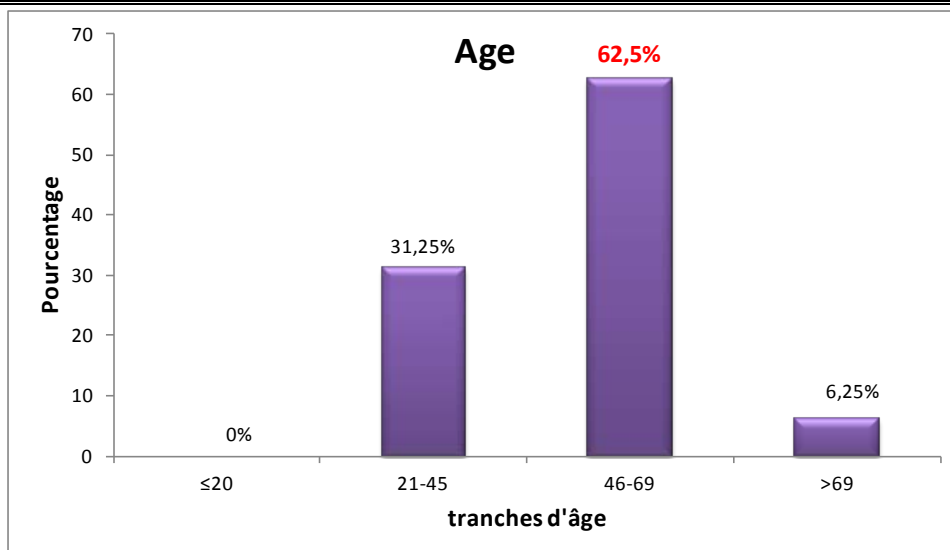


Figure 1 : Répartition des malades selon la tranche d'âge

10 patientes (62.5%) sont âgées entre 46 et 69 ans, tranche d'âge la plus fréquente (tableau I et figure 10) avec des extrêmes de 29 ans et 79 ans.

3. Origine du malade :

Tableau II : Répartition des malades par origine.

origine	effectifs	Pourcentages %
rurale	7	43,75
urbaine	9	56,25
total	16	100

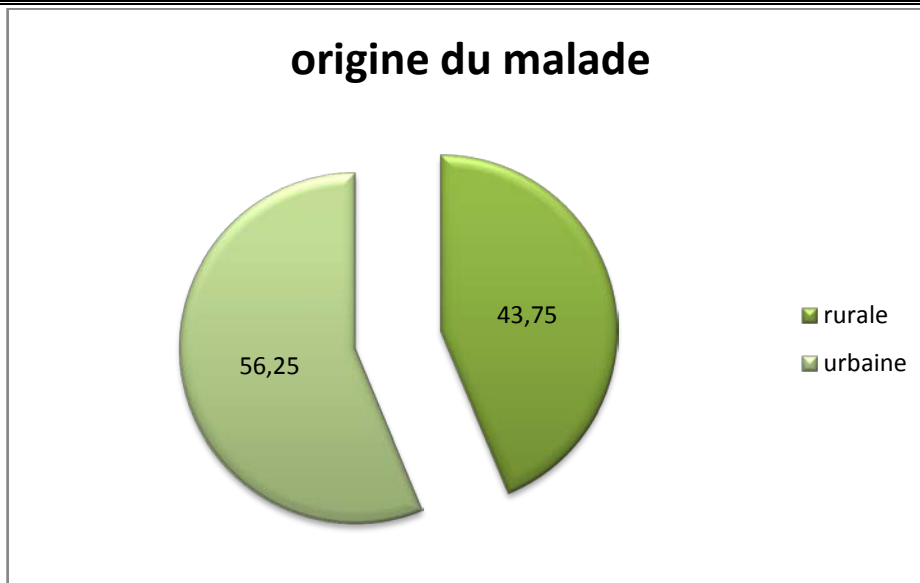


Figure 2 : répartition des malades selon leur origine.

7 patientes (43.75%) sont d'origine rurale, alors que 9 patientes (56.25%) sont d'origine urbaine.

4. Profession :

Toutes les patientes sont des femmes au foyer et n'exercent aucune profession.

5. Niveau scolaire :

Tableau III : Répartition des malades selon le niveau scolaire.

niveau scolaire	effectifs	Pourcentages %
bas	10	62,5
moyen	6	37,5
haut	0	0
total	16	100

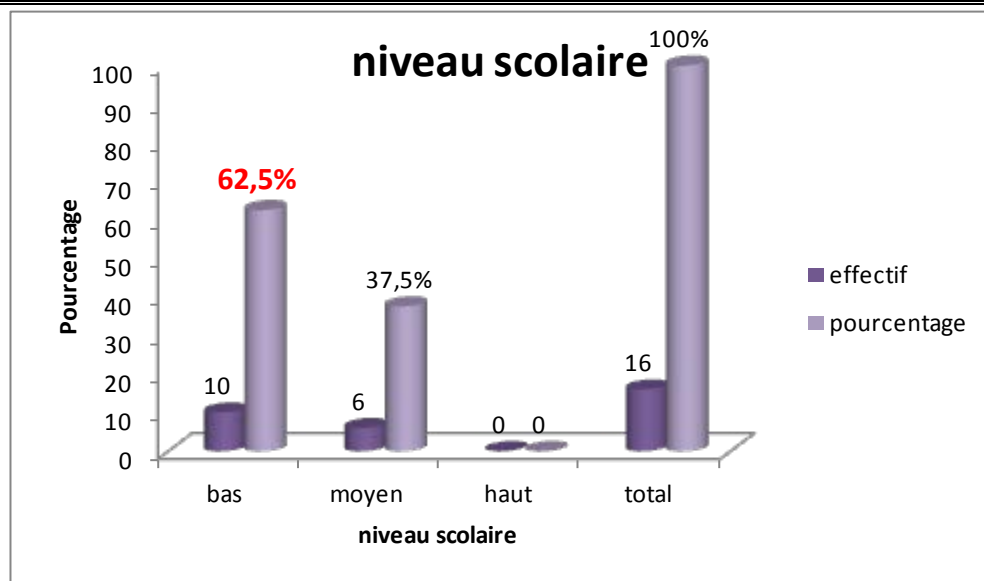


Figure 3 : répartition des malades selon leur niveau scolaire.

10 patientes (62.5%) ont un bas niveau intellectuel, tandis que 6 patientes (37.5%) ont un niveau scolaire moyen.

6. Niveau socio-économique :

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

niveau socio-économique	effectifs	Pourcentages %
bas	11	68,75
moyen	5	31,25
haut	0	0
total	16	100

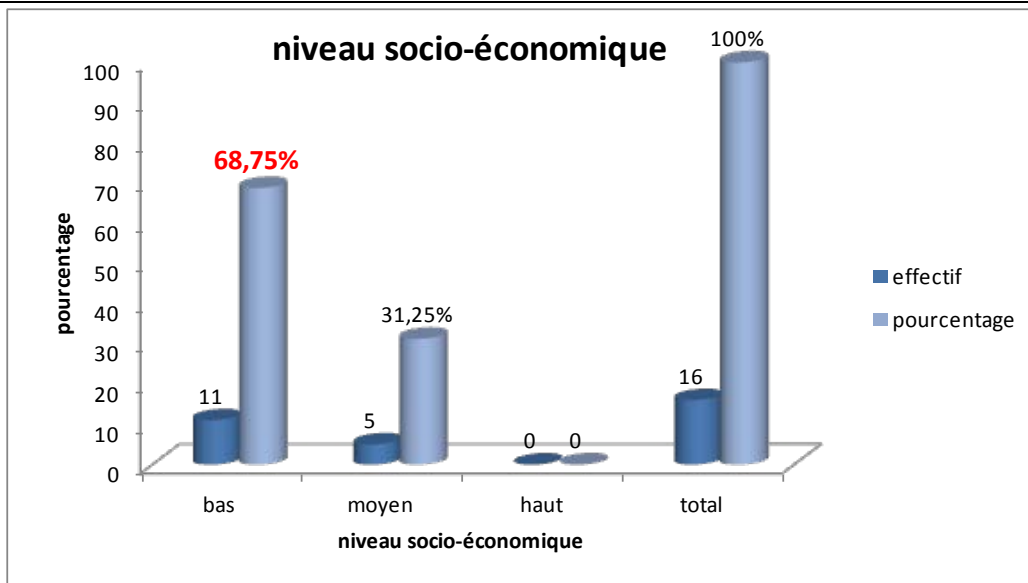


Figure 4 : répartition des malades selon leur niveau socio-économique.

11 patientes (68.75%) ont un bas niveau socio-économique alors que 5 d'entre elles (31.25%) ont un moyen niveau socio-économique.

7. Habitudes toxiques :

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

II. Antécédents gynéco-obstétricaux:

1. Age de la ménarche :

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

Age de la ménarche	effectifs	Pourcentages %
≤12ans	8	50
>12ans	8	50
total	16	100

La moitié des patientes (50%) avaient leur première ménarche à l'âge de 12ans.

2. Activité génitale :

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

ménopause	effectifs	Pourcentages %
oui	7	43,75
non	9	56,25
total	16	100

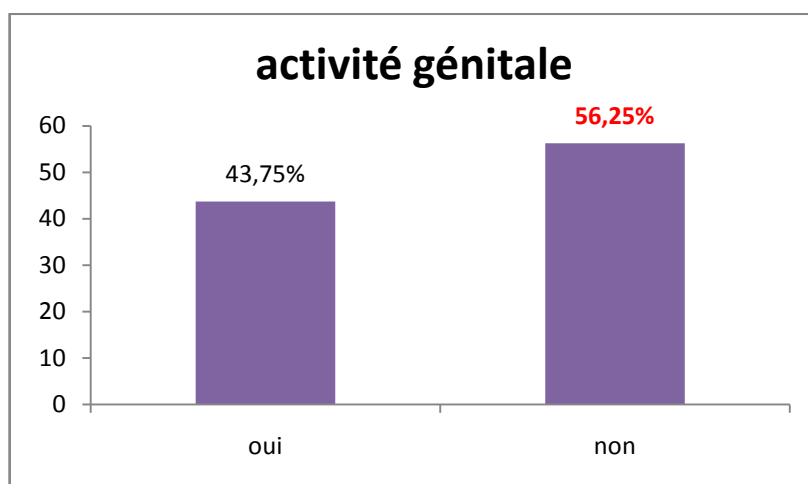


Figure 5 : répartition des malades selon leur activité génitale.

07 de nos patientes (43.75%) étaient ménopausées lors du diagnostic, avec un moyen d'âge ≤ 55 ans alors que les 09 autres patientes (56.25%) sont toujours en période d'activité génitale.

3. Parité :

Tableau VII : Répartition des malades selon la parité.

parité	effectifs	Pourcentages%
nullipare	2	12,5
paucipare	6	37,5
multipare	8	50
Total	16	100

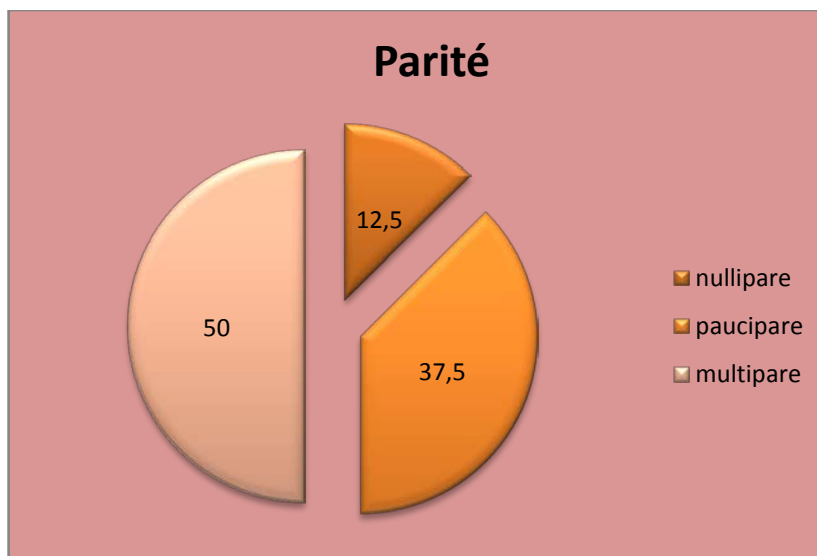


Figure 6 : résultats de l'étude de parité dans notre série.

02 de nos patientes (12.5%) sont nullipares tandis que 06 soit (37.5%) sont paucipares.

L'autre moitié des patientes étaient multipares.

4. Age de la 1^{ère} grossesse :

Dans notre série, 75% des patientes ont eu leur première grossesse avant 30ans. Une grossesse tardive (>30ans) a été observée seulement chez 2 patientes (12.5%).

L'âge moyen de la première grossesse était de 30 ans avec des extrêmes de 13 ans et 37 ans.

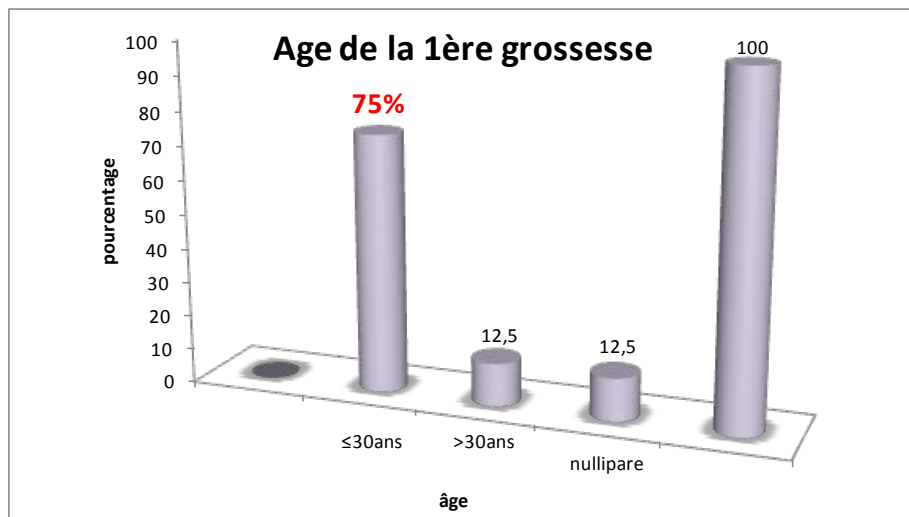


Figure 7 : Age de la 1^{ère} grossesse.

5. Allaitement :

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

L'allaitement mixte a été retrouvé chez 02 patientes aussi de durée imprécise.

6. La prise hormonale :

Toutes nos patientes de la série étaient sous contraception hormonale, de type orale (oestroprogestatifs) d'une durée imprécise, sauf une patiente qui n'était pas sous aucun type de contraception.

7. Antécédents gynécologiques :

7.1 Antécédents personnels :

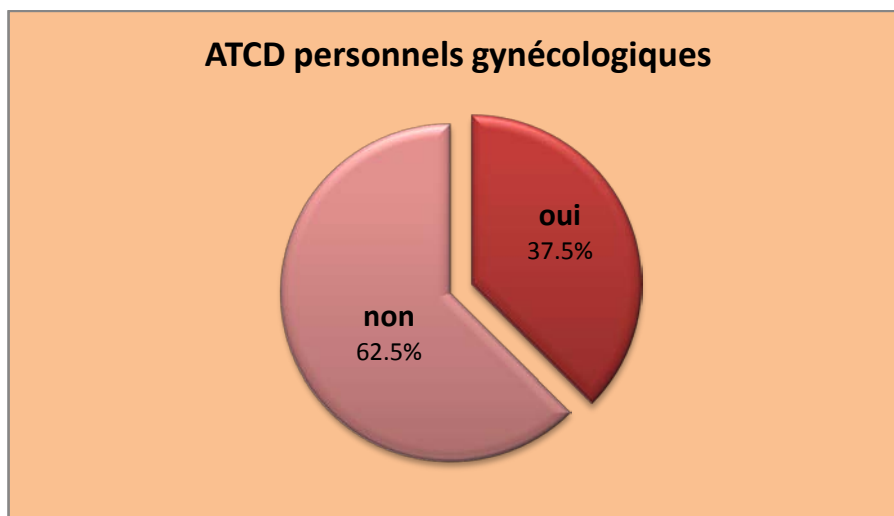


Figure 8 : Antécédents personnels gynécologiques.

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

- 02 patientes (12.5%) étaient suivies pour un néo du sein controlatéral.
- 02 patientes (12.5%) avaient une dystrophie fibrokystique du sein controlatéral.
- patiente (6.25%) avait un polype de la lèvre antérieure du col ayant bénéficié d'un bistournage.
- 01 patiente (6.25%) a subi une hystérectomie (cause non documentée).

7.2 Antécédents familiaux :

Dans notre série, deux patientes ont eu des antécédents familiaux de mastopathie à des degrés différents de parenté soit (12.5%), un cas était un cancer du sein confirmé histologiquement et l'autre était un nodule du sein opéré sans signe de malignité.

Tableau VIII : Antécédents familiaux de mastopathie.

Lien de parenté	Nombre de cas	Pourcentages%
Fille	1	6.25
sœur	1	6.25
Total	2	12.5

III. Antécédents médicaux et chirurgicaux :

1. Les antécédents personnels :

1.1 Médicaux :

Quatre patientes ont été suivies pour diabète et mises sous traitement, trois pour une hypertension artérielle gardées sous traitement et 01 cas de rhumatisme articulaire. Ces pathologies ont été équilibrées avant le début du traitement.

1.2 Chirurgicaux :

Pour les antécédents chirurgicaux, on repère 02 patientes cholécystectomisées et une qui a subi une thyroïdectomie et mise sous traitement hormonal substitutif (levothyrox), et une quatrième ayant bénéficié d'une hystérectomie (étiologie imprécise).

Tableau IX : Antécédents médicaux et chirurgicaux.

Antécédents	Nombre de cas	Pourcentages %
Diabète	4	25
Hypertension artérielle	3	18.75
Rhumatisme articulaire	1	6.25
Cholécystectomie	2	12.5
Thyroïdectomie	1	6.25
Hystérectomie	1	6.25
Total	12	75

2. Les antécédents familiaux :

Une patiente dans notre série avait un père suivi pour un cancer du poumon et une mère suivie pour un cancer du foie.

IV. Les données cliniques :

1. les circonstances de découverte :

Chez 12 patientes soit (75%) des cas, la symptomatologie révélatrice première a été l'autopalpation d'un nodule du sein.

02 patientes soit (12.5%) ont découvert le début de la maladie par le biais de l'échographie mammaire de contrôle.

Alors que chez (12.5%) les signes révélateurs de début de la maladie étaient retrouvés grâce à la mammographie de contrôle et à l'examen clinique.

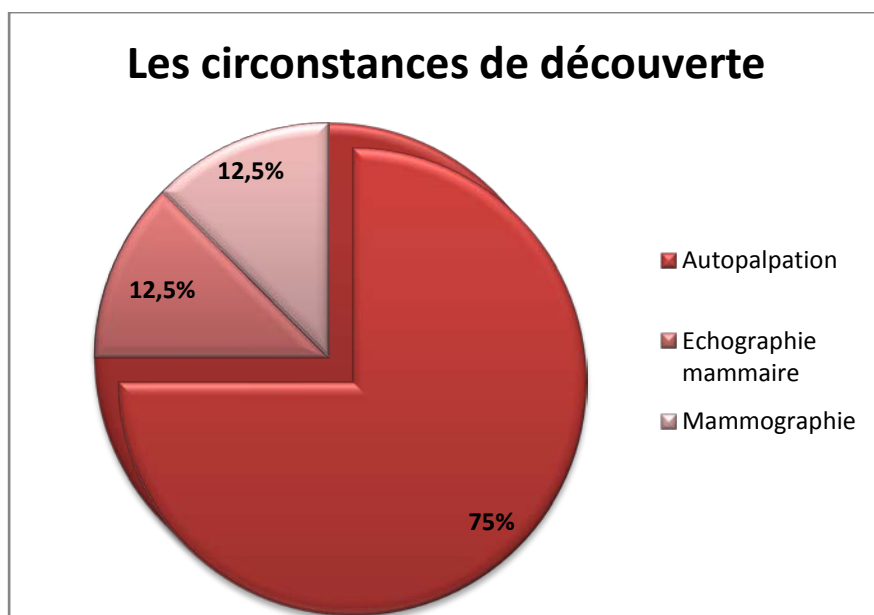


Figure 9: répartition des malades selon les circonstances de découverte.

2. Le motif de consultation :

Aucune patiente n'est venue par voie du dépistage.

- La palpation d'un nodule du sein isolé était le 1^{er} motif induisant une consultation chez nos patientes soit 10 cas (62.5%).
- aucun cas d'écoulement mamelonnaire isolé n'a été trouvé, néanmoins un écoulement mamelonnaire associé à un nodule du sein a été rapporté chez une seule patiente soit (6.25%).
- La mastodynies a été rapportée chez 02 patientes soit (12.5%).
- La modification cutanée dans 18.75% des cas soit 3 patientes de notre série, parmi ces 03 cas la notion de rétraction du mamelon était présente dans un seul cas.

Tableau X : Motif de consultation.

Motifs de consultation	effectifs	Pourcentages %
nodule	10	62,5
Ecoulement mamelonnaire	1	6,25
Mastodynies	2	12,5
Modification cutanée	3	18,75
Total	16	100

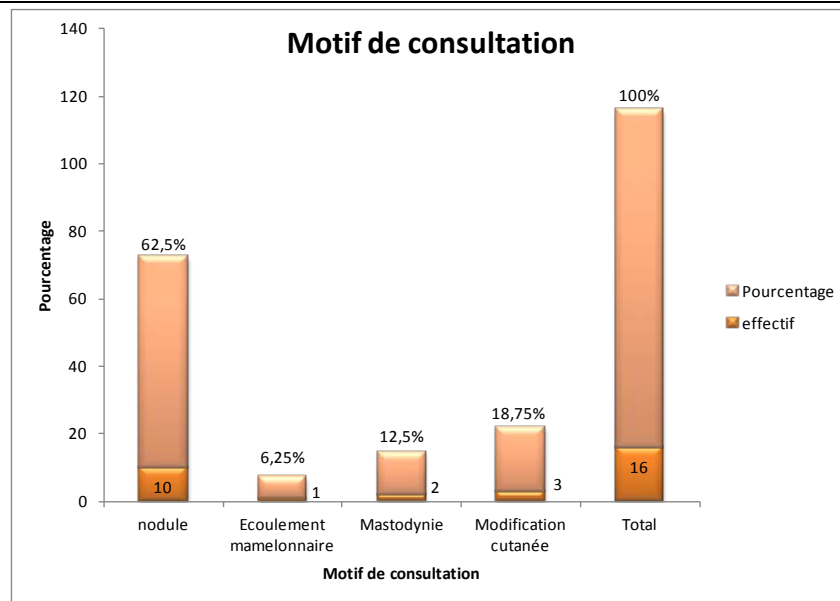


Figure 10: répartition des malades selon le motif de consultation.

3. Examen Clinique :

3.1 Siège de la tumeur :

Nous avons noté la prédominance de l'atteinte du sein gauche avec un taux de 68.75% (11 patientes) Chez nos malades.

Tableau XI : Répartition des tumeurs selon le côté atteint.

Côté atteint	Effectifs	Pourcentages %
Droit	05	31.25
Gauche	11	68.75
Bilatéral	0	0
Total	16	100

Carcinome in situ du sein au CHU Mohamed VI de Marrakech

Etant donné qu'il s'agissait de nodules du sein de petite taille, il était facile de préciser les limites des lésions et de déterminer leurs emplacements, soit :

Un seul quadrant dans 62.5% des cas dont le QSE est le plus fréquemment touché (43.75 %)

L'atteinte du prolongement axillaire a été rapportée dans un seul cas soit (6.25%),

Ainsi que la zone rétro-aréolaire (6.25%).

Tableau XII : Répartition des patientes selon la localisation de la tumeur au niveau du sein.

Siège	Nombre de cas	Pourcentages %
QSE	7	43.75
Jonction QSE+ QIE	1	6.25
QII	1	6.25
QSI	1	6.25
QSI+Rétro-aréolaire	1	6.25
QSE+ Prolongement axillaire	1	6.25
Jonction QSI+QSE	1	6.25
QIE	1	6.25
Pas de nodule palpable	2	12.5
Total	16	100

3.2 Taille de la tumeur :

La taille des nodules cliniquement palpables variaient entre 1cm et 8cm avec une moyenne de 2.45 cm.

- ❖ Chez 08 de nos patientes, la taille tumorale ne dépassait pas 2cm,
- ❖ Chez 04 patientes, la tumeur mesurait plus de 2cm,
- ❖ 02 patientes avaient une taille imprécise de la tumeur,
- ❖ Chez 02 patientes nous n'avons palpé aucun nodule.

Tableau XII : Taille de la tumeur chez nos patientes

Taille de la tumeur	Nombre de cas	Pourcentage %
1cm	4	33.33
1.5cm	1	8.33
2cm	3	25
3cm	2	16.68
4cm	1	8.33
8cm	1	8.33
Total	12	100

3.3 Caractéristiques de la tumeur :

L'anomalie morphologique la plus fréquemment retrouvée dans notre série était la présence d'une masse palpable et ceci chez 14 de nos patientes.

Les caractéristiques tumorales les plus retrouvées dans notre étude sont : le caractère indolore, la consistance ferme, et la mobilité par rapport aux deux plans.

Ce tableau résume les caractéristiques cliniques des tumeurs palpées:

Tableau XIII : Caractéristiques cliniques des tumeurs palpées.

Caractéristiques de la masse palpable	Fréquence
Douleur -Présente -Absente	-02 cas -12 cas
Consistance -Ferme -Dure -Imprécise	-02 cas -11 cas -01 cas
Fixité -Mobile par rapport aux deux plans -Fixe par rapport au plan superficiel -Fixe par rapport au plan profond	-12 cas -02 cas -0 cas

3.4 Atteinte ganglionnaire :

L'examen clinique des aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires a objectivé des ganglions axillaires homolatéraux mobiles dans 12.5 % des cas et fixés dans 6.25% des cas.

- ❖ Aucune patiente n'a eu des adénopathies sus-claviculaires révélées à la palpation.
- ❖ Chez 13 patientes les aires ganglionnaires étaient libres, soit (81.25%).

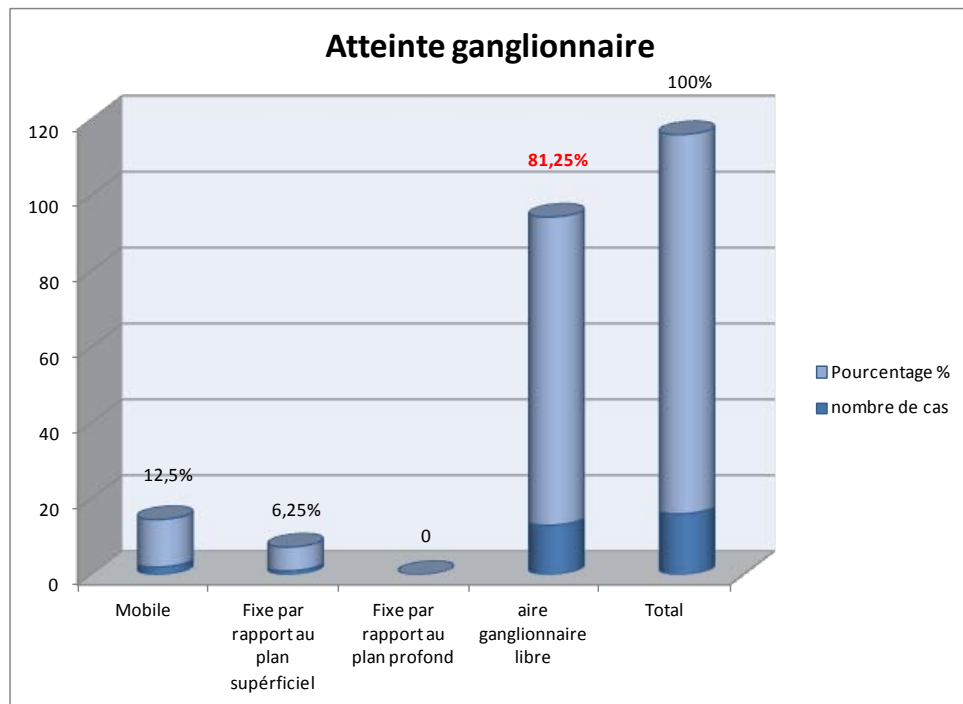


Figure 11: répartition des malades selon l'atteinte ganglionnaire.

3.5 L'examen somatique :

L'examen somatique chez toutes les patientes ne révèle aucune anomalie sauf chez une seule qui est suivie pour le rhumatisme articulaire et avait des gonalgies et douleur des épaules.

V. Données du bilan para clinique :

Toutes les patientes à l'étude avaient bénéficié d'une documentation paraclinique qui a posé le diagnostic, avant d'être adressées à notre service pour complément thérapeutique sauf 03 d'entre elles, soit (18.75%), chez qui nous n'avons pas trouvé de documents dans leurs dossiers médicaux.

1. Mammographie :

Treize patientes ont bénéficié d'une mammographie qui a révélé la présence d'une opacité chez 11 patientes d'entre elles, soit 68.75%.

Carcinome in situ du sein au CHU Mohamed VI de Marrakech

- ❖ Opacité stellaire suspecte de malignité chez 6.25% des patientes soit 01 cas.
- ❖ Opacité mal limitée chez 18.75% des patientes soit 03 cas.
- ❖ Opacité homogène de contours réguliers chez une seule patiente soit 6.25 %.
- ❖ Les 06 autres patientes n'avaient pas des caractéristiques précises de leurs opacités à la mammographie.
- ❖ Une désorganisation architecturale chez 25% des patientes.
- ❖ Un épaissement de la peau en regard chez 31.25%.
- ❖ Les microcalcifications ont été présentées dans 50% des cas, soit 08 patientes :

Ces microcalcifications sont associées à l'opacité dans 37.5% des cas, soit chez 06 patientes. Elles demeurent isolées dans les deux autres cas, soit 12.5%.

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

Tableau XIV : Les résultats de la mammographie.

Aspect mammographique	Nombre de cas	Pourcentage %
Opacité :		
-opacité stellaire	-01	-6.25
-opacité avec contours réguliers	-01	-6.25
-opacité mal limitée	-03	-18.75
-Imprécise	-06	-37.5
-Total	-11	-68.75%
Microcalcifications :		
-associées à l'opacité	-06	-37.5
-isolées	-02	-12.5
-Total	-08	-50%
Désorganisation architecturale	-04	-25%
Epaississement cutané	-05	-31.25%

2. Echographie mammaire :

Le complément échographique a été réalisé chez 11 patientes soit 68.75% des cas et il a objectivé :

- ❖ Des images hypoéchogènes dans 25% des cas, isoéchogènes dans 6.25% des cas, hétérogènes dans 6.25% des cas.

En ce qui concerne les contours des lésions : ils étaient réguliers dans 6.25% des cas et irréguliers dans 18.75%.

- ❖ Deux formations solides soit 12.5% des cas ainsi que deux formations kystiques.
- ❖ Un seul cas où la masse était difficilement repérable à l'échographie mammaire.
- ❖ Les lésions trouvées dans notre série ont été classées comme telles :

Tableau XV : La répartition des cas selon le classement ACR.

Classement ACR	Nombre des cas	Pourcentage %
ACR 1	0	0
ACR 2	1	6.25
ACR 3	1	6.25
ACR 4	4	25
ACR 5	0	0
ACR imprécis	5	31.25

3. IRM mammaire :

L'IRM mammaire a été réalisée chez une patiente soit 6.25% des cas qui avait réalisé plusieurs échographies mammaires qui montrent des macrokystes remaniés du sein droit sur une dystrophie fibrokystique bilatérale surcroît , et l'IRM a objectivé un fond de dystrophie fibrokystique bilatérale avec des kystes remaniés et lésion sus-mamelonnaire gauche dont les caractères morphologiques sont classés ACR4.

- ❖ L'IRM mammaire dans le cadre du dépistage n'a été observée en aucun cas.

4. Histologie :

4.1 type de prélèvement :

a) La cytologie :

La cytologie n'a été demandée chez aucune de nos patientes dans notre formation.

b) la microbiopsie :

La micro biopsie au trucut a été réalisée chez 09 patientes, soit 56.25% des cas, au service de gynécologique obstétrique.

c) La biopsie chirurgicale :

La biopsie chirurgicale a été réalisée chez 03 patientes, soit 18.75% des cas sans examen extemporané.

d) Examen extemporané :

Dans notre série, Trois (03) de nos patientes ont bénéficié d'un examen extemporané soit 18.75 %.

e) Pièce opératoire :

Une mastectomie initiale a été réalisée chez une seule patiente ayant un ATCD du cancer du sein controlatéral soit 6.25%.

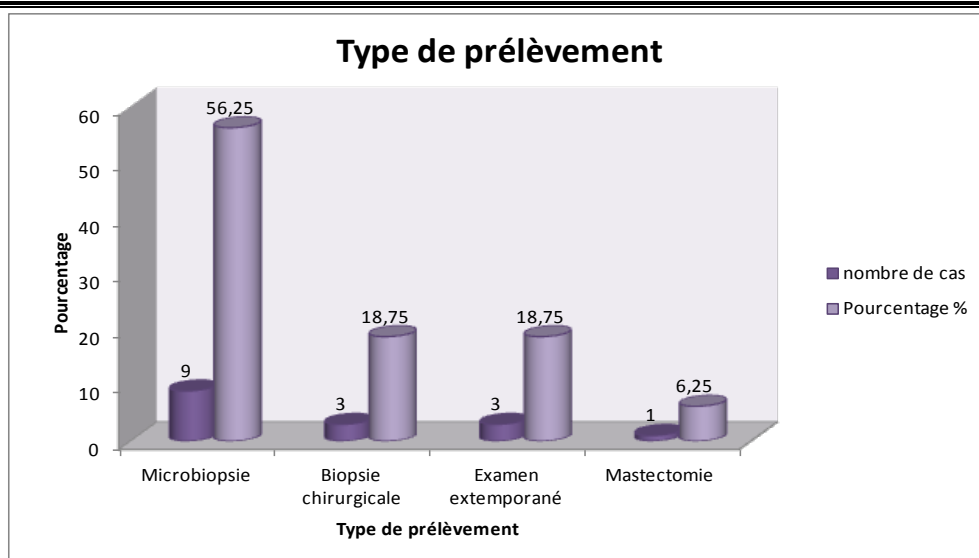


Figure 12: Nature du prélèvement anatomopathologiste.

5. Type histologique :

a) Le carcinome canalaire in situ :

L'étude histologique dans notre série a montré que 12 patientes portent un carcinome canalaire in situ pur au début soit 75% des cas et les 03 autres patientes avait en plus du CCIS une lésion carcinomateuse infiltrante soit 25% des cas.

b) grade :

Tableau XVI : Le grade du CCIS.

Grade du CCIS	Nombre des cas	Pourcentage %
Bas	1	6.25
Intermédiaire	2	12.5
Haut	11	68.75
Imprécis	2	12.5
Total	16	100

c) Comédonécrose :

Après la lecture des lames histologiques nous avons constaté que la présence de la comédonécrose est notée dans 50% des cas.

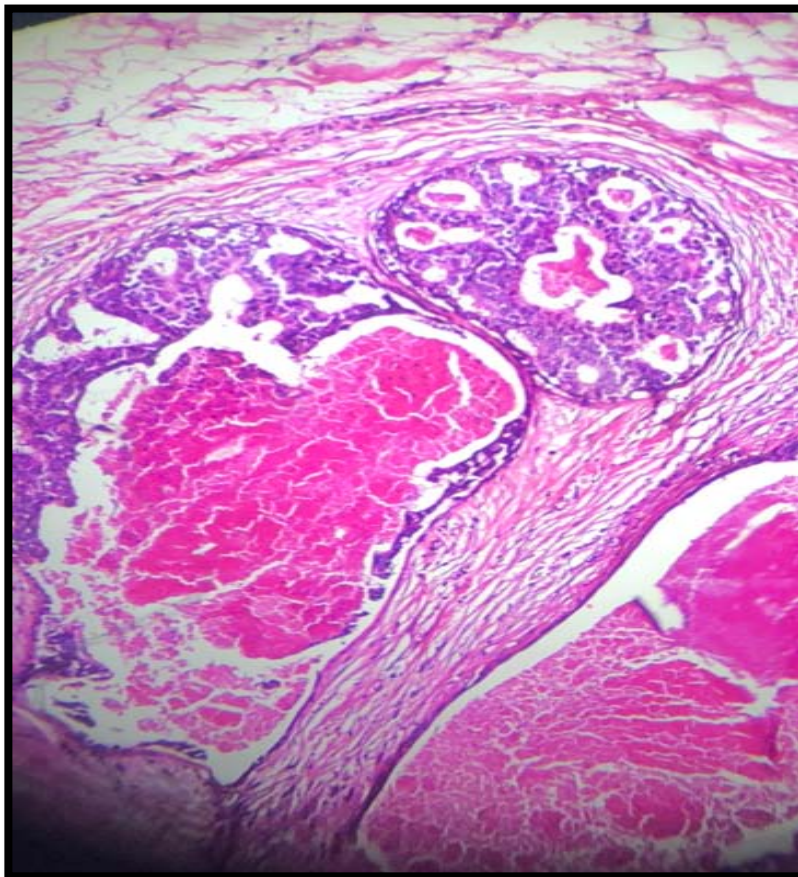


Figure : Carcinome intracanalair de grade intermédiaire avec présence de comédonécrose au centre.

Laboratoire El Fadel Marrakech

d) Carcinome lobulaire in situ :

Le CLIS n'a été observé chez aucune de nos patientes.

VI. Bilan pré-thérapeutique :

1. Récepteurs hormonaux :

La recherche des récepteurs hormonaux a été effectuée chez 03 patientes. Les récepteurs hormonaux ont été positifs dans les 3 cas soit 18.75% des cas.

2. Statut HER2 :

Le statut HER2 a été demandé chez une seule patiente soit 6.25 % et s'est révélé positif.

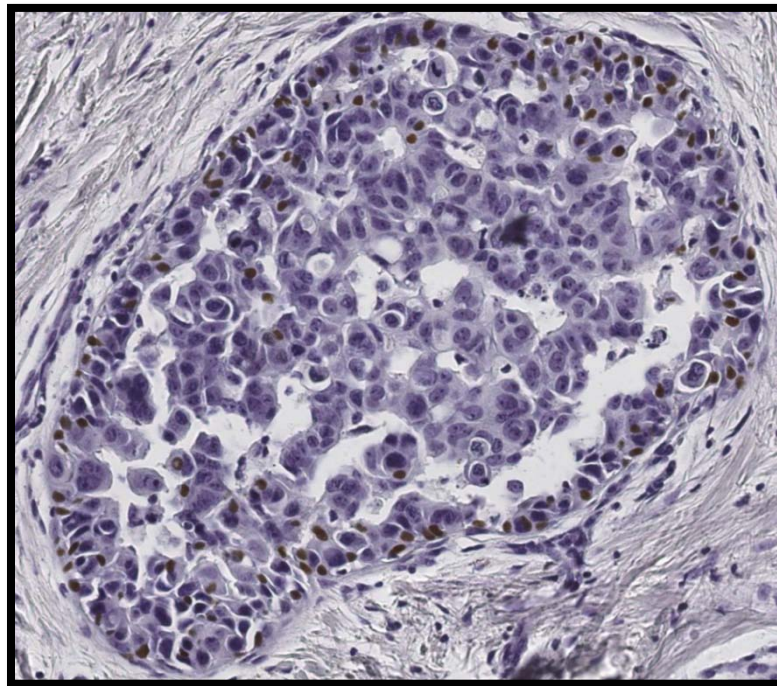


Figure : Carcinome canalaire in-situ de grade intermédiaire avec expression nucléaire des cellules de la couche myoépithéliale de l'anticorps anti-P63. Service d'anatomie pathologique, CHU Mohammed VI Marrakech

VII. Prise en charge thérapeutique :

Les moyens thérapeutiques ont fait appel à la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie et l'hormonothérapie.

1. Traitement initial :

Parmi les 16 patientes, 15 ont subi une chirurgie première contre 01 ayant débuté un protocole thérapeutique par une chimiothérapie néo adjuvante.

La répartition des cas en fonction du traitement de première intention figure dans le tableau suivant:

Tableau XVI : Le traitement initial.

Traitement initial	Nombre des cas	Pourcentages %
Chirurgie première	15	93.75
Chimiothérapie néo adjuvante	1	6.25
Total	16	100

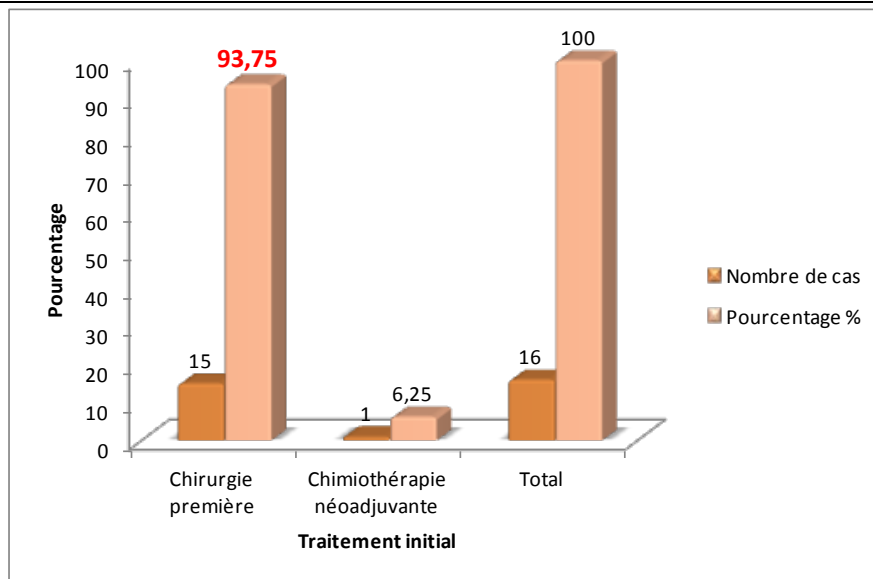


Figure 13: Traitement initial chez nos patientes.

2. Traitement locorégional:

2.1 Chirurgie :

Toutes les patientes dans notre série ont bénéficié d'un traitement chirurgical.

15 patientes ont subi une mastectomie type Patey, soit 93.75%, 03 de ces patientes ont bénéficié d'abord d'une tumorectomie puis d'une mastectomie de 2ème intention, alors que le traitement conservateur était réservé uniquement chez 01 patiente soit 6.25 %, puis repris chirurgicalement vu les limites d'exérèse qui étaient tumorales.

Les modalités de traitement chirurgical utilisées chez nos patientes sont résumées dans le tableau suivant:

Tableau XVII : Modalités du traitement chirurgical.

Modalités chirurgicales	Nombre de cas	Pourcentage %
Traitement radical :		
–Mastectomie avec curage axillaire	-11	68.75
–Mastectomie sans curage axillaire	-4	-25
Traitement conservateur	1	6.25
Total	16	100

2.2 Chirurgie ganglionnaire :

Dans notre série, 11 patientes ont été soumises à un curage ganglionnaire du premier et deuxième étage de berg alors que 05 patientes n'en ont pas bénéficié.

Le nombre de ganglions prélevés allant de 07 à 24 avec une moyenne de 12 par prélèvement.

L'envahissement ganglionnaire a été observé chez 03 de nos malades.

La technique du ganglion sentinelle n'a pas été réalisée chez nos patientes.

2.3 les suites opératoires :

Toutes les patientes de notre série ont eu les soins postopératoires suivants:

- ❖ Antalgiques
- ❖ Antibiotique prophylactique.
- ❖ Levé précoce et HBPM.
- ❖ Changement régulier de pansement (1j/2).
- ❖ Ablation des drains si ça ne ramène plus et des files à J10.

2.4 étude anatomo-pathologique de la pièce opératoire :

L'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire a mis en évidence un CCIS.

La micro-invasion et la micro-infiltration ont été notées dans 3 cas avec un taux de 18.75%. L'architecture du CCIS était solide et cribriforme dans 05 des cas soit 31.25 % et de type papillaire et crampon dans un seul cas soit 6.25%. La présence d'une maladie de Paget a été notée chez une seule patiente. L'envahissement ganglionnaire était, par ailleurs, présent dans 03 cas soit 18.75 %.

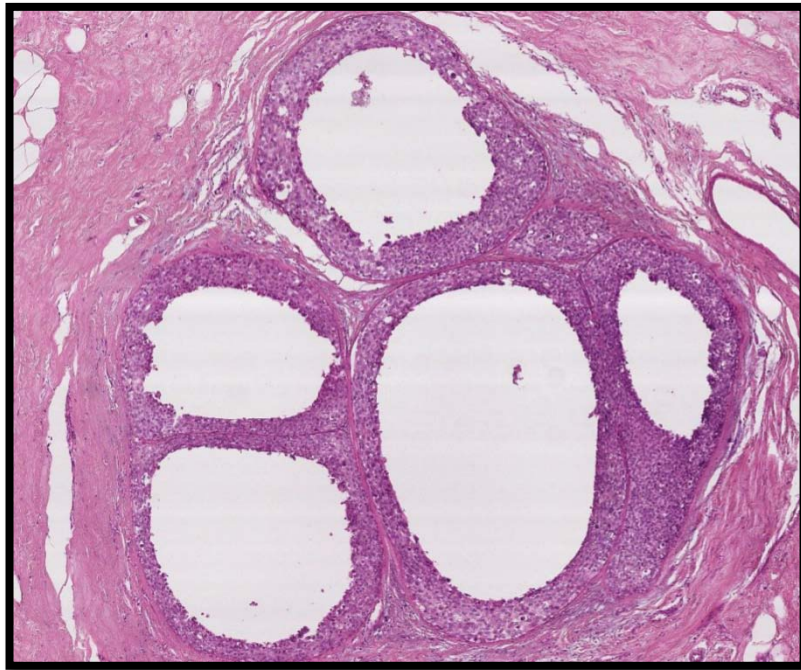


Figure: Carcinome canalaire in-situ de bas grade (coloration HE) service d'anatomie pathologique, CHU Mohammed VI Marrakech

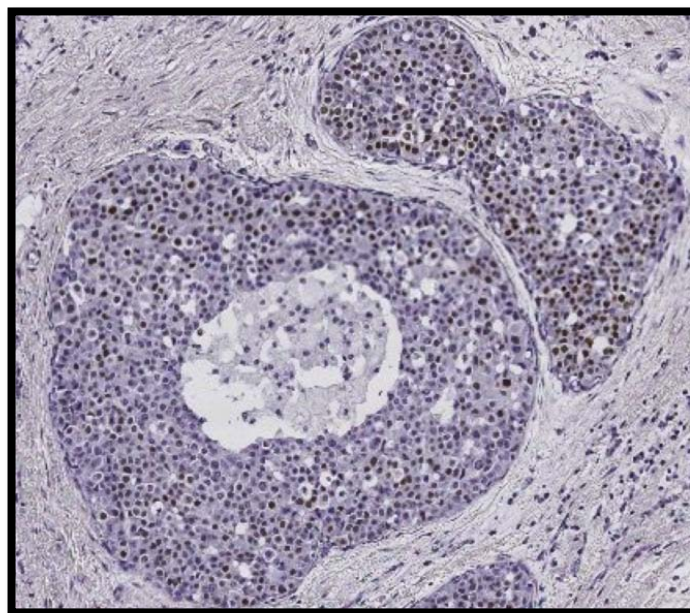


Figure: Expression nucléaire modérée de 30% des cellules carcinomateuses de l'indice prolifératif Ki67. Service d'anatomie pathologique, CHU Mohammed VI Marrakech

2.5 Radiothérapie :

La radiothérapie adjuvante a été indiquée chez une patiente soit 6.25% des cas.

3. Traitement systémique :

3.1 Chimiothérapie :

Quatre parmi nos malades ont été sujets à une chimiothérapie ce qui représente 25% des cas à l'étude alors que les 12 restantes n'y ont pas été soumises.

Dans 75% des cas la chimiothérapie était indiquée en situation adjuvante, contre 25% en néo adjuvant.

Tableau XVIII : : Répartition des cas en fonction des indications de chimiothérapie.

	<u>Nombre de cas</u>	<u>Pourcentages %</u>
Chimiothérapie adjuvante	3	75
Chimiothérapie néo adjuvante	1	25
Total	4	100

3.2 Hormonothérapie :

Les 03 patientes présentant des récepteurs hormonaux positifs avaient des rendez-vous postopératoires dans le service de l'oncologie médicale au CHU Med VI pour complément de prise en charge.

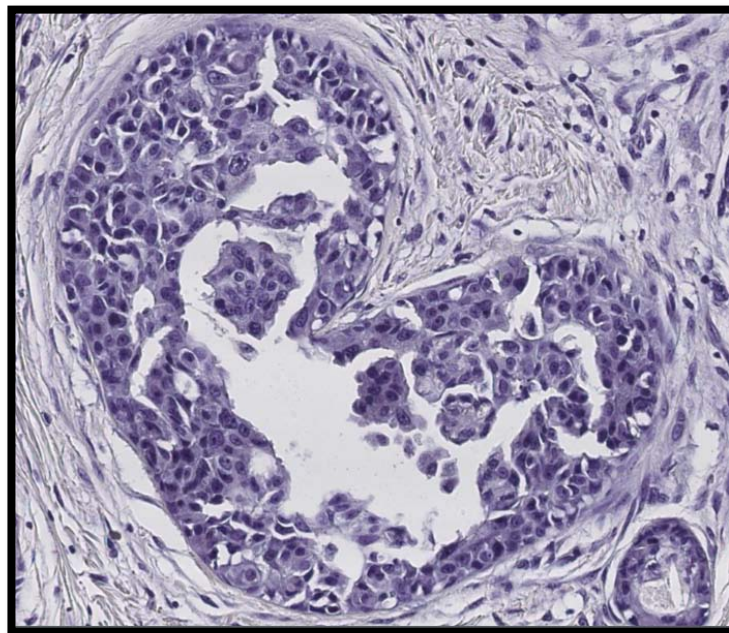


Figure : Carcinome canalaire in-situ de grade intermédiaire avec récepteurs de la Progestérone Négatifs (Absence d'expression nucléaire des anticorps anti-Progestérone).
Service d'anatomie pathologique, CHU Mohammed VI Marrakech

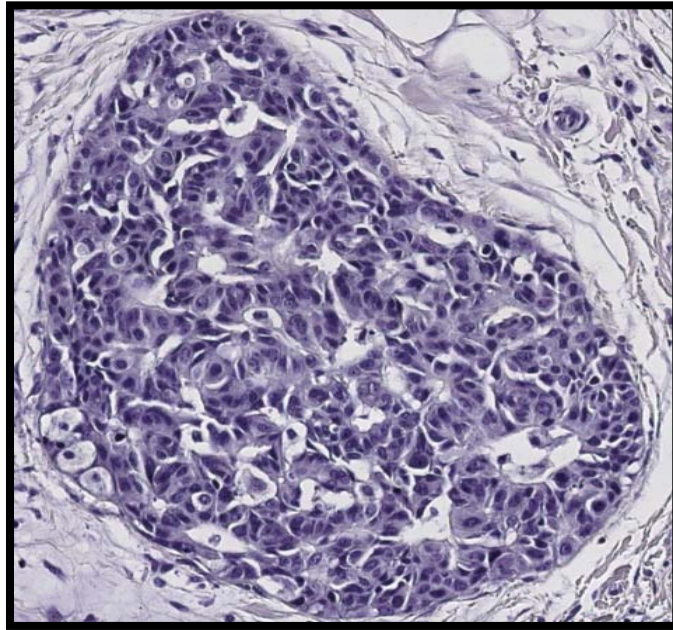


Figure : Carcinome canalaire in-situ de grade intermédiaire avec récepteurs de l'Estrogène Négatifs (Absence d'expression nucléaire des anticorps anti-Estrogène). Service d'anatomie pathologique, CHU Mohammed VI Marrakech

3.3 Thérapie ciblée :

La patiente ayant le récepteur HER2 positif a été adressée pour une éventuelle thérapie ciblée: Herceptine pour 18 cures.

VIII. Surveillance :

1. Moyens de surveillance :

La surveillance de nos patientes s'est basée sur :

- ❖ Pour les patientes n'ayant pas subi une chimiothérapie, en post chirurgical: Examen clinique général et para clinique par une échomammographie et demande du marqueur tumoral CA15-3.
- ✚ **Au cours de la chimiothérapie:** Examen clinique général et biologie (NFS; urée; créatinine).

✚ **Au cours de la radiothérapie:** Examen clinique des zones irradiées.

✚ **Après la fin du traitement:** Une surveillance était assurée chez nos patientes tous les 3 à 6 mois au cours des 3 premières années. Cette surveillance comportait :

1.1 Surveillance locale :

- ✓ Examen clinique de la paroi (après mastectomie) ou sein traité (après traitement conservateur), du sein controlatéral et des aires ganglionnaires homo et controlatéraux.
- ✓ Mammographie des 2 seins (si conservation du sein traité) ou du sein controlatéral en cas de mastectomie.

1.2 Surveillance générale :

- Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne.
- Scintigraphie osseuse et dosage du CA15-3.

2. Complications du traitement :

2.1 Complications post chirurgicales :

La complication la plus retrouvée dans notre étude était le Lymphoedème du membre supérieur et cela dans 09 cas soit 56.25 %, alors que l'hémorragie a été remarquée dans un seul cas soit 6.25 % ainsi que la douleur.

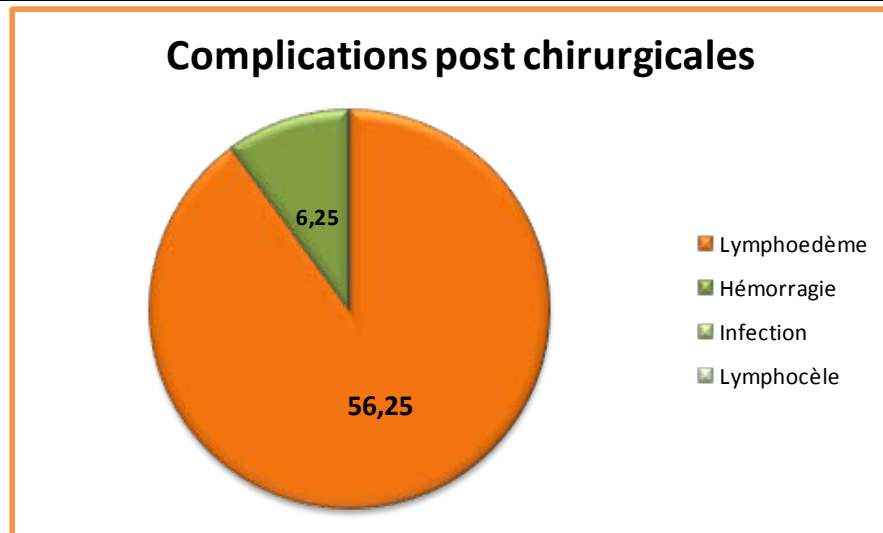


Figure 14:Les complications du traitement chirurgical chez nos patientes.

2.2 Complications post chimiothérapie :

Chez les quatre patientes qui ont été sous chimiothérapie nous avons constaté que :

- ✚ L'alopecie: chez 03 patientes soit 75% des cas.
- ✚ Toxicité digestive: chez 04 patientes soit 100% des cas, sous forme de nausées vomissements et diarrhées.
- ✚ Toxicité neurologique: aucune de nos patientes ne l'a manifestée ainsi que la toxicité pulmonaire.
- ✚ Toxicité hématologique: chez 01 patiente soit 25 % des cas, sous forme de neutropénie.
- ✚ Toxicité cardiaque: présente chez une seule patiente soit 25%.

3. Décès :

- ✚ Aucun décès n'est survenu pendant la période du traitement.



Discussion



RAPPELS:

I. ANATOMIE PATHOLOGIQUE [5–6]

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

1. Tumeurs malignes épithéliales

1.1 Les carcinomes non infiltrants

a) Carcinome canalaire in situ (intra canalaire) (CCIS)

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

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



Figure 15. [6] Carcinome canalaire in situ cribriforme ; bas grade de malignité (hématoxyline, éosine, safran x 64).

b) Carcinome lobulaire in situ (CLIS)

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

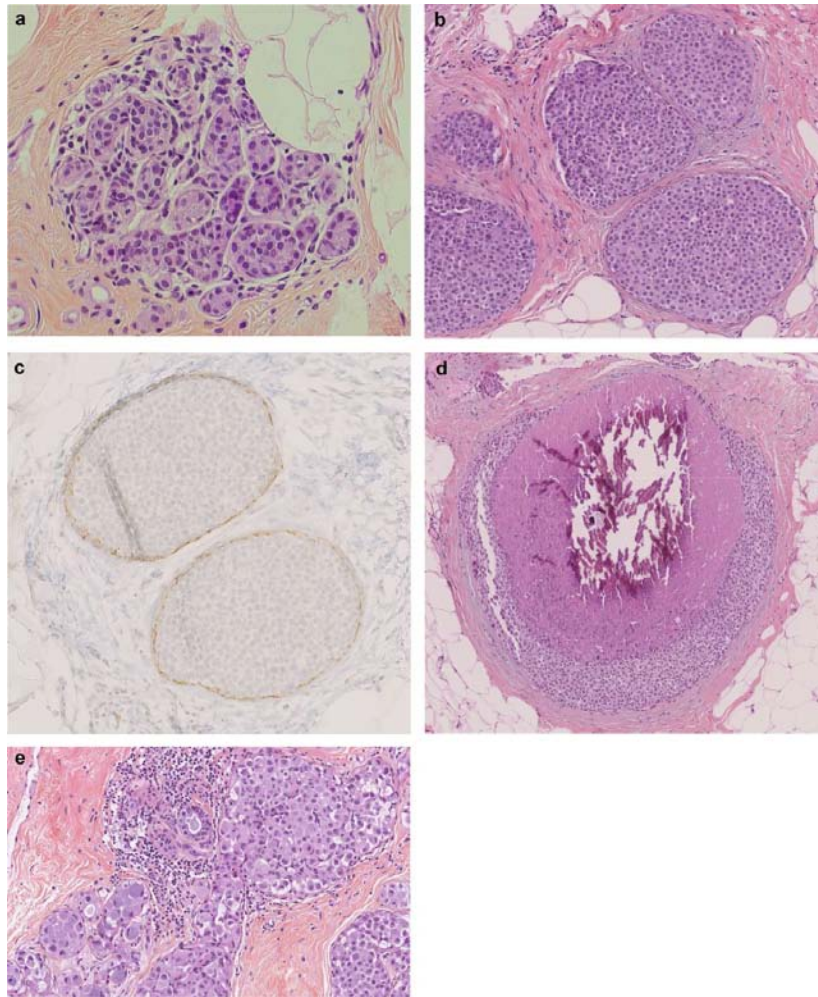


Figure 16 [16] : Aspects histologiques de la néoplasie lobulaire : a : hyperplasie lobulaire atypique : acini partiellement comblés, non distendus, par une prolifération de cellules monomorphes ; b : carcinome lobulaire in situ classique : acini totalement comblés et très distendus par une prolifération de cellules monomorphes ; c : carcinome lobulaire in situ : négativité de la E-cadhérine en immunohistochimie ; d : carcinome lobulaire in situ avec nécrose : prolifération centrée par un foyer de nécrose avec calcification ; e : carcinome lobulaire in situ pléomorphe : acini comblés par des cellules présentant des atypies nucléaires marquées.

1.2 Carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique

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

Macroscopie : aspect est très variable selon la taille de la tumeur . Il s'agit le plus souvent d'une tumeur à contours étoilés , irréguliers Les contours sont mal définis, avec une consistance ferme à dure et une couleur blanc-grisâtre à la coupe(Figure 17)



Figure 17 [5]: Aspect macroscopique : Carcinome canalaire infiltrant “de type non spécifique”

Histologie : les aspects sont très variés en fonction du degré de différenciation , la capacité des cellules tumorales à former des tubes , glandes, travées, ou massifs. La taille des cellules, les atypies nucléaires (taille et contours des noyaux , degré d'anisocaryose, nucléole) confèrent également un aspect morphologique différent à chaque tumeur . La densité en structures tumorales dépend du stroma plus ou moins abondant . De même les mitoses sont plus ou moins nombreuses . La présence d'une composante intracanaléculaire parfois très

développée modifie également l'aspect de la tumeur, son pronostic et les possibilités de prise en charge thérapeutique (Figure 15).

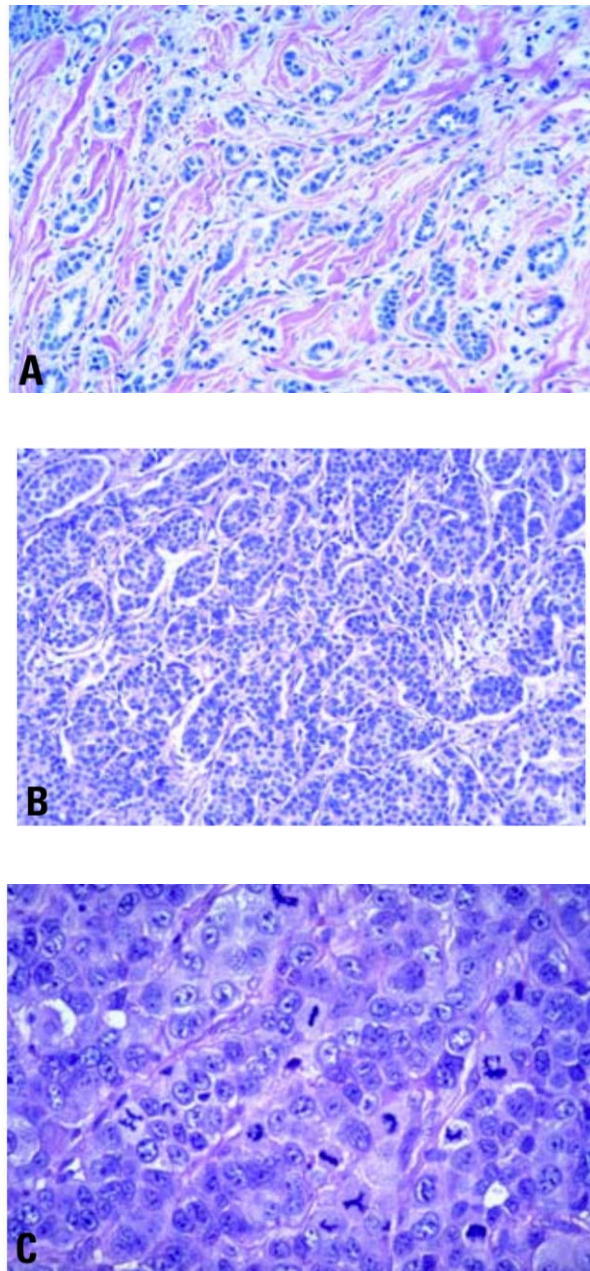


Figure 18. [5] A: CCI grade I, B: CCI grade II, C: CCI grade III

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

1.3 Carcinome lobulaire infiltrant

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

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



Figure 19. [5] Aspect macroscopique: carcinome lobulaire infiltrant

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

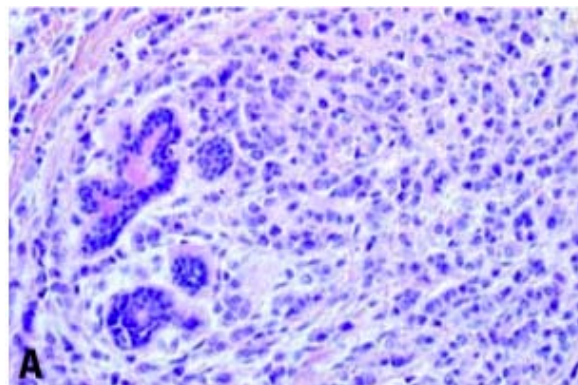


Figure 20. [5] Carcinome lobulaire invasive

1.4 Carcinome tubuleux :

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

1.5 Carcinome médullaire

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

1.6 Carcinome mucineux

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

1.7 Maladie de Paget du mamelon

La maladie de Paget du mamelon est une affection rare qui accompagne 1 à 4 % des cancers du sein. Elle correspond à l'infiltration de l'épiderme du mamelon par des cellules de type adénocarcinome. Cliniquement, elle se traduit par des éruptions eczématiformes au niveau du mamelon et de l'aréole. L'association d'une maladie de Paget à un cancer du sein homolatéral est retrouvée dans 82 à 100 % des cas. La maladie de Paget du mamelon sans carcinome sous-jacent est rare. [68]



Figure 21 [68]. Lésion érythémateuse et ulcérée, entraînant une destruction du mamelon droit chez une patiente atteinte d'un carcinome intracanalair de haut grade, avec maladie de Paget du mamelon.

2. Tumeurs malignes non épithéliales

2.1 Tumeurs phyllodes :

Son architecture est celle d'un fibroadénome dont le contingent conjonctif prolifère. On en distingue 3 catégories : bénigne, de malignité intermédiaire et maligne.

2.2 Sarcomes

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

Nous allons maintenant discuter à la lumière de la littérature les caractéristiques diagnostiques et thérapeutiques des CIS. Nous signalons que nous n'avons trouvé aucun travail fait et publié à l'échelle nationale sur les CIS.

II. Epidémiologie :

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme dans le monde et son incidence ne cesse d'augmenter.

Au Maroc, il est également classé au premier rang par rapport à l'ensemble des cancers chez les femmes, tout âge confondu. [7–10]

1. Incidence :

Le cancer du sein est le cancer le plus répandu chez les femmes avec 40,5% du total des cas et un taux d'incidence de 57,5 pour 100 000 habitants par an. Seulement 1,5% des cas de cancer du sein ont été diagnostiqués chez les hommes. Dans l'ensemble, le taux d'incidence augmente avec 78,2%. Le taux d'incidence à Rabat est proche de celui des pays d'Afrique du Nord, comme dans de nombreuses autres régions du monde, mais il reste inférieur aux taux observés dans les pays occidentaux. [11]

Plus de 63 000 femmes reçoivent un diagnostic de cancer du sein in situ chaque année aux États-Unis, ce qui représente environ 20 % de tous les diagnostics incidents de cancer du sein [12]

Le cancer du sein représente 1 sur 4 des cancers féminins. C'est un cancer rare avant 25 ans, et qui a une fréquence maximale entre 50 et 75 ans. On peut admettre qu'une femme sur 10 est menacée d'avoir un cancer du sein au cours de sa vie. [13]

Depuis l'avènement du dépistage organisé par mammographie ces vingt dernières années dans le monde, le taux de CIS diagnostiqué a considérablement augmenté de 5 à 25%.

Une étude sur 23810 cas de CCIS aux États-Unis a montré une augmentation de l'incidence de 2,4 cas pour 100000 en 1981; à 27,7 pour 100000 en 2001. [14]

Carcinome in situ du sein au CHU Mohamed VI de Marrakech

On compte environ 42000 nouveaux cas de cancer du sein en France en 2010, dont 12 à 15% de CCIS, soit entre 5040 et 6300 cas par an. [15].

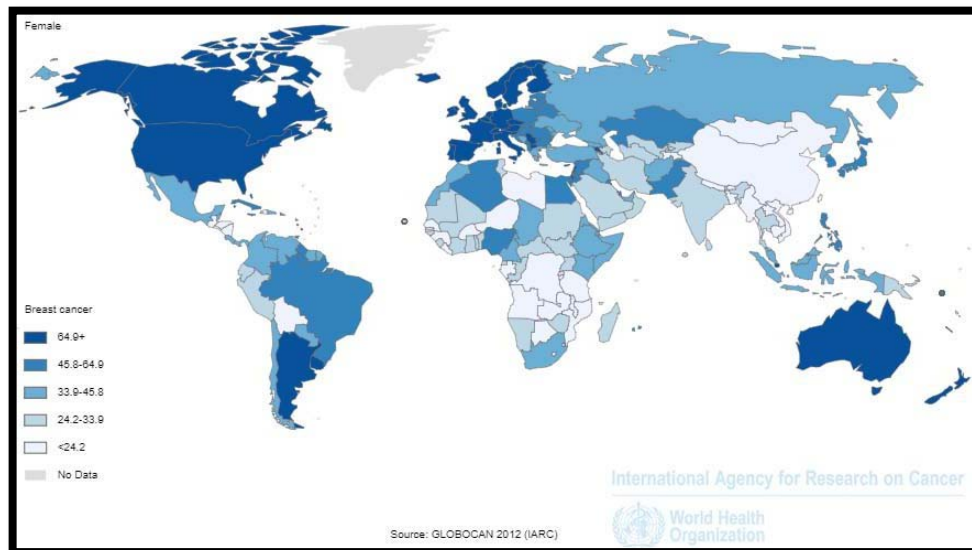


Figure 22 [17] : incidence (nombre de cas/ 100.000 habitants) du cancer du sein sur les cinq continents, pour l'année 2012.

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

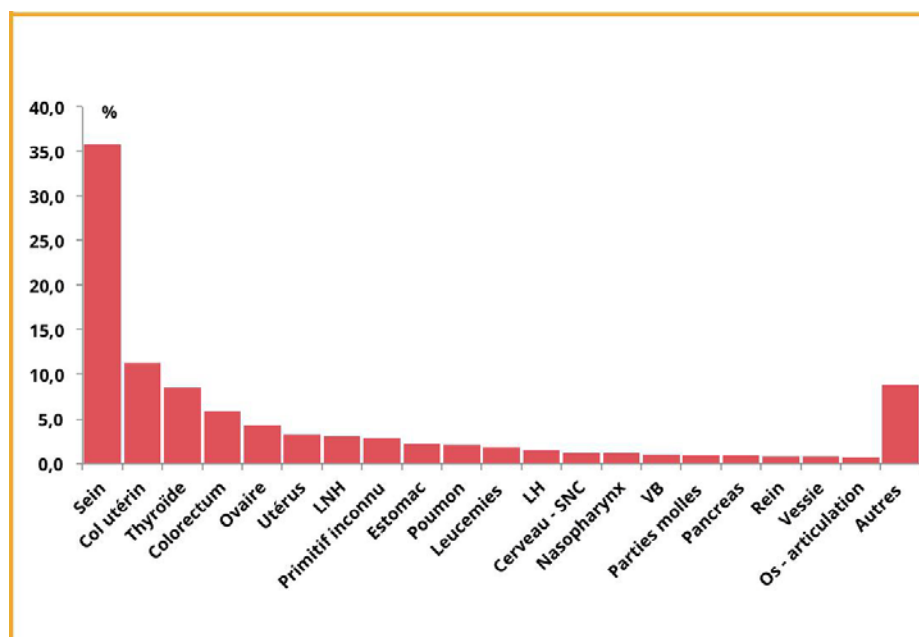


FIGURE 23 [18] : LES LOCALISATIONS LES PLUS FRÉQUENTES CHEZ LE SEXE FÉMININ, REGISTRE DES CANCERS DU GRAND CASABLANCA 2008 – 2012.

2. facteurs de risque :

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

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

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

a) Age :

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

La figure 32 représente le taux d'incidence selon l'âge dans plusieurs pays : le risque de cancer du sein varie de 1 à 3 cas pour 1 000 femmes avant 35 ans, jusqu' à 20 à 140 cas pour 1000 femmes avant 75 ans.

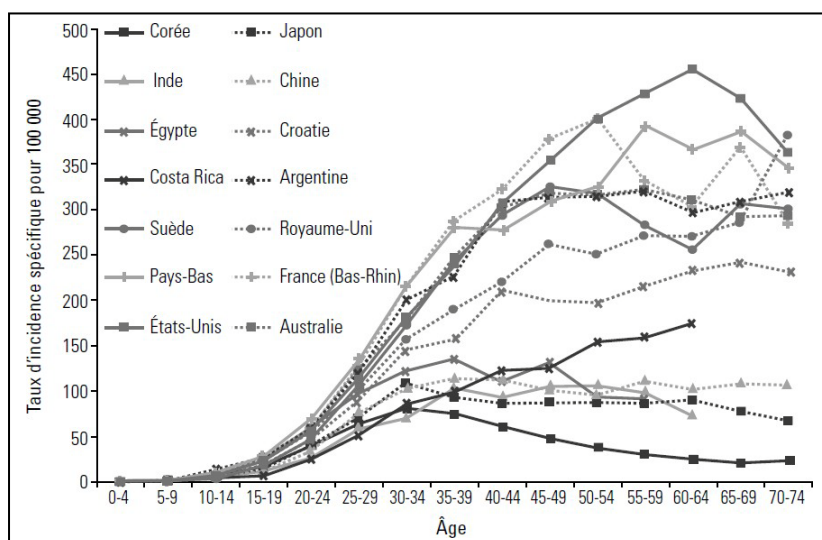


Figure 24: Incidence du cancer du sein selon l'âge dans différents pays (1998-2002) [21].

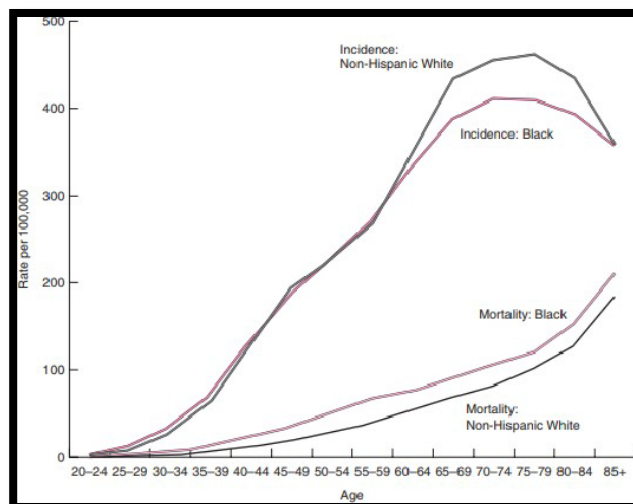


Figure25 [22] : Taux d'incidence et de mortalité liés au cancer du sein chez les femmes selon l'âge, États-Unis, 2008 à 2012

L'incidence du cancer du sein chez les femmes augmentait de manière continue avec l'âge. Un pic a été enregistré pour la classe d'âge de 55 – 59 ans atteignant 197,3 pour 100 000 femmes. (Figure 25)

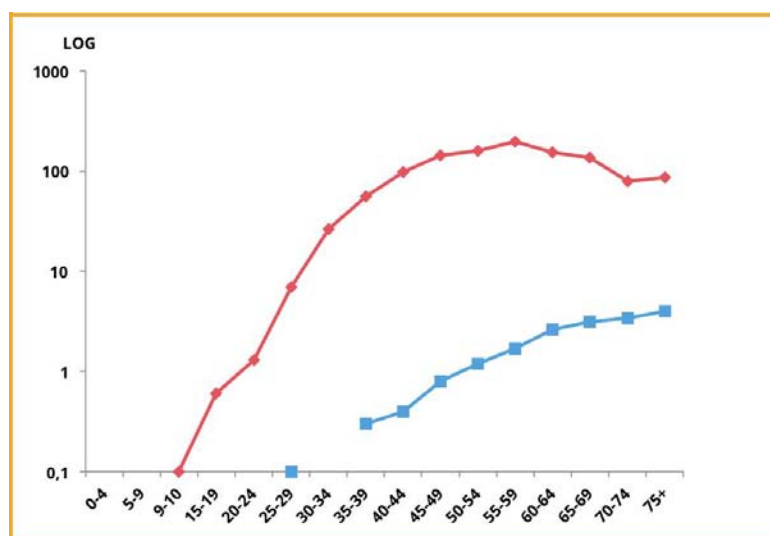


FIGURE 26 [18] : TAUX SPÉCIFIQUES DE L'INCIDENCE DU CANCER DU SEIN PAR SEXE ET AGE, REGISTRE DES CANCERS DU GRAND CASABLANCA SUR LA PÉRIODE 2008 – 2012.

b) Les facteurs hormonaux :

- Une exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale endogène liée à une puberté précoce ou une ménopause tardive.
- L'apparition précoce des menstruations régulières correspond à une durée de vie d'exposition plus longue aux œstrogènes. Après la puberté, les niveaux d'œstrogène dans le corps sont plus élevés et le restent pendant toute la durée de la période de reproduction de la femme [23].
- la nulliparité ou une grossesse tardive après 40 ans augmentent le risque de cancer du sein de même qu'un indice de masse corporelle plus élevé après la ménopause ;
- l'utilisation de contraceptifs contenant des hormones exogènes (œstrogènes et progestérone) est associée à un risque accru de cancer du sein.
- Le traitement hormonal substitutif pris pendant 5 ans entraîne une augmentation des cas de cancer du sein de 8/100000 par an. Ce risque devient nul cinq ans après l'arrêt du traitement. [24,25].
- l'obésité et les niveaux élevés d'œstrogènes sont des facteurs de risque étroitement liés à l'âge du diagnostic du cancer du sein. [26]

c) Les facteurs génétiques :

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

(Breast cancer gene 1 et Breast cancer gene 2), ou PALB2 identifié plus récemment. BRCA1 et BRCA2 sont deux gènes suppresseurs de tumeurs qui jouent un rôle dans les processus de réparation de l'ADN, le contrôle de la transcription, la régulation du cycle cellulaire et le remodelage de la chromatine. Leur implication dans la voie de réparation par recombinaison homologue est majeure. En 2017, l'Institut national du cancer (INCa) a publié des recommandations professionnelles sur les stratégies de réduction du risque et de détection précoce des cancers du sein et de l'ovaire chez les femmes porteuses d'une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 [27]. et en cas de mutation des gènes BRCA1 ou 2, ce risque atteint 80% pour les femmes à l'âge de 70 ans. [24,25,28].

d) Les facteurs histologiques :

Des lésions bénignes ou malignes du sein peuvent selon les formes histologiques s'accompagner d'un risque accru de développer un cancer du sein. Les antécédents personnels de cancer peuvent aussi représenter un risque. Le risque relatif (RR) maximum est représenté par un antécédent personnel de cancer du sein (RR 7 à 12). Un antécédent de mastopathie de type hyperplasie canalaire atypique représente un RR de 2 à 4. [29]

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

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

- Dans la première catégorie, les critères cytologiques sont présents, mais les critères architecturaux sont qualitativement insuffisants pour pouvoir porter un diagnostic de CCIS.
- Dans la deuxième catégorie, les critères cytologiques et architecturaux de CCIS sont simultanément présents mais sont quantitativement insuffisants pour pouvoir porter ce diagnostic.

e) Grossesse et allaitement :

Les données épidémiologiques indiquent que le risque de cancer du sein augmente avec la nulliparité et l'âge tardif de la première grossesse [31–32]. Les nullipares ont un risque relatif (RR) multiplié par deux par rapport à celles qui ont eu leur première grossesse avant 20 ans. Ce risque augmente progressivement en fonction de l'âge à la première grossesse : il est de 2,4 si celle-ci survient après 35 ans. Après la première grossesse à terme, l'âge des autres grossesses a peu d'influence. Cependant, certaines publications ont montré une augmentation transitoire des cancers du sein au cours des quelques années qui suivent une grossesse [33–34].

L'allaitement semble avoir un effet protecteur contre la survenue du cancer du sein [24, 25,35].

f) les facteurs nutritionnels :

- Un régime riche en graisses (aromatisation), en protéines animales et une consommation importante d'alcool ainsi qu'une alimentation trop sucrée crée la résistance à l'insuline et perturbe l'équilibre hormonal et donc entraînent un risque plus élevé de cancer du sein [24,25].

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

g) le mode de vie [36]. :

❖ Travail de la nuit :

Des études (méta analyses) montrent toutes une augmentation significative de l'incidence du cancer du sein chez les femmes travaillant la nuit avec un risque relatif (RR) allant de 1,09 (IC95 % : 1,02–1,20) à 1,48 (IC95 % : 1,36–1,61).

Ce tableau récapitulatif de différentes méta-analyses faites à propos de ce facteur :

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

Auteurs, année [référence]	Nombre d'études	Durée de suivi	Nombre de femmes	Risque relatif de cancer du sein
Megdal et al. 2005 [54].	1 3	1960 à 2005	261 582	1,48 ; IC95 % : 1,36–1,61
Jia et al. 2013 [55]	1 3	1980 à 2012	296 675	1,20 ; IC95 % : 1,08–1,33
Wang et al. 2013 [56]	1 0	1971 à 2013	277 675	1,19 ; IC95 % : 1,05–1,35
Kamdar et al. 2013 [57]	1 5	Jusqu'en 2012	142 2189	1,21 ; IC95 % : 1,00–1,47 p = 0,056
Ijaz et al. 2013 [58]	1 6	Jusqu'en 2012	144 4881	1,09 ; IC95 % : 1,02–1,20 (cas-témoins) 1,01 ; IC95 % : 0,97–1,05 (cohortes)
He et al. 2014 [59]	2 8	Jusqu'en 2014	172 8237	1,19 ; IC95 % : 1,08–1,32

RR : risque relatif ; IC : intervalle de confiance.

❖ Rôle de la mélatonine :

La perturbation du rythme circadien, étroitement intriquée à la sécrétion de

mélatonine apparaît comme un élément clé pouvant expliquer l'association entre le travail de nuit/posté et le cancer du sein. De nombreux auteurs se sont en effet intéressés aux différentes fonctions de la mélatonine et plus particulièrement à son implication dans le cancer du sein [43–44].

❖ Rôle de la vitamine D :

La carence en vitamine D semble également impliquée chez les travailleurs de nuit. En effet, il a été montré que la carence en vitamine D ou une faible concentration sérique de 25-hydroxy-vitamine D (25-OH-D) constituait un facteur de risque de cancer du sein [45,46–47]. Le travail de nuit entraîne une diminution de l'exposition au soleil qui est la principale source de vitamine D. Certaines études ont d'ailleurs montré que la concentration en 25-OH-D était significativement plus faible chez les femmes travaillant de nuit [48].

❖ La sédentarité

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

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

III. Physiopathologie :

1. Mécanisme de l'oncogenèse :

La connaissance de l'histoire naturelle du cancer du sein a deux implications. D'une part, elle permet de comprendre l'efficacité du dépistage dans le contrôle de la maladie. D'autre part, elle permet de justifier certaines attitudes thérapeutiques adoptées pour le cancer du sein, en particulier le traitement conservateur. En général, l'histoire naturelle d'un type de cancer a pour but de reconstituer son évolution depuis sa naissance jusqu'à son émergence clinique, puis celle de ses métastases.

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

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

Ces cellules peuvent acquérir de nouvelles capacités, telle la propriété d'envahir les tissus adjacents et de former des métastases à d'autres tissus ou organes, pouvant ainsi entraîner la morbidité et la mort de l'hôte. [49–50]

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

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

- ❖ Elles peuvent conduire à l'augmentation de l'activité de certains gènes favorisant au sens large la croissance tumorale; ces gènes sont appelés oncogènes.
- ❖ A l'inverse, elles peuvent inactiver d'autres gènes dont l'activité physiologique s'oppose à la transformation de tumeurs, d'où leur nom de gènes suppresseurs de tumeurs. [51]

Au niveau de la cellule tumorale, les oncogènes ont une action dominante : l'activation d'un seul allèle est généralement suffisante à sa contribution au phénotype tumoral. A l'inverse, les gènes suppresseurs de tumeurs sont récessifs : l'inactivation des deux allèles est nécessaire. [52]

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

Ces dernières expliquent les prédispositions génétiques aux cancers. De plus, ces mutations germinales touchent le plus souvent des gènes suppresseurs de tumeurs, et parfois certains oncogènes. [52]

Les études d'épidémiologie génétique ont permis d'estimer que 5 à 10% des cas de cancer du sein sont liés à la présence d'un facteur génétique selon un mode autosomique dominant (c'est-à-dire transmis par l'un des deux parents), et associé à un risque cumulé de cancer du sein de 67% à l'âge de 70 ans, soit un risque multiplié par 10 par rapport à celui de la population générale. [53]

❖ Les arguments permettant le passage d'une lésion précancéreuse à une lésion tumorale:

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

Les hyperplasies atypiques sont définies [54] comme des lésions proliférantes canalaire ou lobulaires évoquant un carcinome in situ de bas grade mais qui n'ont pas tous les critères architecturaux et cytologiques [55] : hyperplasie atypique canalaire ou lobulaire.

Ce sont essentiellement ces deux types de lésions qui ont été étudiés en épidémiologie. Il existe toutefois d'autres lésions non carcinomateuses en pathologie mammaire qui sont qualifiées d'atypiques, en particulier l'adénose en métaplasie canalaire atypique, encore dénommée atypie épithéliale plane. En 1998, une revue des différentes publications a permis de définir un tableau consensuel des différentes lésions bénignes et atypiques et du facteur de risque qui leur a été attribué, classé en trois niveaux ; pas d'augmentation du risque, risque faible ($\times 1,5$ à 2) et risque modéré ($\times 4$ à 5) [56]. Les lésions à risque modéré sont représentées par les

hyperplasies canalaire atypiques (HCA) et l'hyperplasie lobulaire atypique (HLA).

Ces lésions sont de diagnostic difficile, ce qui a amené certains pathologistes à proposer une nouvelle terminologie, parallèle à celle utilisée pour d'autres organes (col, prostate), à type de néoplasie intra épithéliale, classification validée par la parution du fascicule de l'OMS en 2003[57].

Cette classification subdivise les proliférations canalaire en 5 catégories :

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

Le modèle classique de progression tumorale du cancer du sein est représenté par une transformation linéaire en plusieurs étapes correspondant à des séquences lésionnelles identifiées additionnelles : des altérations moléculaires de l'épithélium normal donnent naissance à la lésion d'HCA , la première étape précancéreuse , sur laquelle des altérations moléculaires successives vont donner naissance au CCIS, puis au carcinome invasif et métaplasique [58] avec un délai estimé de 14 à 18 ans entre HCA et CCIS , et de 10 ans entre CCIS et carcinome invasif [59].

On ce qui concerne le CLIS et l'hyperplasie lobulaire atypique sont donc regroupés sous le terme de néoplasie lobulaire, qui désigne l'ensemble des lésions formées par une prolifération in situ de cellules monomorphes, dyscohésives, au sein de l'unité terminale ductulo-lobulaire et pouvant diffuser sur un mode pagétoïde aux canaux galactophores de plus gros calibre. Ces cellules peuvent également coloniser

d'autres lésions telles que foyers d'adénose, cicatrice radiaire, papillome. La dernière classification OMS 2012 [60] a retenu une séparation binaire entre hyperplasie lobulaire atypique et carcinome lobulaire in situ de type classique. [16]

La distinction entre hyperplasie lobulaire atypique et carcinome lobulaire in situ repose ainsi sur le degré d'infiltration des lobules. Dans l'ancienne classification OMS 2003 [61] était proposé le terme de « LIN » (lobular intraepithelial neoplasia) avec un système à 3 grades, intégrant dans un même continuum lésionnel l'hyperplasie lobulaire atypique et le carcinome lobulaire in situ de type classique (ou LIN3 de type 1) et permettant de ne pas qualifier de carcinome des lésions qui ne nécessitent pas d'être traitées comme telles.

Par contre, les 2 classifications distinguent deux sous-types particuliers de carcinome lobulaire in situ : le carcinome lobulaire in situ de type pléomorphe (anciennement LIN3 de type 2, dans lequel les cellules présentent des atypies nucléaires de haut grade, comparables à celles observées dans le carcinome canalaire in situ de haut grade) et le carcinome lobulaire in situ avec nécrose (ou LIN3 de type 3, où existe de la nécrose au centre des structures atteintes, les atypies nucléaires pouvant être de bas grade ou de haut grade) [16].

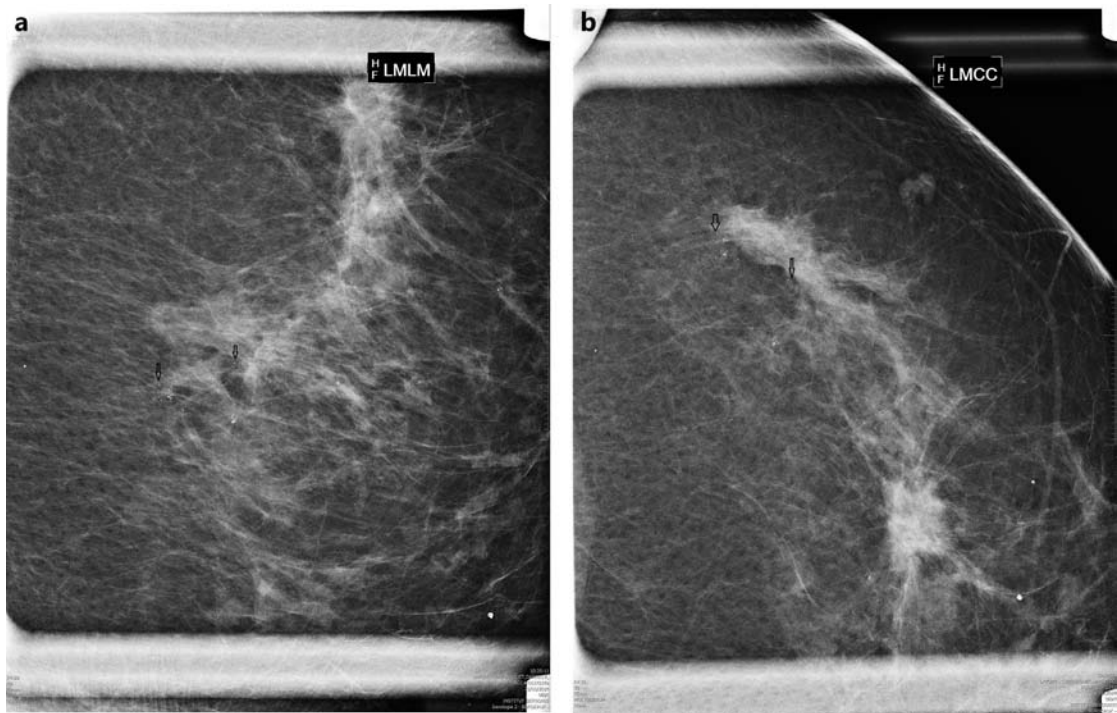


Figure 27 [16] : Femme de 70 ans, masse palpable supéro-externe gauche en corrélation avec un carcinome lobulaire infiltrant de 30 mm : a et b : mammographie de face (a) et de profil (b) : masse spiculée du carcinome. Microcalcifications lâchement regroupées sur 20 mm, situées à 30 mm plus bas et externe par rapport au carcinome, punctiformes, ACR 4 faible. Microbiopsie sous stéréotaxie : carcinome lobulaire in situ/LIN2.

2. L'évolution du CCIS en carcinome infiltrant :

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

Deux modèles de progression ont été décrits pour expliquer la transformation de CCIS en carcinome invasif [62, 63]:

Premièrement, le modèle classique linéaire ou la progression se fait par étapes successives suite à une accumulation d'anomalies génétiques. Ce processus s'amorce par l'hyperplasie canalaire bénigne, passe par l'hyperplasie canalaire

- atypique ensuite le CCIS de bas grade pour arriver au grade intermédiaire qui mène au haut grade avant de se transformer en cancer invasif.

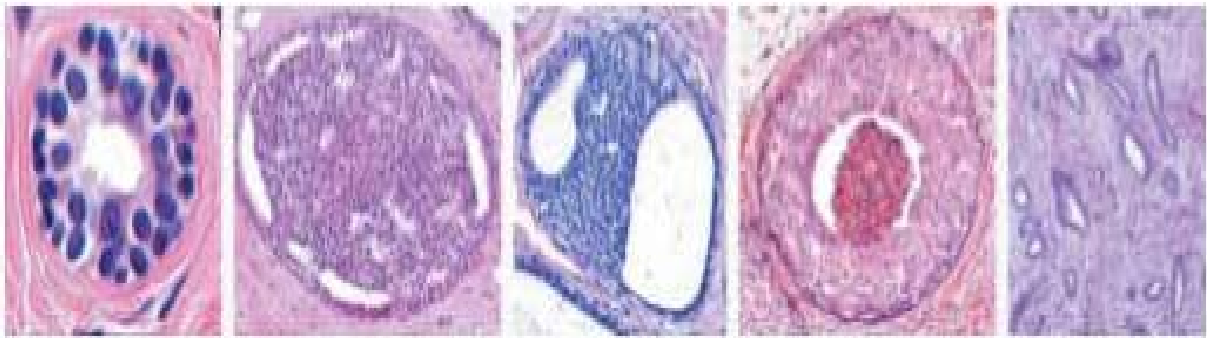


Figure 28 : (64) coupes microscopiques : transformation tissulaire progressive en carcinome invasif.

De gauche à droite:

- Coupe canalaire normale
- hyperplasie canalaire bénigne
- hyperplasie canalaire atypique
- CCIS
- carcinome invasif

Deuxièmement, l'hypothèse que chaque CCIS (bas grade ou haut grade) serait le précurseur de son équivalent sur le mode invasif avec le même grade. En effet, plusieurs études ont identifié des différences dans l'expression de certains gènes entre le CCIS de bas grade et le CCIS de haut grade. En partant de cette hypothèse, on peut supposer que les composants in situ et invasifs d'une même tumeur présentent des similitudes en regard de leurs altérations génétiques. Ainsi, une lésion in situ de

bas grade exprimant faiblement l'HER2 pourrait se transformer en carcinome invasif de bas grade, et un CCIS de haut grade présentant une accumulation d'altérations génomiques et surexprimant l'HER2 pourrait progresser en lésion invasive de haut grade [64,65].

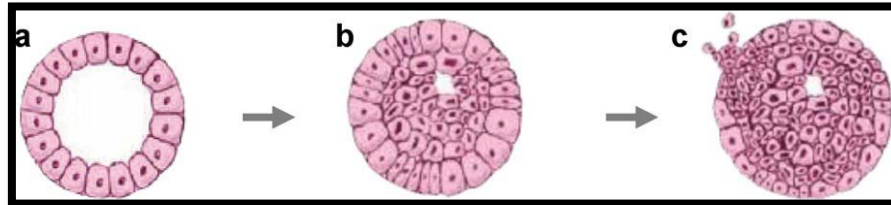


Figure 29: [64] illustration montrant:

- a) Un, canal galactophore normal avec une couche de cellules épithéliales.
- b) Carcinome canalaire in situ où les cellules malignes prolifèrent à l'intérieur de la membrane basale vers la lumière du canal.
- c) Cancer invasif où les cellules malignes prolifèrent et se propagent à travers la membrane basale.

3. L'évolution du CLIS en carcinome infiltrant :

Cette entité a été décrite en 1941 par FOOT et STEWART [66]. Le CLIS n'est pas décelable par l'examen clinique ou la mammographie. Il est toujours de découverte fortuite sur une biopsie mammaire effectuée pour contrôle d'opacités ou de microcalcifications détectées par mammographie. Environ 1% des biopsies du sein révèlent un CLIS chez des femmes entre 40 et 54 ans [66].

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

facteur prédictif de transformation en carcinome infiltrant n'a encore fait réellement sa preuve [67].

Le CLIS est considéré davantage comme un marqueur histologique de risque qu'un véritable précurseur de cancer lobulaire invasif. Le cancer lobulaire in situ est un marqueur de risque du cancer du sein. Le RR est estimé entre 5,4 et 12,0 (10 fois) par rapport à une population comparable de femmes saines [67].

IV. Biologie Moléculaire :

Les marqueurs biologiques dans les carcinomes in situ:

A. carcinome canalaire in situ [91]:

1. Les récepteurs stéroïdiens :

■ récepteurs aux estrogènes : [70]

Les récepteurs aux estrogènes (RO) sont parmi les premiers marqueurs biologiques les plus étudiés. Dans le cancer invasif du sein, l'expression de RO et le degré de l'expression des RO ont montré une valeur sans équivoque pour prédire la réponse au tamoxifène et aux inhibiteurs de l'aromatase. Dans le CCIS, le taux moyen de positivité des RO est de 68.7% et de nombreuses études ont montré que l'expression des RO est plus élevée dans les lésions bien différenciées, de même que dans les CCIS papillaires, solides et cribriforme [76–78].

■ Récepteurs à la progestérone :

Dans le cancer invasif du sein, l'expression du récepteur à la progestérone (RP) a également une certaine valeur pronostique et prédictive ; Dans les CCIS, le taux moyen de positivité du RP est de 59.6% [79, 80]. Comme pour les RO, les patientes avec un CCIS de haut grade sont moins susceptibles d'avoir des RP positifs [76–78,81]. Une étude a révélé que l'expression RP était plus fréquente dans les CCIS

cribriforme [82]

■ **Récepteurs aux androgènes :**

De nombreuses études immuno-histochimiques ont révélé que le récepteur aux androgènes (RA) peut être co-exprimé avec RO et RP dans les tumeurs du sein. Le taux moyen de positivité des RA dans les CCIS est de 65.8%.

Ces récepteurs aux androgènes n'ont pas d'impact sur la décision thérapeutique. [79]

2. Les marqueurs de prolifération :

■ **Ki 67 :**

L'antigène nucléaire Ki67 est couramment utilisé pour évaluer le taux de prolifération des tumeurs cancéreuses du sein, ce qui représente un élément essentiel de la progression de la maladie. Les études ont rapporté une expression médiane de Ki 67 dans les CCIS de 10.9 à 15.5% [79]. Certaines études ont révélé une forte activité proliférante dans les CCIS de type comédocarcinome et dans les lésions de CCIS de haut grade [83,84]. Kerlikowske et al ont trouvé dans leur analyse univariée que l'expression élevée (> 10 %) du Ki-67 est associée au risque de récurrence dans les CCIS, mais non associée à une tumeur invasive subséquente. [69]

3. Récepteurs humains de facteur de croissance épidermique:

3.1 HER2 :

HER2 est l'un des marqueurs biologiques les plus étudiés dans les CCIS. Des études ont montré la signification pronostique de HER2 dans le cancer invasif, mais son importance dans les CCIS n'a pas encore été élucidée. Le taux moyen de positivité de HER2 dans les CCIS est de 40,1 % [79, 80, 84,85]. La surexpression HER2

est plus fréquente dans le sous-type comédocarcinome que dans les autres sous-types de CCIS [86]. Quelques études ont montré que la surexpression de HER2 est inversement corrélée avec l'expression ER et PR [77, 78,86]. Une étude a montré que la surexpression de HER2 doit être significativement corrélée avec l'activité proliférative [77]. La majorité des études ont montré que la surexpression de HER2 peut être positivement et significativement corrélée avec le haut grade nucléaire.

3.2 HER1, HER3 et HER4 :

Peu d'études ont été menées pour étudier les taux d'expression de HER1, HER3, et HER4 dans les CCIS et la relation entre l'expression de ces marqueurs et le risque de récurrence locale. Le taux moyen de positivité de HER1 dans les CCIS est de 23,8 %, celle de HER3 est de 59 % et celle de HER4 est de 46 % [87]. Aucune corrélation significative n'a été observée entre l'expression de ces trois marqueurs biologiques et le grade des CCIS.

Dans notre formation, la recherche des récepteurs stéroïdiens et des marqueurs de prolifération ne se fait pas en pratique courante en cas de CCIS.

Chez nos patientes, la recherche des marqueurs biologiques n'a été faite que chez trois malades et que les résultats sont revenus positifs. Après qu'elles ont bénéficié d'une mastectomie le résultat anatomopathologique définitif était en faveur de CCIS de haut grade.

Place de la biologie moléculaire dans la progression des carcinomes canaux in situ :

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

like) peuvent être observés dans les CCIS.

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

CCIS serait dans la définition de biomarqueurs complémentaires prédictifs du haut risque d'invasion.

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

Le tableau suivant résume l'expression des différents marqueurs moléculaires en fonction du grade de CCIS : [88]

Tableau XX : l'expression des différents marqueurs moléculaires en fonction du grade de CCIS.

IHC	CCIS de bas grade	CCIS de grade intermédiaire	CCIS de haut grade
RE	94%	86%	42%
RP	72%	60%	22%
Her2	3%	20%	72%

B. Carcinome lobulaire in situ :

Immunohistochimie [71]:

1. E-Cadhérine :

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

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

Par immunohistochimie, les glandes mammaires normales, le CCIS et la plupart des carcinomes canauxaux invasifs (CCI) présentent une coloration membranaire forte et continue pour l'E-cadhérine (Figure 30). Par contre, le CLI et le CLIS, y compris toutes les variantes du CLIS, sont caractérisés par la perte ou l'expression aberrante de la protéine E-cadhérine (figure 31). La coloration immunohistochimique pour l'E-cadhérine est couramment utilisée pour distinguer les lésions lobulaires des lésions canauxaux, et est particulièrement utile pour séparer les variantes CLIS des CCIS dans les cas à morphologie ambiguë (figure 32).

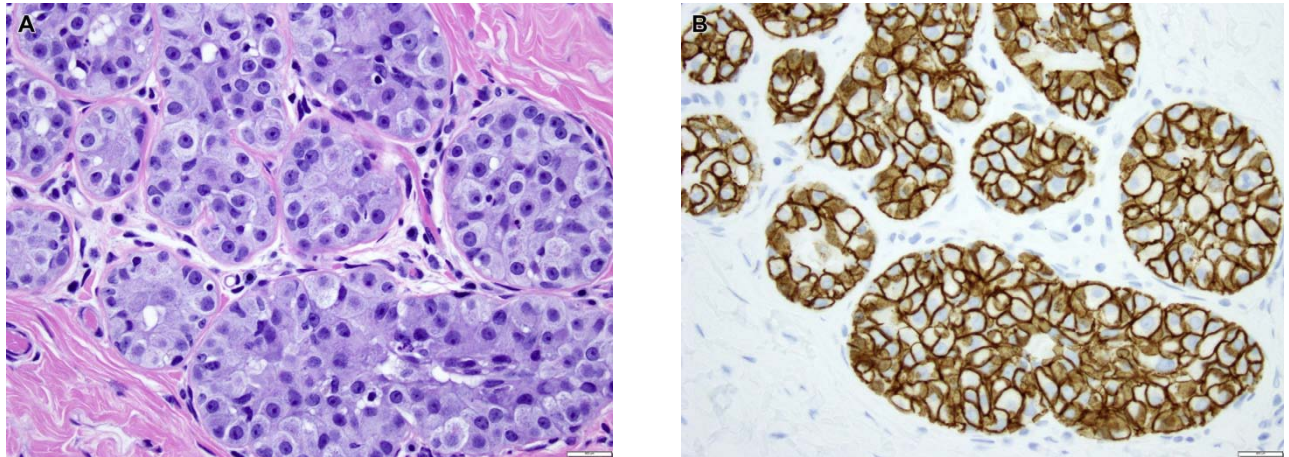


Figure 30 [71] : DCIS, s'étendant jusqu'aux lobules. (A) Coloration à l'hématoxyline-éosine (H&E). (B) Tache immunohistochimique pour l'E-cadhérine. Les cellules présentent une forte coloration membranaire pour l'E-cadhérine, compatible avec le phénotype canalaire. Grossissement $\times 200$.

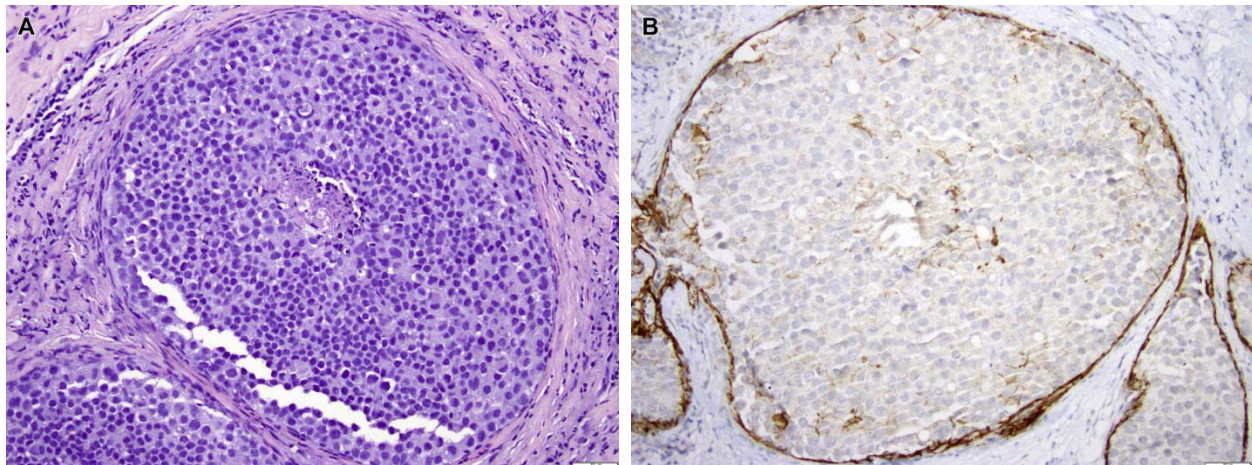


Figure 31 [71]: LCIS, type pléomorphe, avec nécrose centrale. (A) Teinture H&E. (B) Tache immunohistochimique pour l'E-cadhérine. Les cellules du LCIS sont négatives pour l'E-cadhérine. Agrandissement $\times 200$.

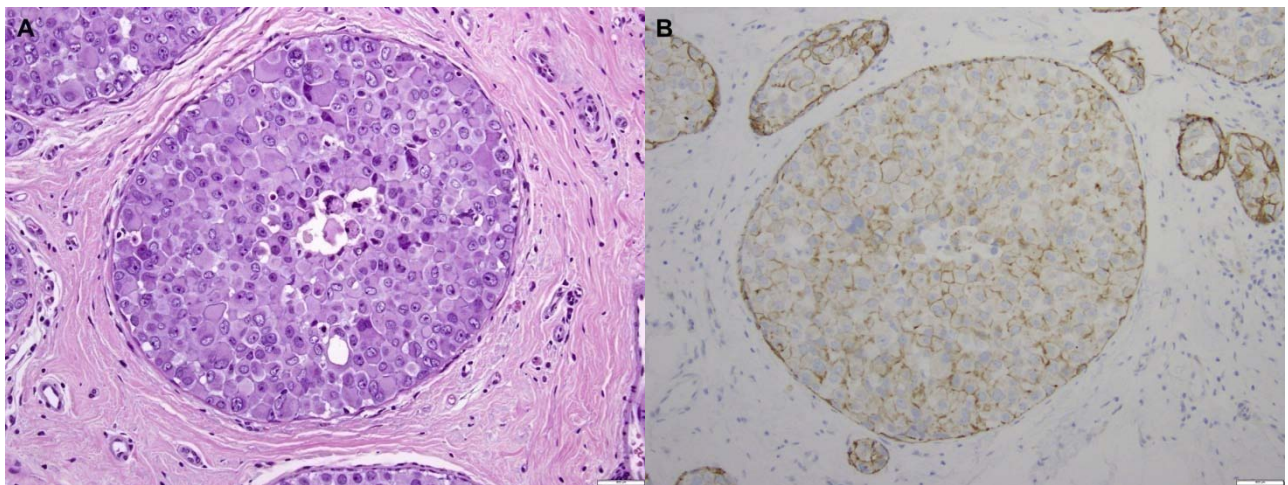


Figure 32 [71] : P-CLIS, type apocrine. (A) Coloration HE. (B) Tache immunohistochimique pour l'E-cadhérine. Les cellules sont discohésives, avec un cytoplasme granulaire éosinophile abondant, de gros noyaux et des nucléoles proéminents. Au lieu d'une perte totale de l'expression de l'E-cadhérine, les cellules composant le P-LCIS montrent dans ce cas une coloration membranaire focale incomplète, atténuée et granulaire de l'E-cadhérine. Grossissement $\times 200$.

La plupart des cas de CLIS montrent une perte complète de la coloration à l'E-cadhérine, mais dans certains cas de CLIS, on observe une expression atténuée de l'E-cadhérine, les cellules dispersées présentant une coloration membranaire discontinue et faible en forme de points ou une coloration cytoplasmique irrégulière (voir Figure 32 B).

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

2. P120 – Caténine :

P120, un substrat de tyrosine kinase, interagit avec l'E-cadhérine et les caténines et est nécessaire pour l'adhésion des cellules à médiation cadhérinique. Les cadhérines sont à la fois nécessaires et suffisantes pour recruter le p120 dans la membrane cellulaire. Sarrio et ses collègues [89] ont signalé une localisation cytoplasmique de p120 à tous les stades de la néoplasie lobulaire, y compris l'HLA, la CLIS, le CLI et le cancer lobulaire métastatique (Fig. 15) ; le p120 est présent dans les cellules sans cadhérine fonctionnelle, à l'endroit du cytoplasme. Les enquêteurs ont analysé 326 biopsies du sein à l'aide de microéchantillons tissulaires, dont 219 CCI, 69 CLI, 29 HLA et 9 CLIS. Une coloration immunohistochimique pour p120 a montré une coloration cytoplasmique diffuse dans 90 % (26/29) des HLA et 100 % (9/9) des CLIS ; tandis que le cancer canalaire a montré une coloration membraneuse réduite mais sans distribution cytoplasmique pour p120.

Dabbs et ses collègues [90] ont évalué l'utilité diagnostique de p120 dans 64 CLI (49 classiques et 15 pléomorphes) et 62 CCI. Ils ont documenté la perte d'E-cadhérine et la coloration cytoplasmique intense de la p120 dans tous les cas de CCI. Le profil immunocolorant de l'E-cadhérine et du p120 est corrélé à l'histologie dans 100 % des cas.

Sur la base de ces résultats, les chercheurs ont conclu que la coloration cytoplasmique du p120 est un marqueur positif utile pour la néoplasie lobulaire. Le profil cytoplasmique diffus du p120 est également observé dans P-CLIS.

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

Le CLIS classique est habituellement positif pour le récepteur d'œstrogène (ER) et/ou le récepteur de progestérone (PR) et négatif pour le récepteur 2 du facteur de

croissance épidermique humain (HER2). Des taches immunohistochimiques ont été effectuées dans un ensemble d'échantillons du CLIS provenant de patientes inscrites au protocole B-17 du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) et tous les cas testés étaient positifs pour le RE et le RP, et négatifs pour HER2.

Dans P-CLIS, le RE est positif dans 72 à 100% des cas et le RP dans 50 à 100% des cas, et le HER2 est surexprimé dans 1% à 41% des cas. [72, 73, 74,75].

Dans une étude portant sur 31 cas de P-LCIS, dont 13 cas de P-CLIS avec La morphologie apocrine [74], l'expression des RE et RP a été détectée dans tous les P-CLIS non apocriniens, mais seulement dans 20 % des P-CLIS apocriniens.

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

V. Diagnostic :

1. Diagnostic clinique :

Selon les recommandations de l'HAS de Janvier 2010 [92], un diagnostic de cancer du sein peut être suspecté : « en dehors de toute expression clinique, dans le cadre d'un dépistage organisé ou individuel devant des éléments cliniques évocateurs, notamment la palpation d'un nodule mammaire, la présence d'un écoulement mamelonnaire, d'une rétraction cutanée ou la découverte d'une adénopathie axillaire. » Un examen régulier des seins doit être réalisé au cours de la vie d'une femme même en absence d'anomalie.

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

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

2. Circonstances de découverte :

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

Tableau XXI: répartition des motifs de consultation dans la littérature

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

✚ **Le nodule:** C'est le motif de consultation le plus fréquent. Il s'observe chez 60 à 80 % des patientes. Environ 90% des tumeurs sont découvertes par la patiente et seulement 10 % par le médecin [131,132]. A l'INO, ce motif a présenté 70% des motifs de consultation [96] et 80% en Tunisie [97]. Nos résultats rejoignent celles de la littérature car la consultation pour nodule du sein constituait 62.5% des motifs.

- ✚ **La mastodynie** : C'est le deuxième motif de consultation. Sa fréquence est de 5 à 10 % [98]. En effet 1 % à 15% des cancers du sein sont révélés par une douleur du sein [98,99]. Nos résultats concordent avec les données de la littérature puisque le caractère douloureux était présent chez 12.5%.
- ✚ **L'écoulement mamelonnaire** : Il représente 2,3% des motifs de consultation [100]. C'est un motif recouvrant un cancer dans 10% des cas. Dans notre série, le cancer du sein s'est manifesté par un écoulement mamelonnaire associé à un nodule dans 6.5% des cas. Ce qui est superposable aux données de la littérature.

Nous remarquons que dans notre série le motif le plus fréquent est la constatation d'un nodule au niveau du sein, ce qui signe que la majorité de nos patientes consultent à un stade déjà avancé de leur tumeur.

3. Examen clinique :

3.1 Inspection :

Technique:

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

Résultats:

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

3.2 Palpation :

Technique:

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

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

Résultat:

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

le permettait.

Dans notre étude, l'examen clinique a objectivé un nodule <2.5cm chez 08 patientes (soit 50%) et un nodule >2.5cm chez les 4 autres patientes. Onze patientes avaient une tumeur du sein gauche (soit 68.75%) et cinq au niveau du sein droit. On a noté une prédominance au niveau du quadrant supéro-externe (QSE) : 43.75% soient 07 patientes sur 16.

L'examen clinique des aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires a objectivé des ganglions axillaires homolatéraux mobiles dans 12.5 % des cas et fixés dans 6.25% des cas.

- Aucune patiente n'a eu des adénopathies sus-claviculaires révélées à la palpation.
- Chez 13 patientes les aires ganglionnaires étaient libres, soit (81.25%).

4. Diagnostic radiologique :

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

4.1 Mammographie :

C'est l'examen diagnostique-clé. La technique mammographique doit tendre à la perfection. En général, deux incidences sont réalisées : Crânio-caudale (incidence de face) et oblique. Les clichés centrés, les agrandissements et éventuellement une galactographie, à la recherche d'un cancer, doivent être réalisés devant toute situation anormale insuffisamment explorée par les incidences standards [101]. La grossesse n'est pas une contre indication en

cas de doute clinique ; la mammographie peut être réalisée avec une protection plombée sur l'abdomen afin d'éviter l'irradiation du fœtus.

Sémiologie typique :

- ✚ **Opacité stellaire** : à centre dense, opaque souvent plus petite que la masse palpable, les prolongements spéculaires traduisant des phénomènes de fibrose péri-canaulaire au sein de laquelle peuvent exister d'autres cellules tumorales.
- ✚ **Les microcalcifications** : isolées ou associées à une opacité, elles sont le triomphe de la mammographie qu'est le seul examen capable de les détecter avec régularité.
- ✚ **Signes d'accompagnement** : ils peuvent se présenter sous forme d'un tractus fibreux traversant le tissu graisseux sous-cutané et d'une rétraction cutanée se traduisant par un rétrécissement pariétal correspondant souvent à une infiltration de la peau par le phénomène tumoral.

Sémiologie atypique :

- ❖ Opacité ronde traduisant un carcinome colloïde, mucineux ou médullaire [102].
- ❖ Distorsion architecturale se caractérisant par une perte de l'homogénéité de l'architecture glandulaire avec un aspect de torsion du tissu (dans 2/3 des cas, ce sont des carcinomes canauxaires; rarement des cancers de type lobulaire ou tubuleux).
- ❖ Gradient de densité : difficile à étiqueter, il est l'apanage des cancers lobulaires.

Le rôle de mammographie est essentiel dans l'approche chirurgicale conservatrice ou radicale par l'appréciation de l'étendue des images tumorales ou des microcalcifications. La codification du risque radiologique de carcinome est appréciée par la classification de BI-RADS l'ACR (American College of Radiology) [103]. Cette classification comporte sept catégories (ANNEXE 3).

La découverte du carcinome canalaire in situ (CIS) est faite dans près de 90% des cas lors d'une mammographie. Il est parfois de découverte fortuite chez la femme jeune, à

l'occasion d'une chirurgie esthétique (mammoplastie de réduction) ou lors de l'exérèse d'une lésion bénigne (adénofibrome ou kyste) [104]. La mammographie est le gold standard pour le dépistage du CIS.

Lors d'une étude menée au CHR d'Orléans [105] entre juin 2009 et juin 2010, incluant 46 patientes, la découverte des lésions mammaire était faite par mammographie chez toutes les patientes, cette mammographie a montrée des microcalcifications chez les 46 patientes. Ces microcalcifications étaient unifocales chez 89% des patientes et multifocales chez le reste

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

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

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

- ❖ Un mécanisme sécrétoire, actif : il est responsable de la formation de microcalcifications volontiers rondes et régulières. Des vésicules, produites par les cellules dans le milieu extracellulaire, vont initier le phénomène de calcification au sein de logettes. [106]
- ❖ Un mécanisme nécrotique, passif : ici le phénomène de minéralisation est initié par des débris membranaires issus de la nécrose cellulaire [107].

En raison de la répartition discontinue du CCIS au sein du système canalaire, l'utilisation des incidences mammographiques standard peut sous-estimer l'étendue de la lésion, notamment dans le cas de lésions de bas grade et de grade intermédiaire. En effet, les 2/3 des patientes porteuses de CCIS de grade bas à intermédiaire présentent des lésions multifocales, liées à une progression du CCIS le long du système canalaire et caractérisées par des croissances intracanales discontinues avec des « ponts » allant jusqu'à 1 cm de distance du foyer tumoral. Le recours à des clichés mammographiques localisés en agrandissement sur la zone d'intérêt est donc recommandé. A noter qu'à l'inverse, les CCIS de haut grade tendent à être continues, la plupart n'ayant pas de gap jonction de plus de 5 mm à la mammographie [108].

La mammographie peut parfois aider à la caractérisation histologique du CCIS. Par exemple, des microcalcifications linéaires et de multiples amas de microcalcifications granulaires sont fréquemment en rapport avec respectivement des CCIS peu et bien différenciés. De même, le type de microcalcifications peut prédire l'existence de nécrose au sein du CCIS : en cas de nécrose, les microcalcifications de type 4 et 5 de Le Gal (c'est-à-dire respectivement irrégulières et vermiculaires) sont les plus fréquentes [108].

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

- ❖ Les microcalcifications de type ACR5, linéaires ou branchées, ont une valeur prédictive de malignité élevée et les lésions sont plus agressives [109].
- ❖ Les microcalcifications granuleuses, poussiéreuses, polymorphes et nombreuses correspondent à des lésions ACR4. [109]
- ❖ Les microcalcifications irrégulières, linéaires, branchées orientent vers des lésions de haut grade, la présence de nécrose de type comédonécrose, d'autant

plus si les microcalcifications sont disposées en amas triangulaires.

Un nombre de microcalcifications supérieur à 20 est un critère d'agressivité du CCIS. [109]

Environ 10% des CCIS ne présentent pas de microcalcifications mammographiques [110]. Les manifestations mammographiques atypiques du CCIS regroupent les distorsions architecturales, les masses sous-aréolaires, les tumeurs arrondies ou encore les dilatations canalaire rétroaréolaires.

Une biopsie doit être envisagée lorsqu'une dilatation canalaire est associée à des microcalcifications d'allure maligne ou lorsqu'elle est palpable [111].

Pour Barreau et coll, les distorsions architecturales ne sont retrouvées que dans 1,8% des cas de CCIS : ils sont caractérisés par de fins spicules radiaires, ainsi que des rétractions ou des distorsions du bord de parenchyme. Une vraie distorsion architecturale est visible au moins sur deux incidences. Cependant, l'opacité retrouvée sur la mammographie correspond souvent à une masse palpable, elle a des contours convexes, une tonalité canalaire et peut être associée à une distorsion architecturale ou des microcalcifications. [109]

Dans notre série:

- 13 patientes ont bénéficié d'une mammographie, qui a révélé la présence d'une opacité chez 11 patientes soit 68.75%, alors que chez 02 patientes nous n'avons pas trouvé d'opacité.
- Opacité stellaire suspecte de malignité chez 6.25% des patientes soit 01 cas.
- Opacité mal limitée chez 18.75% des patientes soit 03 cas.
- Opacité de contours réguliers homogène chez une seule patiente soit 6.25 %.

Les 06 autres patientes n'avaient pas des caractéristiques précises de leurs opacités à la mammographie.

- Une désorganisation architecturale chez 25% des patientes.
- Un épaissement de la peau en regard chez 31.25%.
- Les microcalcifications ont été présentées dans 50% des cas, soit 08 patientes :

Ces microcalcifications sont associées à l'opacité dans 37.5% soit chez 06 patients et isolées dans les deux autres cas soit 12.5%, elles étaient le plus souvent polymorphes, poussiéreuses, punctiformes avec un trajet linéaire suivant un canal galactophorique.

4.2 Echographie mammaire :

C'est un examen de deuxième intention utilisé en complément de la mammographie. Elle utilise les sondes de haute fréquence (7,5 à 13 MHz). Elle est particulièrement utile pour l'exploration des seins denses de la femme jeune (où elle peut être utilisée de première intention avant 25 ans) comme chez la femme âgée aux seins fibreux [112]. Son atout majeur est la différenciation entre solide et liquide. Ses limites sont les microcalcifications le plus souvent indétectables du fait de leur taille et des seins graisseux. Elle peut, en plus guider le geste cytologique ou microbiopsique de façon plus aisée et plus rapide que la stéréotaxie radiologique. Ses performances dépendent étroitement de l'opérateur [112]; en revanche, la spécificité est plus constante autour de 90%.

Sémiologie typique:

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

Sémiologie atypique :

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

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

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

Il s'agit de microcalcifications :

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

A l'inverse, les microcalcifications sont plus facilement retrouvées en

échographie lorsqu'elles se situent au sein d'une plage focale hypoéchogène ou d'un syndrome de masse. En effet, en cas de CCIS, l'examen ultrasonore peut également retrouver l'existence d'une masse solide, volontiers lobulée, modérément hypoéchogène, mal limitée et sans anomalie de transmission acoustique postérieure [113].

Dans cette optique, lorsqu'une traduction échographique est retrouvée de façon évidente, une biopsie sous repérage échographique peut être envisagée. Il faut noter l'apport considérable de l'échographie dans l'étude des microcalcifications dans les seins denses [114].

Recommandations [115]

En cas de microcalcifications BIRADS 4-5 isolées à la mammographie:

- une macrobiopsie stéréotaxique assistée par le vide est recommandée ;
- en cas d'exérèse radiologiquement complète, un clip repère sera posé dans chaque site biopsié ;
- en cas de microcalcifications étendues ou de foyers multiples avec indication potentielle de mastectomie totale, il est recommandé de prélever 2 sites distincts ;
- il est recommandé de réaliser une échographie mammaire à la recherche de critères échographiques BIRADS 4-5, surtout si la taille du foyer de microcalcifications est > 20 mm ou en cas de seins denses (densité C ou D selon la classification BIRADS).

En cas de microcalcifications BIRADS 4-5 à la mammographie et présence de cibles échographiques BIRADS 4-5 : une microbiopsie échoguidée est recommandée à la recherche d'une composante invasive. Si le résultat de la microbiopsie est bénin (à l'exclusion des lésions atypiques), une macrobiopsie stéréotaxique assistée par le vide, sur le signal calcique,

est recommandée.

Pour les autres types d'images mammographiques (masses, distorsion architecturale, asymétrie de densité), une échographie mammaire est recommandée. Le type de biopsie et le mode de guidage seront adaptés en fonction du type de résultats échographiques.

4.3 **Imagerie par résonnance magnétique [115] :**

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

De plus, la courbe de rehaussement est souvent peu inquiétante, de type **progressif** et témoigne que la lésion est bénigne, contrairement aux courbes de rehaussements de type **en plateau** ou **Wash-out**, qui orientent le plus souvent vers un processus malin.

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

■ **PERFORMANCES DE L'IRM DANS LE BILAN D'IMAGERIE DIAGNOSTIQUE :**

Performances intrinsèques et extrinsèques:

Une seule étude rétrospective, publiée depuis 2009, a calculé les performances diagnostiques de l'IRM dans la prise en charge des CCIS par rapport à l'histologie finale (examen de référence). Cette étude reposait sur les dossiers médicaux de patientes diagnostiquées avec un CCIS, dans 3 hôpitaux. Sur la base de 63 patientes atteintes de CCIS, la sensibilité était de 78,8 % (41/52), la spécificité de 16,7 % (2/12), la valeur prédictive positive de 80,4 % (41/51) et la valeur prédictive négative de 15,4 % (2/13). Dans 11 cas (17 %), l'IRM était négative avec des lésions résiduelles histologiques (après une macrobiopsie

stéréotaxique) le plus souvent en périphérie de la cavité de biopsie. Par contre dans 10 cas, l'IRM était faussement positive, sans résidu histologique [ALLEN2010].

Évaluation de la taille tumorale:

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

Dans l'étude rétrospective de Allen et al, parmi les 64 cas de CCIS, les résultats de l'IRM et de l'histologie finale étaient concordants dans 67,2 % (43/64) des cas. Dans 35 % des cas (15/43) la taille IRM était corrélée à la taille histologique et dans 65 % des cas (28/43), la taille IRM était sur-estimée (20 cas) de 1,97 cm en moyenne et sous-estimée (8 cas) de 0,43 cm en moyenne par rapport à la pièce opératoire. La surestimation était très majorée lorsque la taille en IRM était supérieure à 20 mm (3,17 cm en moyenne versus 0,4 cm pour les foyers de 20 mm ou moins).

Par ailleurs, l'indication de mastectomie s'était fondée à tort dans 3 cas sur 4 sur l'extension de la maladie diagnostiquée par l'IRM (sur-estimation de la taille tumorale de 2,95 cm en moyenne). Il est à noter que les indications de l'IRM n'étaient pas mentionnées et les caractéristiques des patientes étaient peu décrites dans cette étude, ne permettant pas d'évaluer les différences entre les patientes avec ou sans IRM (âge, densité mammaire, statut BRCA notamment), ni entre les caractéristiques tumorales ayant orienté vers une IRM [ALLEN2010]. De même dans l'étude rétrospective de Kropcho et al, bien que la taille moyenne obtenue par IRM ($2,2 \pm 2,2$ cm) soit bien corrélée à la taille histologique moyenne ($2,8 \pm 2,6$ cm) (corrélation $r=0,76$, $p<0,0001$), les auteurs relevaient une mauvaise précision (sur-estimation et sous-estimation de la taille histologique) dans 70,7 % des cas avec l'IRM, et notamment une sous-estimation de la taille pour les lésions de haut grade et une sur-estimation pour les lésions de bas grade. Il est à noter que les patientes ayant eu une IRM étaient plus jeunes et atteintes de tumeurs plus grandes que les patientes ayant eu une

mammographie seulement [KROPCHO2012].

Détection de tumeur multicentrique et de tumeur controlatérale:

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

Le taux de biopsie générée dans le groupe IRM était de 38 % (83/237) contre 6,7 % dans le groupe sans IRM (9/135) avec un taux de positivité de 26 % versus 33 % respectivement (différence non significative). Dans 10 cas de chirurgie pour lésions bilatérales, 3 cas étaient bénins et 10 malins (CCIS ou invasifs). Les résultats ne permettaient pas de distinguer les cas de CCIS purs des cas avec microinfiltration [PILEWSKIE2013].

MALADIE DE PAGET:

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

■ **Résumé :**

L'IRM n'apporte pas d'élément supplémentaire comparativement au bilan conventionnel (mammographie + échographie) pour l'estimation de la taille tumorale. Les taux de surestimation pouvaient atteindre 50 %, notamment dans les lésions de taille, estimée par l'IRM, supérieure à 20 mm, ce qui correspond aux cas où cette modalité serait la plus utile au chirurgien. Comme pour le carcinome invasif, l'IRM détecte plus de lésions multiples homo ou controlatérales (1 seule étude) au prix d'un nombre de biopsies négatives et de faux positifs élevés.

Dans notre étude, L'IRM mammaire a été réalisée chez une patiente soit 6.25% des cas qui avait réalisé plusieurs échographies mammaires qui montrent des macrokystes remaniés du sein droit sur une dystrophie fibrokystique bilatérale surcroit , et l'IRM a objectivé un fond de dystrophie fibrokystique bilatérale avec des kystes remaniés et lésion sus mamelonnaire gauche dont les caractères morphologiques sont classés ACR4.

Recommandations:

L'IRM n'est pas recommandée dans le bilan pré thérapeutique d'un CCIS sauf:

- ❖ Chez les femmes à haut risque de cancer du sein (selon les recommandations HAS 2014) [116] si l'IRM n'a pas été faite dans le bilan diagnostique.
- ❖ En cas de maladie de Paget et de bilan radiologique conventionnel (mammographie et échographie mammaire) normal.

5. Diagnostic histologique :

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

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

5.1 indications de biopsie guidée par l'imagerie :

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

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

5.2 Mode de guidage :

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

■ **biopsie sous guidage échographique :**

Les progrès réalisés ces dernières années en échographie concernent essentiellement la résolution géométrique [116], les sondes utilisées sont des barrettes linéaires ou des sondes annulaires de hautes fréquences (10 à 13 MHz). Elles permettent de caractériser et de repérer, à priori ou en fonction des données de la mammographie, 90 % des opacités infracliniques.

Le choix du mode de guidage dépend de l'équipe radiologique et, est fonction de son expérience en échographie et en ponctions écho-guidées.

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

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

■ **biopsie sous guidage stéréotaxique :**

Le guidage stéréotaxique est le seul qui permet de repérer dans l'espace une lésion n'ayant ni traduction clinique ni traduction échographique tels : un foyer de microcalcifications sans substrat tumoral, désorganisation architecturale, anomalie de faible densité dans un environnement grasseux. Il nécessite un appareillage spécifique permettant la réalisation de deux incidences ayant un angle symétrique par rapport à la verticale, permettant le calcul des coordonnées de la lésion dans l'espace par un ordinateur, déterminant le positionnement du porte-aiguille. La réalisation de clichés de contrôle après mise en place de l'aiguille permet de démontrer le ciblage précis de la lésion. La précision de ce genre de procédure est de l'ordre du millimètre.

■ **Biopsie percutanée par imagerie par résonance magnétique :**

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique dont la sensibilité pour détecter le cancer du sein est très élevée. Son aide au diagnostic est précieuse, aussi bien pour la caractérisation des lésions, que pour leur bilan d'extension. Cette technique d'imagerie permet également d'effectuer des biopsies sous guidage IRM. Des instruments IRM non ferromagnétiques ont été récemment développés. Ce type de biopsie est très utile pour des lésions visibles uniquement en IRM et dont la nature maligne engendre un changement de la prise en charge chirurgicale. La durée moyenne pour une telle biopsie est de 1 h 30. Une biopsie sous guidage IRM n'est possible que dans certains centres équipés d'un aimant à champ ouvert et d'un système de guidage par imagerie virtuelle.

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

5.3 Mode de prélèvement :

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

■ **Cytoponction à aiguille fine**

La cytologie mammaire fait partie intégrante du bilan sénologique, avec l'examen clinique et la mammographie, dans le cadre du triplet diagnostique. L'intérêt de cette méthode a été démontré grâce à de nombreuses études. La cytologie par ponction a pour atout son caractère faiblement invasif, sa rapidité de réponse, son faible coût, sa grande spécificité vis-à-vis du diagnostic de malignité. Sa fiabilité si elle est positive représente une spécificité supérieure à 95%, et une valeur prédictive positive de 99%. Néanmoins sa négativité n'élimine pas le diagnostic.

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

La cytoponction n'est pas recommandée, elle ne permet pas d'affirmer le caractère in situ de la lésion maligne. Elle n'est proposée qu'à titre optionnel pour une lésion palpable ou solide à l'échographie à condition qu'elle soit complétée par une biopsie [124].

■ **Microbiopsies au trocart :**

Les microbiopsies au trocart permettent le prélèvement, à l'aide d'une aiguille

de gros calibre et d'un pistolet automatique à débattement rapide, d'un fragment tissulaire de l'anomalie, permettant une analyse histologique.

Il existe actuellement des protocoles d'examens, pour la réalisation de microbiopsies au trocart, fondés sur les données de la littérature, permettant d'obtenir des résultats fiables, avec une disparition quasi complète des complications [117,118].

La sensibilité, si l'on considère les publications les plus récentes, est de 92 à 98% [119], dès lors identique à celle de la biopsie chirurgicale après repérage [120].

La spécificité est pour la plupart des séries proche de 100%.

■ **Macrobiopsie :**

Malgré l'utilisation d'aiguilles de calibre élevé et la réalisation d'un nombre croissant de prélèvements par cible au pistolet automatique (trocart), le diagnostic d'hyperplasie épithéliale atypique (HEA) et de carcinome canalaire in situ reste sous-estimé de manière significative [121,122].

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

Cette technique emploie une aiguille de 14, 11 ou 18gauge, une fraise rotative à très haute vitesse couplée à une pompe à aspiration, permettant le prélèvement de fragment au cœur et en périphérie de la lésion. Cette technique permet donc le prélèvement de fragments tissulaires de meilleure qualité (les caillots sanguins devenant rares grâce au système d'aspiration), en quantité abondante (huit fois plus volumineux que les échantillons recueillis par microbiopsies traditionnelles au

trocart), et contigus. Cette contiguïté permet de pallier au problème des échantillonnages non représentatifs, et permet fréquemment une exérèse complète d'image de moins de 5mm.

Cette technique apparaît, d'après la littérature récente, uniquement à visée diagnostique puisque les marges de résection du prélèvement ne peuvent être étudiées de manière fiable [123].

Recommandations:

- ❖ La macrobiopsie percutanée utilisant un système à aspiration est le moyen préféré en cas de microcalcifications. Le taux de cancer non détecté serait de 1,6 % après macrobiopsie contre 3,1 % après microbiopsie sans aspiration [125].
- ❖ La microbiopsie percutanée est réalisée dans tous les autres cas (masse palpable et/ou radiologique, impossibilité technique d'effectuer une macrobiopsie).
- ❖ La maladie de Paget nécessite une biopsie cutanée mamelonnaire et en cas d'écoulement séro-sanglant unipore, une pyramidectomie chirurgicale.
- ❖ Une biopsie chirurgicale d'emblée n'est réservée qu'en cas d'impossibilité à réaliser une biopsie percutanée.

Dans notre série, neuf patientes ont bénéficiés d'une microbiopsie au trucut soit 56.25%, une biopsie chirurgicale a été réalisée chez trois de nos patientes soit 18.75%, alors que la mastectomie initiale a été demandée chez une patiente soit 6.25% des cas vu ses antécédents personnels pathologiques d'un néo du sein controlatéral et une mastectomie après examen extemporané est faite dans trois cas soit 18.75%.

VI. Prise en charge thérapeutique :

➤ Modalités thérapeutiques:

Le traitement du cancer du sein est adapté à chaque cas et décide dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire entre chirurgien, anatomopathologiste, radiologue, radiothérapeute et oncologue médical. La chirurgie reste le traitement de base, associé à un traitement adjuvant locorégional par radiothérapie, et un traitement systémique par chimiothérapie, hormonothérapie et thérapie ciblée dans le but d'obtenir la plus grande probabilité de guérison ou la plus longue survie sans rechute, avec un préjudice fonctionnel esthétique, une qualité de vie, et à un cout financier le plus réduit possible.

➤ Buts :

Le traitement du cancer du sein vise à obtenir une grande probabilité de guérison ou la plus longue survie sans rechute, avec un résultat esthétique satisfaisant et une qualité de vie a un cout financier le plus réduit possible. Ainsi, il aura pour but [126] :

- ❖ Un contrôle locorégional pour éviter les rechutes au niveau du sein, de la paroi ou au niveau des territoires lymphatiques.
- ❖ Un contrôle de la maladie générale pour éviter les récives.
- ❖ Un contrôle des résultats fonctionnels et esthétiques.
- ❖ Un contrôle des effets secondaires des traitements proposés pour permettre une réinsertion de qualité.

➤ Moyens :

1. Chirurgie :

1.1 buts :

Quatre buts sont dévolus à la chirurgie [126]:

- ❖ Assurer le diagnostic.

- ❖ Réunir des éléments pronostiques (l'information sur l'état ganglionnaire reste dépendante de l'évidement chirurgical).
- ❖ Participer au traitement locorégional du cancer.
- ❖ Conserver et restaurer la morphologie du sein.

1.2 Modalités :

✓ Traitement chirurgical :

Le traitement chirurgical se base sur les règles carcinologiques.

Nous détaillerons les différents types de chirurgie comparable au cancer invasif, les indications seront traitées ultérieurement.

✓ Procédures chirurgicales conservatrices :

Le traitement conservateur associe une exérèse de la tumeur et le traitement des adénopathies axillaires [127]. L'exérèse glandulaire est assurée par la tumorectomie, ou la quadrantectomie si le cône mamelonnaire est inclus dans la pièce de résection [128–129]. Ce traitement est actuellement le traitement de référence des cancers in situ du sein. On assiste actuellement à une extension des indications du traitement conservateur, rendu possible par plusieurs progrès majeurs: le dépistage précoce des lésions infracliniques et l'apport du traitement néoadjuvant (chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie) [127]. Par ailleurs le traitement conservateur peut intéresser des tailles tumorales arrivant jusqu'à 5cm et ceux-ci sous réserve d'un résultat esthétique satisfaisant, ce qui sous entend que le rapport taille de la tumeur par rapport à la taille du sein est important pour la décision [130]. Le site opératoire doit être systématiquement remodelé pour limiter le risque de séquelles esthétiques. La mise en place de clips non résorbables dans la zone d'exérèse est encouragé par les radiothérapeutes, permettant d'aider le centrage pour complément de dose [131].

Il est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- ❖ Sein irradié précédemment ;
- ❖ Existence de plusieurs lésions ne pouvant être enlevées en monobloc avec des berges saines et un résultat esthétique satisfaisant.

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

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

Les recommandations consensuelles actuelles sur l'évaluation de la marge pour les patientes présentant un CCIS subissant une chirurgie de conservation du sein ont été publiées conjointement par la Society of Surgical Oncology, l'ASTRO et l'ASCO, et ont récemment été approuvées par un groupe du Consensus international d'experts de Saint-Gall sur le traitement primaire du cancer du sein précoce. Les données probantes et les recommandations actuelles peuvent être résumées comme suit [132]:

- **Marges positives :**

Les données cumulatives indiquent qu'une marge positive est un facteur de risque indépendant de récurrence tumorale dans une analyse multivariée [133,134]. La radiothérapie diminue, mais n'annule pas, le risque de récurrence du CCIS chez les patients présentant des marges positives [135,136]. Pour ces raisons, la ré-excision est indiquée dans ce cas de figure.

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

De larges marges négatives ($\geq 2\text{mm}$) réduisent le risque de récurrence ipsilatérale chez les

patientes recevant une radiothérapie complète du sein [135]. Une méta-analyse de Marinovich et al [137] a trouvé une diminution statistiquement significative de la récurrence pour les marges de 2mm par rapport à celles de 0–1mm. La même étude n'a montré aucune autre réduction du risque de récurrence pour les largeurs supérieures à 2 mm (p. ex., 5 ou 10 mm). Ainsi, dans le contexte de la radiothérapie adjuvante, une largeur de ≥ 2 mm est la recommandation actuelle pour la clairance des marges. Ce paramètre est de plus en plus accepté comme un déterminant contre la ré-excision [138]. Chez les patients qui renoncent à la radiothérapie, le consensus actuel recommande également une marge négative de ≥ 2 mm. Une vaste étude de Van Zee et al [134] a trouvé des taux de récurrence de 16 % pour les marges > 10 mm, comparativement à 23 % pour les marges 2,1–10 mm et 27 % pour les marges 0–2 mm. Néanmoins, les lignes directrices consensuelles n'incluent pas une recommandation définitive sur un seuil de marge ≥ 2 mm dans ce sous-ensemble de patientes.

- **Marges négatives 0–1.9mm :**

Chez les patientes qui subissent une radiothérapie mammaire complète, une marge négative étroite (0–1,9 mm) n'est pas en soi une indication de ré-excision, et d'autres facteurs pronostiques comme l'âge de la patiente, les anomalies mammographiques résiduelles, l'étendue de la DCIS et le grade doivent être considérés [134,135,139]. En effet, des données récentes montrent que dans le contexte de la radiothérapie adjuvante, le risque de récurrence est similaire chez les patients présentant des marges de 0–1mm et ceux présentant des marges de ≥ 2 mm [134,140]. Inversement, les patients dont la marge négative est proche et qui ne reçoivent pas de radiothérapie ont des taux de récurrence régionale plus élevés que ceux dont la marge est négative [140]. Par conséquent, dans cette population de patients, la ré-excision est justifiée. Il est important de noter qu'une marge négative ne garantit pas l'absence de CCIS résiduel. La présence de tissus non impliqués entre les foyers de CCIS est un phénomène bien documenté [141] ; en outre, il a été démontré que la prévalence du carcinome résiduel à la ré-excision est inversement proportionnelle à la largeur de la marge [142,143]. Les données probantes suggèrent que la radiothérapie joue un rôle en stoppant la progression de tout CCIS résiduel vers une récurrence. Dans les échantillons de mastectomie réalisés pour le CCIS, le taux

de marges positives varie selon les études. Dans une étude de Fitzsullivan et al [144], 0,6% des mastectomies avaient des marges positives et 11,7% des marges <3mm. Dans cette étude [132], une marge étroite était un facteur de risque indépendant de récurrence locorégionale. Une analyse démographique distincte effectuée par Klein et al [145] a montré un taux de marge beaucoup plus élevé ≤ 2 mm (43, 8 %). De plus, l'étude n'a trouvé aucun lien entre les marges de ≤ 2 mm et la récurrence de la paroi thoracique.

Recommandations de l'Inca2009 [146]:

Tableau XXII: La conduite à tenir en fonction du statut des berges

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

Le traitement de première intention quand il est réalisable est un **TRAITEMENT CONSERVATEUR REPOSANT SUR LA CHIRURGIE CONSERVATRICE DU SEIN ASSOCIÉE À UNE RADIOTHÉRAPIE**. La chirurgie conservatrice est dite « réalisable » (dans environ 70 % des cas), si elle permet l'obtention de berges saines, garantit un résultat esthétique et que la patiente l'accepte après information sur les risques de récurrences variables en fonction de la prise en charge À l'inverse, elle est dite « non réalisable » soit d'emblée soit secondairement (environ 30 % des cas).

- ❖ Il n'y a pas d'indication à la réalisation d'un examen extemporané réalisé sur la lésion elle-même ou pour l'étude des berges dans ces lésions généralement infracliniques.
- ❖ Il n'y a pas d'indication à la réalisation d'un curage axillaire. La technique de prélèvement du ganglion sentinelle est indiquée uniquement en cas de : ♣ lésion palpable ; ♣ suspicion de micro-invasion sur image radiologique (masse radiologique, asymétrie ou surcroît de densité, distorsion architecturale) (ACR 4 ou 5) ; ♣ suspicion de micro-invasion sur la biopsie

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

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

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

- ✓ **L'incision directe** en regard de la tumeur permet une exérèse complète monobloc, des recoups si nécessaire et un remodelage glandulaire aisé. Dans la moitié supérieure du sein, une incision arciforme horizontale permet de rendre celle-ci moins visible.
- ✓ **L'incision péri aréolaire** est indiquée pour les tumeurs qui ne sont pas trop éloignées de l'aréole.

Elle peut être complétée par un trait de refend radiaire pour faciliter le geste glandulaire ou prolongée selon un schéma type « batwin » pour les tumeurs des

quadrants supérieurs, ce qui évite la présence d'une incision même arciforme dans le décolleté.

Dans la partie inférieure du sein, l'incision peut être radiaire ou alors volontiers sous mammaire, lorsque la lésion est proche du sillon.

Enfin, dans la partie la plus externe, l'incision peut être déportée vers l'aisselle : la voie sous mammaire externe.

De toute façon, l'exérèse cutanée n'est indiquée que pour les tumeurs adhérentes à la peau ou très superficielles. En cas de rétraction cutanée, une exérèse cutanée peut cependant se justifier pour réadapter un étui cutané trop large après une exérèse glandulaire importante.

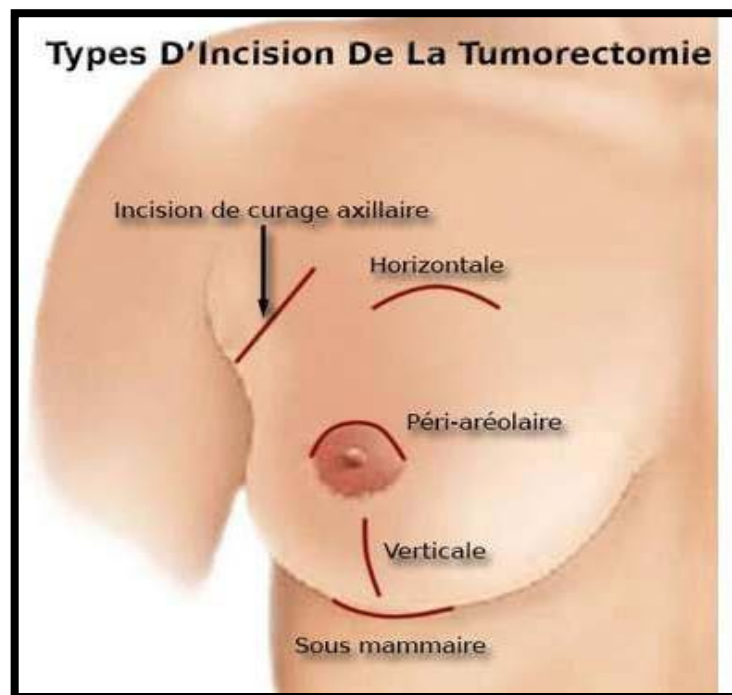


Figure 33 : [147] figure montrant les différents types d'incision pour réaliser une tumorectomie.

✓ La chirurgicale radicale : Mastectomie [148]

Il existe trois types de mastectomies:

1.1 La mastectomie radicale modifiée :

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

L'ablation de la glande doit être totale. Après incision cutanée, il convient de réaliser un décollement glandulo-sous-cutané au plus près de la peau au niveau des crêtes de Duret. La dissection est poussée en haut jusqu'à 2 cm en dessous de la clavicule, en bas au-dessous du sillon sous mammaire, en dedans à 1 cm du bord sternal. On réalise ensuite un décollement glandulo-pectoral de dedans en dehors et de haut en bas en respectant l'aponévrose musculaire. Lorsque la tumeur est adhérente au pectoral, on réalise une large résection biopsique en regard de l'adhérence.

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

1.2 La mastectomie avec conservation de l'étui cutané :

La mastectomie avec conservation de l'étui cutané a été introduite par Toth et Lappert en 1991.

Ils décrivent les différents types d'incision de mastectomie permettant de préserver un maximum de peau et de faciliter la reconstruction. Cette technique emporte en bloc la plaque aréolo-mamelonnaire, la glande mammaire, les sites de biopsie antérieure, et la peau en regard des tumeurs superficielles.

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

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

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

1.3 La mastectomie sous-cutanée :

Elle consiste à réaliser l'exérèse de la glande mammaire à l'exception de la région aréolaire et rétro aréolaire, permettant ainsi la conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire.

De part la préservation de ce tissu cutané, la place de cette intervention dans le traitement du cancer infiltrant du sein reste très controversée. Elle l'est encore plus dans les carcinomes canaux in situ où le risque d'invasion des galactophores terminaux est important.

Cette mastectomie sous-cutanée ne peut donc être proposée dans le cancer du sein qu'il soit infiltrant ou non.

Dans notre série ,15 patientes ont subi une mastectomie type Patey, soit 93.75%, 03 de ces patientes ont bénéficié d'abord d'une tumorectomie puis d'une mastectomie de 2^{ème} intention, alors que le traitement conservateur était réservé uniquement à 01

patiente soit 6.25 % puis une reprise chirurgicale vue les limites d'exérèse qui étaient tumorales.

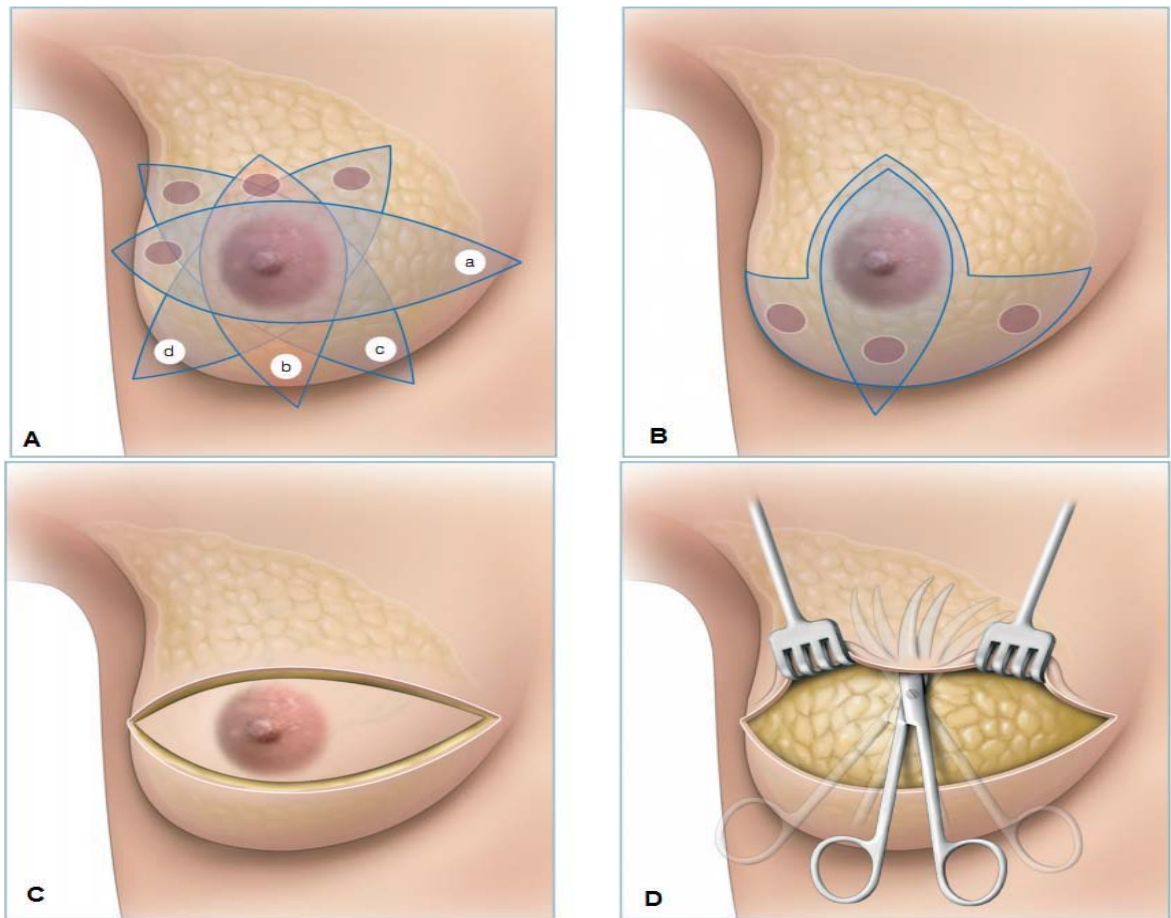


Figure 34 : A : Incisions possibles de la mastectomie standard a. Horizontale. b. Verticale. c. Oblique interne. d. Oblique externe: [149]

✓ **Chirurgie oncoplastique mammaire :**

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

Elle s'étend depuis plusieurs années au traitement conservateur des cancers du sein. La chirurgie oncoplastique a pour but d'éviter ou de traiter les déformations

parfois majeures que peut donner le traitement conservateur. Ces déformations sont définies comme des séquelles esthétiques du traitement conservateur et peuvent aussi bénéficier de ces techniques oncoplastiques pour améliorer leurs résultats.

Les bénéfices de la reconstruction sont majeurs, à la fois physiques, psychiques et fonctionnels et font que la chirurgie oncoplastique fait actuellement partie intégrante du traitement du cancer du sein.[149,150]

- **Indications des gestes d'oncoplastie :**

Les indications sont réservées aux tumeurs palpables et foyers de microcalcifications dont le rapport taille tumorale ou extension radiologique par rapport au volume ou à la forme du sein laisse présager d'une séquelle esthétique de traitement conservateur (SETC). Les gestes d'oncoplastie sont également indiqués dans les localisations centrales aréolaires (lésions situées à moins de 2cm de l'aréole) et dans certains cas de reprise chirurgicale pour exérèse histologique incomplète ou étroite (après un premier traitement conservateur et avant radiothérapie) [150]

- o Le type histologique (carcinomes canauxiaux infiltrants, lobulaires et autres ou carcinomes canauxiaux in situ) n'intervient pas dans les indications d'oncoplastie, mais dans les indications de symétrisations dans le même temps opératoire.

- **Les contre-indications sont :**

Deux tumeurs localisées dans des quadrants séparés du sein ; microcalcifications occupant plus d'un quart du volume du sein ; impossibilité de radiothérapie dans un délai de 2 mois ; 1er ou 2ème trimestre de la grossesse ; antécédent d'irradiation mammaire ; certaines contre-indications relatives : maladie de système (intolérance à la radiothérapie) ; choix de la patiente.

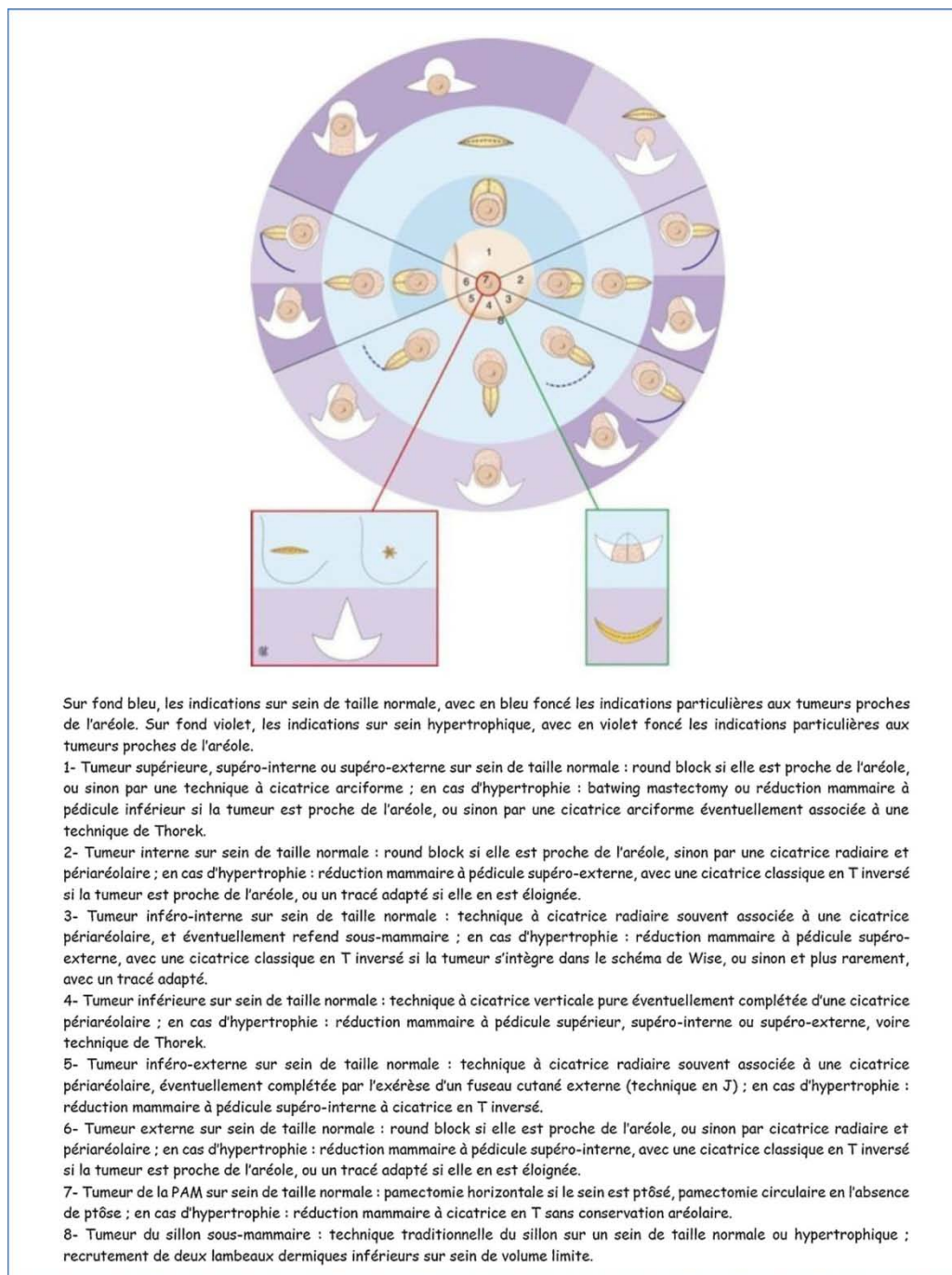


Figure 35 : [151] Schéma récapitulatif des indications en fonction de la localisation.

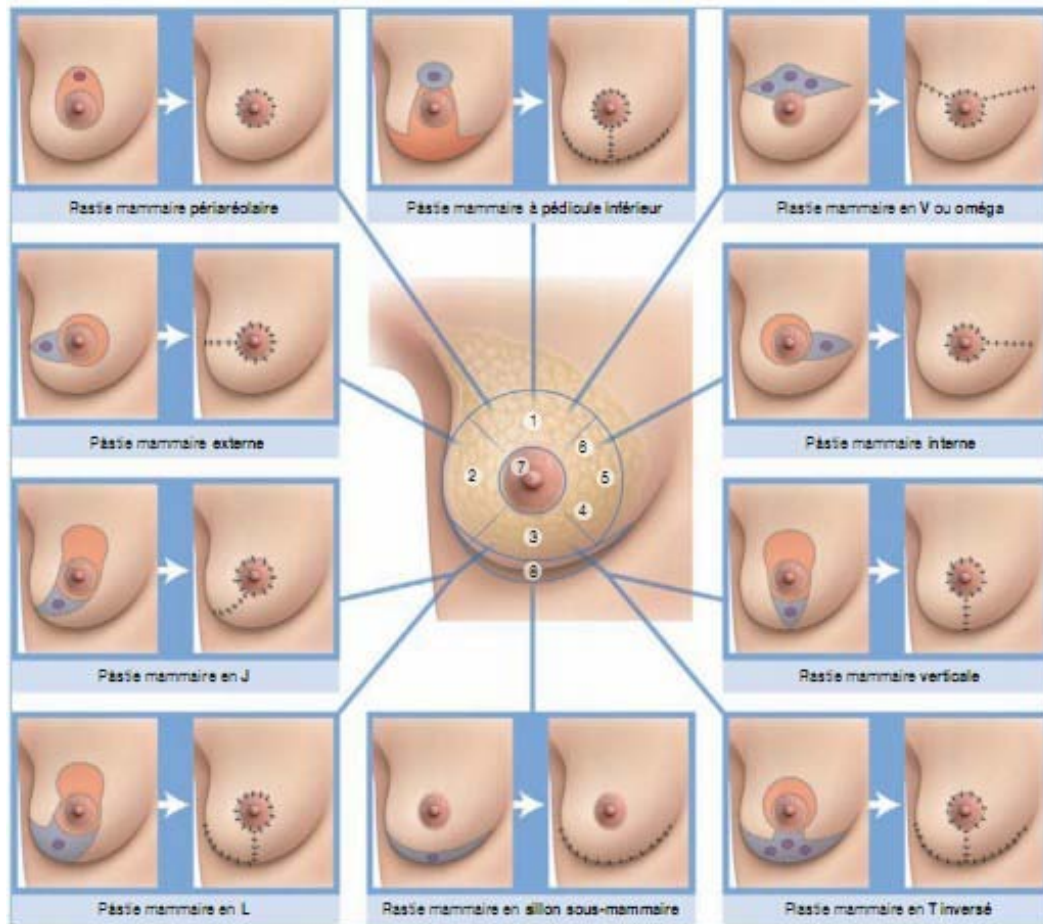


Figure 36: Les différentes techniques d'oncoplastie

✓ **La reconstruction mammaire [148] :**

Il est licite de proposer une reconstruction mammaire chaque fois que la patiente, réellement informée sur ses modalités, ses contraintes et ses limites, le désire.

La reconstruction mammaire dont le but est d'aider la femme, doit cependant être intégrée dans un plan de traitement cohérent et multidisciplinaire. Outre le choix de la technique le moment de cette reconstruction reste un élément de discussion. La reconstruction après mastectomie comprend la reconstruction du volume mammaire, puis celle de la plaque aréolo-mamelonnaire et d'éventuels gestes de symétrisation 3 à 6 mois

plus tard.

Méthodes:

- La reconstruction par prothèse sous pectorale :

C'est la solution la plus simple, elle nécessite des tissus de bonne qualité et en quantité suffisante.

Ses inconvénients : les coques péri prothétiques (15 – 20 %, et plus si une radiothérapie a été réalisée avec prothèses en place), la nécessité de symétrisation controlatérale (50%).

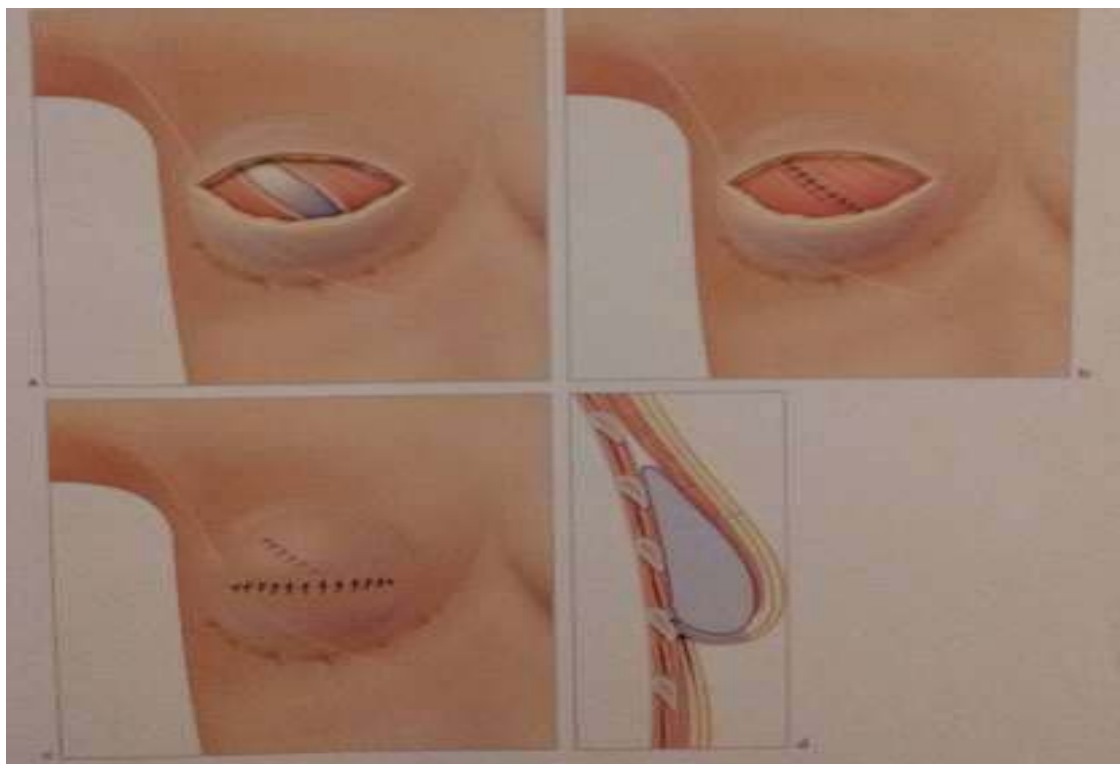


Figure 37 : [152] :

- a) la prothèse est mise en place dans la loge rétro-musculaire.
- b) le muscle est fermé, la loge est étanche.
- c) muscle fermé avec attraction des points qui doit rester modérée.de profil, on voit que la fixation du sillon sous mammaire permet de recréer le segment

III

- d) du sein.

- **La reconstruction par expansion tissulaire :**

La distension progressive de la peau thoracique et du muscle grand pectoral est obtenue grâce à l'implantation d'une prothèse d'expansion qui sera gonflée sur 2 à 3 mois jusqu'au volume souhaité : elle est ensuite remplacée par une prothèse définitive.

Contraintes: nécessité de tissus locaux de bonne qualité, donc contre-indication relative de la technique en cas d'irradiation pariétale et contre-indication absolue en cas de curiethérapie.

Inconvénients: technique nécessitant plusieurs temps opératoires.

- **La reconstruction par lambeau musculo-cutané :**

Elle est obligatoire chaque fois qu'une prothèse ne permet pas d'obtenir un résultat satisfaisant du fait d'un déficit cutané ou musculaire quantitatif, ou du fait d'un déficit qualitatif avec des tissus locaux de mauvaise qualité (irradiation antérieure).

Plusieurs possibilités techniques:

- ✓ **lambeau de grand dorsal**, technique très sûre : Classiquement il est nécessaire d'associer une prothèse dans 90 % des cas du fait du faible volume du lambeau : il y a donc cumulation des inconvénients des prothèses et du lambeau.

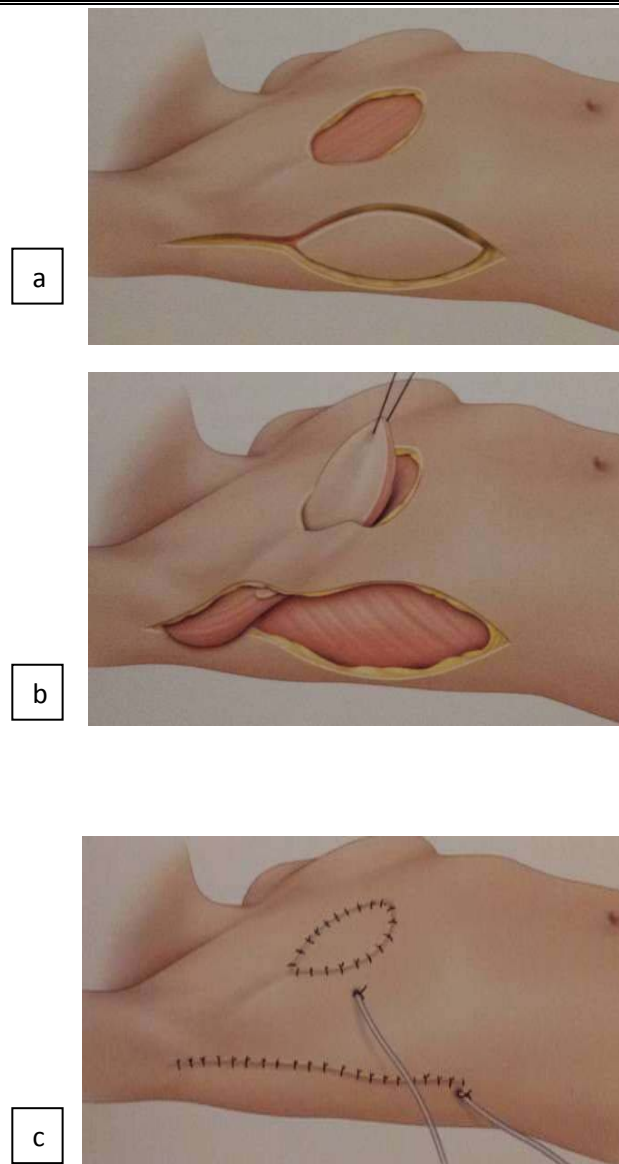


Figure 38 : [152] a) incision de la palette. b) transfert du lambeau sur la paroi. C) fermeture de la peau

- ❖ **reconstruction par TRAM (transverse rectus abdominis myocutaneous)** : Les avantages sont certains : abondance des tissus qui ont une couleur et une texture proche de celles du sein permettant une reconstruction proche du naturel qui donne les meilleurs résultats esthétiques.

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

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

Le Carcinome intracanalairé justifiant une mastectomie est parmi les indications de la reconstruction mammaire immédiate (RMI) [153] : on y associera un ganglion sentinelle même s'il s'agit d'un intracanalairé. [154]

✓ **Curage ganglionnaire :**

Un curage axillaire permet de réduire le risque de récurrence de la maladie mais aussi de préciser si la maladie progresse au-delà du sein et donc de contribuer au choix des traitements complémentaires à la chirurgie. Le traitement des aires ganglionnaires peut être de 3 types :

- ✓ Curage mammaire interne: il comporte l'ablation du tissu cellulo-lymphatique entourant les vaisseaux mammaires internes du 1er ou 4ème espace intercostal après section du 2ème, 3ème et 4ème cartilage. Cette technique a été abandonnée. – Curage axillaire complet: comporte l'exérèse du groupe ganglionnaire mammaire externe, scapulaire inférieur, central et sous-claviculaire (3 étages de BERG) (abandonné) [129].
- ✓ Curage axillaire limité ou classique: il comporte l'exérèse des ganglions mammaires externes, scapulaire inférieur et central jusqu'au contact de la veine axillaire (1er et 2ème étage de BERG) c'est le curage standard actuel.

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

Le curage ganglionnaire n'a pas de place dans la prise en charge thérapeutique du CIS.

Dans notre série 11 patientes ont bénéficié d'un curage ganglionnaire du premier et deuxième étage de berg, le nombre des ganglions prélevés allant du 07 au 24 ganglions avec une moyenne de 12.

Concernant l'envahissement ganglionnaire, il a été observé chez 03 de nos malades.

- ✓ **Ganglion sentinelle :**

La technique du ganglion sentinelle (GS) [130] : le GS est défini comme le premier relais ganglionnaire dans lequel se draine les tumeurs primitives. L'utilisation de traceurs objectivant ce drainage préférentiel couplée à une chirurgie de prélèvement sélectif du ou des relais ainsi détectés.

La stratégie consiste à détecter le GS par une technique codifiée pour avoir 2 situations:

1 : En cas d'envahissement du GS, le risque d'envahissement ganglionnaire axillaire est élevé et un curage axillaire pourra être envisagé dans ce cas, suivi de certains traitements complémentaires comme la radiothérapie des ganglions.

2 : Inversement, un GS sain témoigne de l'absence d'extension au niveau des ganglions axillaires et le curage axillaire n'est pas nécessaire dans ce cas, de même que la radiothérapie ganglionnaire. [149, 155, 157,158]

Technique de détection du ganglion sentinelle :

- ✓ La mise en évidence du GS fait appel à l'injection péri tumorale (préférentiellement), péri aréolaire ou intratumorale d'un produit lymphotrope : soit colorant appelé « bleu patenté », soit isotopique radioactif (produit radio colloïde marqué au technétium 99 métastable). Souvent, ces deux produits sont associés faisant distinguer trois méthodes de détection : colorimétrique, isotopique ou combinée.

Ces GS sont enfin adressés à l'anatomopathologiste pour analyse au microscope :

Cette analyse peut être faite immédiatement au cours de l'intervention en extemporané (résultats en quelques minutes). Le chirurgien adapte immédiatement le type de chirurgie (curage axillaire ou non) en fonction du résultat (envahissement du GS ou non).

Parfois la lecture directe se trompe, car la recherche de cellule cancéreuse est beaucoup plus complexe et plus "fine", justifiant des techniques non disponibles dans le temps de l'intervention. C'est à l'analyse définitive, que l'on obtient le résultat sûr. Si secondairement, le chirurgien apprend que le ganglion sentinelle était, en fait positif, le plus souvent le curage axillaire est fait dans un deuxième temps. [159]

Dans notre série l'étude de ganglion sentinelle n'a pas été réalisée chez nos patientes, ce taux peut être expliqué par les difficultés techniques rencontrées.

2. Radiothérapie :

Le traitement conservateur radio chirurgical a confirmé son efficacité par rapport aux carcinomes in situ (CIS) depuis plus de 30 ans [160].

Elle réduit la mortalité de ce cancer, mais exige une technique irréprochable afin de réduire l'irradiation des tissus sains pouvant entraîner une surmortalité par pathologie cardiovasculaire [161].

On distingue:

- ✓ **La radiothérapie postopératoire** : elle diminue significativement le risque de récurrence locale, en cas de chirurgie conservatrice ;
- ✓ **Préopératoire**, elle a pour but de diminuer la masse tumorale ;
- ✓ **Radiothérapie exclusive en cas de malade inopérable**

L'irradiation des chaînes ganglionnaires (axillaire, sus claviculaire et mammaire interne), est fonction de la localisation de la tumeur et du résultat de l'examen anatomo-pathologique des ganglions. La radiothérapie représente une composante essentielle du traitement du cancer du sein, elle a pour but essentiel le contrôle local de la tumeur, quelle que soit la chirurgie initiale [199], dans sa pratique, il n'existe pas de particularités dépendant de l'âge des patientes.

2.1 Irradiation locale :

 irradiation mammaire : [160]

Le traitement classique délivre une dose de 45-50 Gy en 25 fractions en cinq semaines avec le plus souvent un **boost** de la région péri-tumorale de 10 à 16 Gy. Les taux de rechutes locales varient entre 5 et 10 % à 10 ans, avec un résultat cosmétique satisfaisant dans environ 80 % des cas [163].

Compte tenu de la proportion croissante de tumeurs de petite taille pouvant bénéficier de cette approche conservatrice, des délais de mise en traitement allongés et du vieillissement croissant de la population traitée, des modalités d'irradiation hypofractionnées ont été développées dans les années 1980-1990 dans plusieurs pays, notamment la Grande-Bretagne et le Canada. Globalement, les résultats en termes de taux de contrôle local et d'effets secondaires sont tout à fait comparables à ceux du schéma classique de référence [164].

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

Quatre études rétrospectives ont confirmé l'équivalence des schémas

hypofractionnés par rapport à l'irradiation classique [165-166]. Dans l'étude de Toronto, 266 patientes ont été traitées de 1999 à 2004. Avec quatre ans de recul, les taux de récurrence locale ont été de 6 % et 7 % pour les schémas hypofractionnés et classiques. Dans une autre étude conduite dans l'Ontario, parmi 1609 patientes, 971 (60 %) ont reçu une irradiation classique (143 avec un boost) et 638 (40 %) un schéma hypofractionné (346 avec un boost). Les taux de récurrence locale à 10 ans étaient respectivement de 14 % et 11 % [167]. D'après les données poolées de ces études, on peut donc a priori proposer une irradiation hypofractionnée pour les patientes avec un carcinome canalaire in situ après la ménopause [166].

 Irradiation de la paroi thoracique (après mastectomie totale) :

Après une mastectomie totale, l'irradiation de la paroi thoracique n'est pas indiquée en cas de carcinome in situ.

2.2 Irradiation ganglionnaire [168]:

Il n'y a aucune indication d'irradiation ganglionnaire dans les carcinomes in situ.

3. Traitement systémique [169]:

3.1 Hormonothérapie :

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

➤ **On distingue:**

- le tamoxifène (SERM) : inhibition compétitive des récepteurs aux œstrogènes.
- les inhibiteurs de l'aromatase (inhibition de la synthèse des œstrogènes par blocage de l'enzyme aromatase) stéroïdiens et non stéroïdiens ;
- la suppression de la synthèse ovarienne des œstrogènes chez les

femmes non ménopausées peut être discutée par un analogue de la LH-RH (situation hors AMM) voir par chirurgie ou irradiation.

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

➤ **Indications :**

3.1-1 Chirurgie conservatrice :

La chirurgie conservatrice suivie d'une radiothérapie de l'ensemble de la glande mammaire de 50 Gy est le traitement de référence des carcinomes canaux in situ du sein localisés unifocaux du sein. Aucun essai clinique randomisé n'a comparé le traitement conservateur et une mastectomie totale en raison de la lourdeur du traitement et du pronostic favorable de ces tumeurs. La méta-analyse réalisée par la Cochrane Collaboration regroupant les essais de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) de 2006, du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) de 2001, SweDCIS de 2008 et de l'United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR) de 2003 a montré qu'après tumorectomie, l'irradiation mammaire postopératoire réduisait le risque de rechute locale homolatérale invasive de 50 % et celui de rechute in situ de 40 % .

Bien qu'un complément d'irradiation au niveau du lit opératoire permette d'obtenir un meilleur taux de contrôle local pour les carcinomes canaux infiltrants du sein , son bénéfice est moins certain pour les carcinomes canaux in situ du sein. Les données de la littérature sont discordantes, avec certaines études montrant un bénéfice et d'autres non.

L'étude avait comme objectif d'étudier le taux de rechute locale et la survie globale de patientes atteintes d'un carcinome canalaire in situ du sein traité par tumorectomie suivie d'une radiothérapie externe de l'ensemble de la glande mammaire de 45 Gy et d'un

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

Aucun des facteurs pronostiques de récurrence habituellement retrouvés pour les carcinomes canaux in situ (âge, antécédents familiaux de cancer du sein, statut des berges de résection, taille tumorale, grade, multifocalité, temps écoulé entre la chirurgie et la radiothérapie [171]) n'ont été mis en évidence dans cette étude.

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

➤ **Carcinome lobulaire in situ ou néoplasie atypique [16] :**

Il est reconnu qu'une exérèse chirurgicale complémentaire est recommandée en cas de lésion associée à la néoplasie lobulaire requérant par elle-même une exérèse chirurgicale et en cas de discordance radio pathologique [60]. De même, une exérèse complémentaire est indiquée en cas de carcinome lobulaire in situ pléomorphe ou avec nécrose [60, 172,173].

Dans notre étude, quatre patientes sur seize ont bénéficié d'un traitement conservateur en première intention, la décision chez les quatre était de compléter le geste par une mastectomie de type Patey, soit pour des limites de résection qui étaient insuffisantes, soit pour un CCIS qui était classé de haut grade, soit pour la présence de plusieurs foyers de CCIS et donc le risque d'avoir d'autres foyers dispersés dans le reste de la glande mammaire.

3.1-2 La mastectomie :

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

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

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

Le risque de persistance d'un éventuel foyer invasif semble lié à la taille de la lésion (en particulier au-delà de 2,5-3 cm). La récurrence est plus fréquente en cas de CCIS de haut grade (de type comédocarcinome).[174-177]

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

Les taux de récurrences locales sont de 2% pour celles qui ont bénéficié de mastectomie, de 31% pour celles qui ont bénéficié de chirurgie conservatrice et de 13% pour celles ayant bénéficié de chirurgie conservatrice + radiothérapie locale [178]

Dans notre série: La mastectomie initiale a été réalisée chez 12 de nos patientes alors que seulement quatre ont bénéficié de traitement conservateur en

première intention suivi d'une mastectomie en deuxième lieu.

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

La mastectomie sera proposée de première intention [148] :

Lorsque le CCIS est de grande taille ou multicentrique dont l'exérèse conservatrice ne serait pas compatible avec un résultat esthétique satisfaisant.

- lorsqu'il existe des microcalcifications diffuses multicentriques, après expertise biopsique.
- lorsqu'il existe une demande de la patiente qui doit être informée de la possibilité de reprise chirurgicale différée en cas de limites non saines ou insuffisantes et de la possibilité de récurrence locale plus élevée en cas de chirurgie conservatrice avec radiothérapie que de mastectomie.

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

➤ **Carcinome lobulaire in situ [71]:**

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

À l'heure actuelle, on s'entend généralement pour dire que le CLIS représente à la fois un facteur de risque et un précurseur non obligatoire du cancer du sein

infiltrant. Il est recommandé de donner des conseils sur la chimio prévention avec du tamoxifène ou des inhibiteurs de l'aromatase. Les lignes directrices du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommandent le suivi des patients avec des examens physiques tous les 6 à 12 mois et des mammographies diagnostiques annuelles. Dans la 8^{ème} édition du système de classification par étapes de l'AJCC, le CLIS a été retiré du système de classification par étapes et n'est plus inclus dans la catégorie tumeur pathologique in situ (pTis). Les résultats d'essais cliniques comparatifs randomisés appuient l'utilisation du tamoxifène ou des inhibiteurs de l'aromatase pour réduire le risque de cancer du sein chez les femmes à risque accru. L'essai sur la prévention du cancer du sein du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) a démontré que le risque subséquent de cancer du sein invasif peut être considérablement réduit par le tamoxifène de 49 %

Dans notre étude, la mastectomie a été réalisée en première intention chez une seule patiente qui avait des ATCD de cancer du sein infiltrant controlatéral qui contrastait avec la réalisation d'un traitement conservateur.

➤ **La reprise chirurgicale en fonction des marges d'exérèse [148]:**

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

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

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

✓ **Les facteurs de risque de récurrence locale [182]:**

On distingue trois catégories : cliniques, histopathologiques et liés au traitement [183]

Facteurs cliniques :

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

Facteurs histopathologiques :

La qualité de l'exérèse, grade nucléaire, taille lésionnelle, profil moléculaire.

Facteurs liés au traitement :

Délai entre la chirurgie et la radiothérapie, surimpression péricicatricielle(ou boost),

Tamoxifène

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

Cette sous estimation est essentiellement fonction du :

■ **Type histologique :**

- ✓ Le CCIS de type comédocarcinome présente un risque de 20% donc il y a une bonne corrélation entre l'imagerie et la tumeur et peu de risque de récurrence.
- ✓ Le CCIS de type micropapillaire et cribriforme présente un risque de 50% et donc une mauvaise corrélation.

■ **grade histologique :**

- ✓ Le CCIS de haut grade ; surtout en présence de nécrose, présente une bonne corrélation, vu la présence de peu de Gaps.
- ✓ Le CCIS de bas grade à une mauvaise corrélation; vu la présence de nombreux Gaps.

En cas de reprise conservatrice, le chirurgien va se guider sur les indications des comptes rendus histologiques, sur l'induration post-opératoire et sur une

éventuelle mammographie qui sera réalisée en cas de micro calcifications résiduelles. Lorsqu'on prévoit des lésions résiduelles minimales, ou dans le doute, cette réexcision sera proposée en informant la patiente d'une éventuelle mastectomie dans un troisième temps selon les résultats histologiques définitifs.

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

3.1-3 L'évaluation axillaire :

Il n'y a pas d'évidemment axillaire nécessaire en cas de cancer intracanalair strict. L'évidemment axillaire est recommandé lorsqu'il existe des foyers de carcinome micro infiltrant (risque de pN+ d'environ 10%) [148]

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

Par définition, le CCIS n'a pas le potentiel de s'étendre aux ganglions régionaux à moins qu'il n'y ait une composante invasive ou micro-invasive associée. Néanmoins, depuis la généralisation de la technique du ganglion sentinelle, les chirurgiens, pour des raisons diverses et variées, ont appliqué cette technique au traitement chirurgical du CCIS et l'on retrouve dans la littérature un taux de 0 à 13% de ganglions sentinelles métastatiques chez ces patientes [179]

La détection per opératoire du ganglion axillaire le plus à risque d'être métastatique ainsi que la technique d'analyse anatomopathologique définitive du ganglion sentinelle plus sélective avec la coloration par Hématéine-Eosine-Safran (HES) des coupes sériées et l'analyse immunohistochimique en cas d'HES

négatif, ont permis d'augmenter le taux de détection de micro-métastases (<0.2mm) chez les patientes avec un cancer infiltrant de 13 à 28%. Pour le CCIS, le taux de détection a augmenté de 18% [179]

Yi et al ont déterminé sur une série de 624 patientes avec CCIS ou microinvasion, l'incidence des ganglions sentinelles métastatiques en fonction du diagnostic initial ou final de CCIS : ils retrouvent 6.4% de ganglions sentinelles positifs parmi les patientes avec diagnostic initial de CCIS versus 1.9% pour celles avec un diagnostic final de CCIS (Tumorectomie ou mastectomie). [180]

Dans une série de 177 mastectomies pour diagnostic initial de CCIS pur, Domingez et al retrouvent un taux de 11.3% de ganglions sentinelles positifs et 11.2% de cancer invasif en diagnostic final. [181]

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

Dans les situations suivantes, on peut proposer une évaluation ganglionnaire par la technique du ganglion sentinelle, lorsqu'un carcinome intracanaulaire a été diagnostiqué lors des biopsies préopératoires (Risque élevée de micro invasion occulte ou de carcinome invasif de petite taille sur la pièce histologique définitive) [148]:

- ✓ si une mastectomie est prévue dans la prise en charge chirurgicale de première intention.
- ✓ si la taille du cancer intracanaulaire estimée est supérieure à 30 mm.

- ✓ s'il s'agit d'un cancer intracanalair de haut grade.
- ✓ s'il existe une suspicion de micro invasion radiologique et/ou histologique sur le bilan pré chirurgical.

Dans notre étude, aucune de nos patientes n'a bénéficié de la technique du ganglion sentinelle par contre le curage ganglionnaire a été réalisé chez 11 patientes et l'envahissement ganglionnaire était présent chez 03 patientes soit 18.75%.

3.1-4 La radiothérapie :

La radiothérapie reste le standard après chirurgie conservatrice au vu des données de la littérature. [184, 185,186]

La seule contrainte qui existe est l'âge de la patiente : les dernières recommandations conjointes de la SIOG (Société Internationale d'Oncologie Gériatrique) et de l'EUSOMA (European Society of Mastology) ont confirmé que chez les patientes âgées en bon état générale, la radiothérapie mammaire doit être systématiquement proposée. [187]

Cependant, la longueur du traitement classique qui est de 5 à 7 semaines (en cas de complément d'irradiation du lit tumoral) a conduit certains pays comme la Norvège, à une augmentation des taux de mastectomies pour des lésions de petites tailles et à l'abstention de la radiothérapie pour les femmes de plus de 70 ans. [188]

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

Dans notre étude, la radiothérapie a été indiquée chez une seule patiente après traitement conservateur.

3.1-5 La chimiothérapie :

La chimiothérapie n'a pas d'indication dans le traitement du CIS [148] , par contre dans notre étude chez nos malades 04 parmi eux ont bénéficié d'une chimiothérapie soit 25% des cas alors que les 12 restantes ne l'ont pas reçue.

Dans 75% des cas la chimiothérapie était indiquée en situation adjuvante, contre 25% en néo adjuvant vu l'association du CCIS avec une composante infiltrante dans quelques cas.

3.1-6 L'hormonothérapie :

Certains auteurs [189,190] recommandent une utilisation raisonnable du tamoxifène chez les patientes jeunes ayant un CCIS à haut risque et traitées de façon conservatrice, sous réserve de la présence de récepteurs hormonaux positifs.

D'autres ne recommandent pas l'utilisation du tamoxifène en routine, du fait de l'importance des effets secondaires : cancer de l'endomètre et accidents thromboemboliques. [191,192]

Dans notre série, Les trois patientes présentant des récepteurs hormonaux positifs, avaient des rendez-vous postopératoires dans le service de l'oncologie médicale au CHU Med VI pour complément de prise en charge.

➤ **Surveillance :**

- Surveillance après traitement conservateur :
 1. Examen clinique annuel.
 2. Imagerie :
 - ✓ Mammographie et échographie annuelles.

➤ **Situations particulières :**

- Chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1 / BRCA2 ou à haut risque de cancer du sein, une surveillance par IRM mammaire controlatérale annuelle est recommandée.

DANS TOUS LES CAS

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



Pronostic



A. Récidive : [4]

Le CIS est une maladie hétérogène comprenant différents sous types de plus ou moins bon pronostic.

Les facteurs de risque de récurrence sont nombreux :

- ✚ **L'âge jeune** est un facteur pronostique indépendant de rechute locale après un traitement conservateur (chirurgie conservatrice suivie ou non d'une radiothérapie) mais ne doit pas indiquer à lui seul une mastectomie. Le seuil de 40 ans est communément retenu mais il reste théorique, le risque semblant linéaire ;
- ✚ **L'atteinte des berges d'exérèse** est un facteur de rechute locale mais des divergences concernant la définition de l'atteinte des berges existent. Les marges d'exérèse entre 2 et 10 mm sont associées à une diminution du risque de récurrence locale ;
- ✚ **La taille lésionnelle et la multifocalité**, identifiées comme facteurs pronostiques indépendants, doivent surtout être prises en compte car elles ont mécaniquement un impact sur le geste chirurgical (plus les lésions sont étendues, plus il est techniquement difficile d'obtenir des marges d'exérèse larges) ;
- ✓ Les données publiées depuis 2009 sont insuffisantes à ce jour pour considérer la **présence de nécrose, le grade nucléaire élevé, la surexpression de HER2** et la présence de récepteurs hormonaux comme des facteurs décisionnels pour orienter le geste chirurgical.

➤ Carcinome lobulaire in situ :

La LCIS est un facteur de risque et un précurseur morphologique non obligatoire du carcinome mammaire invasif. McDivitt et ses collègues⁹⁹ ont fait état d'une étude de suivi portant sur 50 patients atteints de LCIS traités par excision locale. Le risque cumulatif de cancer du sein invasif subséquent était de 8 % après 5 ans, 15 % après 10 ans, 27 % après 15 ans, 35 % après 20 ans et plus de 50 % après 23 ans.

Le risque cumulatif de cancer du sein controlatéral était de 10 % après 10 ans, 15 % après 15 ans et 25 % après 20 ans.

Le risque relatif de cancer du sein invasif après diagnostic d'HLA est 3 à 5 fois plus élevé que dans la population générale, environ la moitié de celui de la CLIS.

La plupart des carcinomes invasifs qui se sont développés chez les femmes atteintes d'HLA avaient un faible grade Nottingham et une excellente survie.

B. Mortalité [193–194] :

Le cancer du sein est au premier rang des décès par cancer chez la femme (18.9%). Les évolutions inverses de mortalité et d'incidence du cancer du sein peuvent s'expliquer en partie par l'amélioration des thérapeutiques et le diagnostic plus précoce lié au développement du dépistage en France sans que leurs parts respectives puissent être précisées.

Le CIS en lui-même ne met pas en jeu le pronostic vital, mais il est associé à un risque augmenté de cancer invasif du sein.

Les données provenant d'études de population indiquent que le taux de mortalité à 10 ans par patientes avec CCIS est inférieur à 2% après tumorectomie ou mastectomie. Cette mortalité est directement liée au fait que, soit un foyer de carcinome invasif non détecté pouvait être présent lors du diagnostic initial, soit un reliquat de CIS a progressé en carcinome invasif en cas d'exérèse incomplète ou soit un carcinome invasif de novo s'est développé dans le sein.



Conclusion



Le carcinome in situ est une prolifération cellulaire maligne constituant la 1ère étape de la cancérisation mammaire. Il existe plusieurs sous types parmi eux nous citons:

Les CCIS représentent 85 à 90 % des cancers du sein in situ, soit 7 000 à 8 000 nouvelles patientes par an. Leur incidence est en augmentation du fait de la généralisation du dépistage. Malgré un bon pronostic avec une survie globale à dix ans supérieure à 95 %, le taux de récurrence invasive peut atteindre 13 % en cas de traitement conservateur sans radiothérapie. Les recommandations de prise en charge des patientes atteintes de CCIS répondent à un réel enjeu de santé publique au regard de leur fréquence, de leur incidence en augmentation et de l'importance d'une prise en charge initiale de qualité.

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

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

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

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

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

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

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



Annexes



Fiche d'exploitation

A/ Epidémiologie :

Nom.....

Age : ≤ 20 ☐ 21–45ans ☐ 46–69ans ☐ >69ans ☐

Sexe : F : ☐ M : ☐

Origine du malade : rurale ☐ urbaine ☐

Profession :

Niveau intellectuel :

Niveau socio-économique : haut ☐ moyen ☐ bas ☐

Habitudes toxiques : tabagisme actif ☐ tabagisme passif ☐ alcool ☐
autres ☐

B/ Antécédents et facteurs du risque :

1/ Gynéco-obstétricaux :

–Age de la ménarche : <12ans : ☐ >12ans : ☐

–Parité : nullipare ☐ paucipare (≤ 2) ☐ multipare (≥ 3) ☐

–Age de la première grossesse : >30 ans ☐ <30ans ☐

–Mode d'allaitement : –au sein : ☐ –Artificiel : ☐ mixte ☐
☐ durée :

Prise hormonale :

– contraception orale OP : ☐ DIU ☐ ligature section des trompes ☐ aucun ☐

–THS : oui : ☐ non : ☐

– Ménopause : Oui : ☐ – Non : ☐

– Si oui âge : <55ans ☐ >55ans ☐

2/ Personnels :

c-motif de consultation :

– Mastodynie : ☐ nodule : ☐ Modifications cutanées : ☐ Écoulement
mamelonnaire : ☐

– Autres :

Début : Brutal ☐ progressif ☐

2/Examen clinique :

A-Examen des seins :

Siège : Sein droit : ☐ – Sein gauche : ☐ –bilatéral : ☐

Patiente opérée : tumorectomie : ☐ – Patey : ☐

Inspection :

– augmentation du volume du sein : –rougeur : –peau d'orange :

Palpation :

1 / Nodule : unique : ☐ multiples : ☐

2/ Taille du nodule : cm.

3/ douleur à la palpation : oui : ☐ non : ☐

4/Siège : QII : ☐ QIE : ☐ QSI : ☐ GSE :
☐

5/Consistance : dure : ☐ molle : ☐ ferme : ☐

6/mobilité : Mobile : ☐ – fixe PI superficiel : ☐ – fixe PI
Profond : ☐

7/Écoulement : oui : ☐ non : ☐ Caractère
:.....

8/Adénopathies : oui : ☐ non : ☐ Si oui : –Siège : –
Caractère :

B-Examen gynécologique :

–examen du périnée : normal : anomalies :

–examen pelvien :

-ex au speculum :

-TV

-TR :

C- Examen pleuro-pulmonaire :

-normal : -anomalies :

D-Examen abdominal :

- normal -anomalies :

E- Examen ostéo-articulaire :

- normal -anomalies :

F- Examen neurologique :

-normal : -anomalies :

G- Examen ganglionnaire :

-normal : -anomalies :

H- Le reste de l'examen clinique :

- normal : -anomalies :

D/Diagnostic para clinique :

1/ Radiologie :

-Mammographie

-Date :...../..... /.....

-Opacité : oui non - Siège :

- Micro calcifications : oui non

-Caractères : stellaire : autres :

-épaississement de la peau en regard : oui non

-désorganisation architecturale : oui non

-Autres:

Carcinome in situ du sein au CHU Mohamed VI de Marrakech

–Échographie mammaire : oui : non :

Date :..... /..... /.....

*Anomalies :

*Caractéristiques échographiques : –

– **Conclusion :**

ACR : Birads :

–IRM:

Oui : Non :

Si oui résultats:

✕Autres :.....

.....

.....

2/ Histologie :

a–Matériels:

– biopsie : ☐ – Ex. Extemporaneé : ☐ – cytoponction : ☐ –Pièce opératoire : ☐

–curage ganglionnaire : ☐

*Référence :

b– Résultats anatomo–pathologiques :

1–type histologique :

–carcinome canalaire in situ : ☐ **Grade** : Bas ☐ Intermédiaire ☐ Haut ☐

–comédonécrose : oui ☐ non ☐

– Carcinome lobulaire in situ : ☐ **Grade** : Bas ☐ Intermédiaire ☐ Haut ☐

2– Etat des limites d'exérèse :

– Limites saines : oui : ☐ non : ☐

–La plus proche : mm.

Carcinome in situ du sein au CHU Mohamed VI de Marrakech

–limites tumorales : ☐

3– Curage ganglionnaire : oui : ☐ non : ☐

–nombre des ganglions :

c– Examens complémentaires:

I/ Profil immuno–histochimique :

1– Profil hormonal : oui ☐ non ☐

RE : + – : %

RP : + – : %

2– Statut HER2 :

Négatif : ☐ équivoque : ☐ positif : ☐

3– Index de prolifération cellulaire KI67 :

.....

II/ Biologie moléculaire : (FISH) : + –

E /Traitement :

– **Chirurgie** : oui ☐ non ☐ – Date :/...../.....

– type de chirurgie : chirurgie première ☐ : après chimiothérapie néo adjuvante
: ☐

*Complications : oui ☐ non ☐

Type : Lymphoedème : ☐ Lymphocèle : ☐ Infection : ☐ Récidive : ☐
Hémorragies : ☐

***Radiothérapie :**

1– radiothérapie externe : ☐ curiethérapie : ☐

2–volume cibles :– sein : ☐ –Paroi : ☐ –Lit tumoral : ☐

– Aires ganglionnaires : Axillaire : ☐ sus claviculaire : ☐ chaîne
mammaire interne : ☐ 3–dose :

4– fractionnement : classique (2Gy/S) : ☐ hypo fractionné : ☐

5–étalement : (durée) :

Carcinome in situ du sein au CHU Mohamed VI de Marrakech

6-Complications : Oui ☐ non ☐

Si oui type : Radiomucite : ☐ Radiodermite : ☐

*Chimiothérapie :

*Néo adjuvante : ☐ adjuvante : ☐ palliative : ☐

*Protocole :

*Nombre de cycle :

*Complications : oui ☐ non ☐

– C.non spécifiques : –**hématologiques** : anémie : ☐ thrombopénie : ☐
neutropénie : ☐

–**digestives** : nausées : ☐ vomissements : ☐
diarrhées : ☐

–**alopécie** : ☐

– C.spécifiques : C. cardiaques : ☐

– C. neurologiques : ☐

*Hormonothérapie : Oui ☐

Non : ☐

– Anti estrogènes : ☐

– Antiaromatases : ☐

Durée prescrite :

* Thérapie ciblée : *Oui : ☐

Non : ☐

*Type :

* Durée :

* Nombre de cycle :
d'entretien :

* Dose de charge :

* Dose

F/ Evolution :

–Récidive : – ≤6mois : ☐ >6mois : ☐

– Locorégionale :

–A distance : sites :

– Traitement envisagé :

G/ Surveillance :

–clinique : ☐

Carcinome in situ du sein au CHU Mohamed VI de Marrakech

-para clinique : échographie : ☐ radio thorax : ☐ échographie-
mammographie : ☐ CA15-3 : ☐

-Date de dernière consultation :/..... /.....

-Décès: oui : ☐ non : ☐

Cause :.....
.....
.....

Annexe 1 : notre fiche d'exploitation

Tumeurs épithéliales malignes

Carcinomes non infiltrants

- Carcinome canalaire in situ (intracanaire) (CCIS)
- Carcinome lobulaire in situ (CLIS)

Carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique (canaire TNS) (40 à 75%)

- Carcinome de type mixte
- Carcinome pléomorphe
- Carcinome avec cellules géantes ostéoclastiques
- Carcinome avec aspects choriocarcinomateux
- Carcinome avec aspects mélanocytaires

Carcinome lobulaire infiltrant (5 à 15%)

Carcinome tubuleux (2 à 7%)

Carcinome cribriforme infiltrant (0,8 à 3,5%)

Carcinome médullaire (1 à 7%)

Carcinome produisant de la mucine

- Carcinome mucineux (2%)
- Cystadénocarcinome et carcinome à cellules cylindriques sécrétantes
- Carcinome à cellules en bague à chaton

Tumeurs neuroendocrines du sein (5 à 10%)

- Carcinome neuroendocrine de type solide
- Carcinoïde atypique
- Carcinome à petites cellules
- Carcinome neuroendocrine à grandes cellules

Carcinome papillaire infiltrant (<1 à 2%)

Carcinome micropapillaire infiltrant (<2%)

Carcinome apocrine

Carcinome métaplasique (<5%)

- Carcinome métaplasique de type épithélial pur
 - Carcinome épidermoïde
 - Adénocarcinome avec métaplasie à cellules fusiformes
 - Carcinome adénoquameux
 - Carcinome mucoépidermoïde
- Carcinome métaplasique mixte à composante épithéliale et conjonctive

Carcinome à cellules riches en lipides (<1 à 6%)

Carcinome sécrétant (<0,15%)

Carcinome oncocytaire

Carcinome adénoïde kystique (0,5%)

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

Annexe 2. Classification histologique OMS 2012

Annexe 3 : Classification ACR-BIRADS des anomalies mammographiques:

La classification BI-RADS comporte sept catégories :

ACR 0 : Des investigations complémentaires sont nécessaires :

- Comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc.
- C'est une classification "d'attente", qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis, avant que le second avis soit obtenu ou que le bilan d'imagerie soit complété et qu'ils permettent une classification définitive.

ACR 1 : Mammographie normale.

ACR 2 : Anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire.

- Opacité ronde avec macro calcifications (adénofibrome ou kyste).
- Ganglion intra mammaire.
- Opacité(s) ronde(s) correspondant à un/des kyste(s) typique(s) en échographie.
- Image(s) de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux).
- Cicatrice(s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture.
- Macrocalcifications sans opacité (adénofibrome, kyste, adiponécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcifications vasculaires, etc.).
- Microcalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques.
- Calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses.

ACR 3 : Anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée :

- Microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé.

- Petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome.
- Opacité(s) bien circonscrite(s), ronde(s) ou ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidiennes en échographie.
- Asymétrie focale de densité à limites concaves et / ou mélangées à de la graisse.

ACR 4 : Anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique

- Microcalcifications punctiformes régulières nombreuses et / ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales.
- Microcalcifications pulvérulentes groupées et nombreuses.
- Microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuses.
- Image(s) spiculée(s) sans centre dense.
- Opacité(s) non liquidiennes ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqué, ou ayant augmenté de volume.
- Distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable.
- Asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisé(s) à limites convexes ou évolutif(s).

ACR 5 : Anomalie évocatrice d'un cancer :

- Micro calcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, nombreuses et groupées.
- Groupement de microcalcifications quelle que soit leur morphologie dont la topographie est galactophorique.
- Micro calcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité.
- Micro calcifications groupées ayant augmenté en nombre ou dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes.
- Opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers – opacité spiculée à centre dense.

ACR 6 : Résultat de biopsie connu: malignité prouvée. Une action appropriée doit être entreprise. Utilisée dans le bilan d'extension et pré thérapeutique de lésions malignes biopsiées.



Résumés



Résumé

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent et constitue, de ce fait, un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale et national à cause de son incidence élevée et sa mortalité puisqu'il présente la première cause de décès par cancer chez la femme. Le carcinome in situ (CIS) est une variété du cancer du sein non invasif qui regroupe plusieurs entités histologiques variées parmi elles on distingue les carcinomes canaux in situ (CCIS) et les carcinomes lobulaires in situ (CLIS). Le CIS se définit comme une prolifération de cellules malignes dans le réseau galactophorique, sans franchissement de la membrane basale du système ductulo-glandulaire. Nous proposons à travers ce travail d'étudier l'épidémiologie les modalités diagnostiques, moyens thérapeutiques ainsi que le pronostic du CIS du sein chez les patientes prises en charge dans le service Gynécologie-obstétrique, Anatomie-Pathologique et Oncologie Médicale de CHU MOHAMMED VI, MARRAKECH. Cette étude rétrospective porte sur 16 patientes opérées pour CIS de sein prouvés à l'histologie, entre Mars 2006 et Avril 2017. L'âge moyen de nos patientes était de 49 ans, le pic de fréquence était entre 46-69ans, le niveau socio-économique était bas dans 68.75% des cas. Au plan clinique, notre série était caractérisée par une atteinte fréquente du sein gauche (68.75%) et du quadrant super externe (43.75%). Sur le plan histologique toutes les tumeurs étaient des carcinomes canaux in situ avec prédominance du type cribriforme (43.75%). La positivité des récepteurs hormonaux était notée dans 18.75% cas. Concernant le volet thérapeutique la chirurgie radicale était la plus pratiquée dans 93.75% associée à un curage ganglionnaire dans 68.75% avec 6.25% de traitement conservateur ainsi que l'irradiation post-chirurgicale dans 6.25%. Malgré l'évolution favorable de la plupart de nos patientes, le pronostic du cancer du sein demeure réservé du fait du diagnostic tardif, Le CIS en lui-même ne met pas en jeu le pronostic vital, mais il est associé à un risque augmenté de cancer invasif du sein, d'où l'intérêt de promouvoir une politique nationale de dépistage précoce pour lutter

contre ce problème, qui présente le seul garant d'amélioration du pronostic de cette pathologie.

Summary

Breast cancer is the most common female cancer and is therefore a major public health problem globally and nationally because of its high incidence and mortality, it is actually the women's leading cause of death in the world. The carcinoma in situ (CIS) is a variety of non-invasive breast cancer that includes several different histological entities, including ductal carcinomas in situ (CCIS) and lobular carcinomas in situ (CLIS). CIS is defined as a proliferation of malignant cells in the galactophoric network, without crossing the basement membrane of the ductulo-glandular system. We propose through this work, to study the diagnostic modalities, therapeutic means and the prognosis of breast CIS among patients treated in the departments of Gynecology-Obstetrics, Anatomy-Pathology and Medical Oncology of UHC MOHAMMED VI, MARRAKECH. This retrospective study was held on 16 patients operated for histologically proven breast CIS, between March 2006 and April 2017. The mean age of our patients was 49 years, the peak frequency was between 46-69 years old, the socio-economic status was low in 68.75% of the cases.

Clinically, our series was characterized by frequent involvement of the left breast (68.75%) and the external super quadrant (43.75%). Histologically speaking all tumors were ductal carcinomas in situ predominantly cribriform (43.75%). The Hormonal receptor positivity was noted in 18.75%. Regarding the therapeutic aspect, radical surgery was most frequently performed in 93.75% associated with lymph node dissection in 68.75% with 6.25% conservative treatment and post-surgical irradiation in 6.25%. Despite the favorable evolution of most of our patients, the prognosis of breast cancer remains reserved because of the late diagnosis. The CIS itself is not life-threatening, but is associated with an increased risk of invasive cancer breast, hence the importance of promoting a national early detection policy to fight against this problem, presents the only guarantee of improvement of the prognosis of this pathology.

ملخص

يشكل سرطان الثدي أكثر الأمراض شيوعاً، وبالتالي فهو يمثل مشكلة صحية عامة رئيسية على الصعيد العالمي و الوطني بسبب ارتفاع معدل و معدل الوفيات إذ يعد السبب الرئيسي للوفاة بالسرطان لدى النساء. من بين أصنافه نذكر سرطان الثدي في الموقع الذي يعرف بانتشار غير طبيعي للخلايا الظهارية التي لا تتجاوز الغشاء القاعدي و نظام الاقنية الغددية و هو أيضا ينقسم لنوعين ، سرطان الأقنية في الموقع و السرطان المفصص في الموقع. من خلال هذا العمل، نقترح دراسة الخصائص الوبائية،التشخيصية،العلاجية و التوقعات من خلال دراسة استرجاعية شملت 16مصابة بسرطان الثدي في الموقع أكد تشريحيًا و تم علاجهن و تتبع حالاتهن بكل من قسم أمراض النساء و التوليد، التشريح المرضي والانكولوجيا بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش بين مارس 2006 و أبريل 2017 . أشار تحليل البيانات إلى أن متوسط عمر مرضانا 49 عاما، كان تردد الذروة بين 46-69 سنة. و كان المستوى الاجتماعي -الاقتصادي منخفضا في 68.75% سريريا، تميزت سلسلتل بإصابة الثدي الأيسر بنسبة 68.75% و تحديدا الجانب الفوقي العلوي الخارجي 43.75% على المستوى التشريحي ، جميع الأورام التي درسناها كانت عبارة عن سرطان الاقنية في الموقع مع حضور غالب للصنف المثقب 43.75% و قد لوحظت إيجابية المستقبلات الهرمونية في 18.75% أما في ما يخص الشق العلاجي، فالجراحة الجدرية كانت الأكثر تطبيقا بمعدل 93.75% مصحوبة بالتشريح الإبطي في 68.75% مقارنة مع الجراحة المحافظة و العلاج الاشعاعي ب 6.25% وعلى الرغم من التطور الملحوظ لجل مرضانا، لا يزال تشخيص سرطان الثدي متأخرا مع العلم أن تطور حالات سرطان الثدي في الموقع لا يهدد حياة المريض إلا أنه يرتبط بزيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي المتسرب، و بالتالي هنا تكمن أهمية تعزيز سياسة وطنية للكشف المبكر لمثل هاته الحالات و محاربتها أي ضمان تحسين التشخيص و العلاج و جودة حياة المصابين.



Bibliographie



1. **KEY TJ, VERKASALO. (2001)**
Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001; 2: 133–140.
2. **PHILLIPS KA, GLENDON G, KNIGHT JA.**
Putting the risk of breast cancer in perspective. *N Engl J Med* 1999; 340: 141–4.
3. **BELKACEMI, BOUSSEN, ERRIHANI. (2010)**
Épidémiologie des cancers du sein de la femme jeune en Afrique du Nord. 32èmes Journées de la SFSPM, Strasbourg, novembre.
4. **Prise en charge du carcinome canalaire in situ (2015)**
Questions d'actualité, Recommandations et référentiels, INCa, septembre 2015
5. **Monique Trojani, Gaëtan Mac Grogan,**
Anatomie pathologique du sein,
Volume, Issue, /1998, Pages, ISSN 0246–1064,
6. **Registre des cancers de la région du grand Casablanca 2004**
7. **Ferlay J et al.**
International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2002 : Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide.
Lyon, France: IARCPress; 2004.
8. **Registre des cancers. Centre hospitalier d'oncologie d'Oujda, 2007.**
9. **Registre des cancers. Centre hospitalier d'oncologie de Marrakech, 2007.**
10. **Registre des cancers à Rabat. (2009–2012)**
Cancer incidence rate in Rabat
11. **American Cancer Society. Cancer Facts & Figures(2017).**
Atlanta, GA: American Cancer Society;
12. **repère médical, article 121 – année 2014**
13. **Sumner III W., Koniaris L, Snell S et al.**
Results of 23810 cases of ductal carcinoma in situ. *Annals of Surgical Oncology* 2007, 14(5) :1638–1643
14. **Cutuli B, Lemanski C, Fourquet A et al.**
Carcinomes canaux in situ (CCIS). Caractéristiques histopathologiques et traitement: analyse de 1 289 cas. *Bull Cancer* 2010; 97:301–10.
15. **Françoise Beltjens (2017)**
Hyperplasie lobulaire atypique et carcinome lobulaire in situ : description, corrélations radio-histologiques et conduite à tenir Atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ: Description, radio-histologic correlations and management :
<https://doi.org/10.1016/j.femme.2017.09.006>
16. **Ferlay J, Shin H–R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM.**
Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893–2917.
17. **Registre des cancers Casablanca (2008–2012)**

18. **McPherson K, Steel C, Dixon JM.**
ABC of breast diseases: breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000; 321:624.
19. **Merviel P, Jouvance O, Naepels P, Fauvet R, Cabry-Goubet R, Gagneur O, et al.**
Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein? *Gynécologie Obstétrique Fertile*. 2011; 39:486-490.
20. **Molinié F, Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Tretarre B. (2010)**
Épidémiologie du cancer du sein de la femme jeune 32es Journées de la SFSPM. Strasbg.
21. **Vogel VG. (2018)**
Epidemiology of breast cancer. In: *The Breast (Fifth Edition)*. Elsevier; 2018. Page 207-218.
22. **MACMAHON B, TRICHOPOULOS D, BROWN J, et al.**
Age at menarche, urine estrogens and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1982;30(4):427-31.
23. **Ernster V , Barclay J, Kerlikowske K et al.**
Mortality among women with ductal carcinoma in situ of the breast in the population-based surveillance, epidemiology and end results programm. *Archive of internal medicine* 2000. 160(7) : 953-958
24. **Key T, Verkasalo P, Banks E.**
Epidemiology of breast cancer. *Lancet oncology* 2001 ; 2 : 133-140
25. **Merviel P, Jouvance O, Naepels P, Fauvet R, Cabry-Goubet R, Gagneur O, et al.**
Do there still exist risk factors for breast cancer? *Gynecol Obstet Fertil* 2011;39(9):486-90.
26. **Isabelle Doutriaux-Dumoulin (2017)**
Suivi des patientes porteuses d'une mutation des gènes BRCA1 et 2 : recommandations de l'INCa 2017 Screening of women with BRCA mutations: French guidelines 2017 : <https://doi.org/10.1016/j.femme.2018.01.004> .
27. **Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. (2017)**
Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017;317:2402-16. DOI: 10.1001/jama.2017.7112
28. **Dupont WD, Page DL.**
Breast cancer risk associated with proliferative disease, age at first birth, and a family history of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1987;128:769-67
29. **de M, I, MacGrogan G.**
(Management of breast epithelial atypia). *Ann Pathol* 2007; 27: 182-94
30. **Kelsey JL. A**
Review of the epidemiology of human breast cancer. *Epidemiol Rev* 1979;1:74-109.
31. **Ramon JM, Escriba JM, Casas I, Benet J, Iglesias C, Gavalda L, et al.**
Age at first full-term pregnancy, lactation and parity and risk of breast cancer: a case-control study in Spain. *Eur J Epidemiol* 1996;12(5): 449-53

- 32. Albrechtsen G, Heuch I, Kvale G.**
Multiple births, sex of children and subsequent breast-cancer risk for the mothers: a prospective study in Norway. *Int J Cancer* 1995;60(3):341-4.
- 33. Leon DA, Carpenter LM, Broeders MJ, Gunnarskog J, Murphy MF.**
Breast cancer in Swedish women before age 50: evidence of a dual effect of completed pregnancy. *Cancer Causes Contr* 1995;6(4):283- 91.
- 34. C. Freund a, L. Mirabel a, K. Annane b, C. Mathelin b, c.**
Allaitement maternel et cancer du sein Breast feeding and breast cancer 2005.
<https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2005.07.030>
- 35. J.-C. Benabu, F. Stoll, M. Gonzalez , C. Mathelin ,**
Travail de nuit, travail posté : facteur de risque du cancer du sein ? Night work, shift work: Breast cancer risk factor? 2015: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.10.004>.
- 36. Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, Pukkala E, Schernhammer ES.**
Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2005;41(13):2023-32.
- 37. Jia Y, Lu Y, Wu K, Lin Q, Shen W, Zhu M, et al.**
Does night work increase the risk of breast cancer? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Epidemiol* 2013;37(3):197-206.
- 38. Wang F, Yeung KL, Chan WC, Kwok CCH, Leung SL, Wu C, et al.**
A meta-analysis on dose-response relationship between night shift work and the risk of breast cancer. *Ann Oncol* 2013;24(11):2724-32.
- 39. Kamdar BB, Tergas AI, Mateen FJ, Bhayani NH, Oh J.**
Night-shift work and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138(1):291-301.
- 40. Ijaz S, Verbeek J, Seidler A, Lindbohm M-L, Ojaja rvi A, Orsini N, et al.**
Night-shift work and breast cancer-a systematic review and meta-analysis. *Scand J Work Environ Health* 2013;39(5):431-47.
- 41. He C, Anand ST, Ebell MH, Vena JE, Robb SW.**
Circadian disrupting exposures and breast cancer risk: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health* 2014;88(5):533-47.
- 42. Mediavilla MD, Cos S, Sa´nchez-Barcelo´ EJ.**
Melatonin increases p53 and p21WAF1 expression in MCF-7 human breast cancer cells in vitro. *Life Sci* 1999;65(4):415-20.
- 43. Akbulut H, Icli F, Bu-yu-kcelik A, Akbulut KG, Demirci S.**
The role of granulocyte-macrophage-colony stimulating factor, cortisol, and melatonin in the regulation of the circadian rhythms of peripheral blood cells in healthy volunteers and patients with breast cancer. *J Pineal Res* 1999;26(1):1-8.
- 44. Stoll F, Akladios CY, Mathelin C.**
Vitamin D and breast cancer: is there a link? *Gynecol Obstet Fertil* 2013;41(4):242-50.

- 45. Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF.**
Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev Med* 1990;19(6):614-22.
- 46. John EM, Schwartz GG, Dreon DM, Koo J.**
Vitamin D and breast cancer risk: the NHANES I Epidemiologic follow-up study, 1971-1975 to 1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8(5):399-406.
- 47. Ward M, Berry DJ, Power C, Hyppo-nen E.**
Working patterns and vitamin D status in mid-life: a cross-sectional study of the 1958 British birth cohort. *Occup Environ Med* 2011;68(12):902-7.
- 48. STRATTON MR, RAHMAN N.**
The emerging landscape of breast cancer susceptibility. *Nat Genet* 2008, 40(1): 17-22.
- 49. DUROCHER F, GUENARD F.**
Inherited susceptibility to breast cancer: accomplishments and challenges. In: *Molecular genetics of cancer. Research Signpost*; 2005: 9-93.
- 50. SJOBLÖM T, JONES S, WOOD LD.**
The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science* 2006; 314; 268-74.
- 51. STOPPA-LYONNET, M.H. STERN.**
Prédispositions génétiques aux cancers : actualités et perspectives en 2010. *Pathologie Biologie* 58 (2010) 324-330
- 52. CLAUS E.B, RISCH N.D.**
Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am. J. Hum. Genet.* 48 (1991) 232-242
- 53. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS**
Atypical hyperplastic lesions of the female breast. *Cancer* 1985 ; 55 :2698-708
- 54. Page DL, Rogers LW.**
Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. *Hum Pathol* 1992 ; 23 : 1095-7
- 55. Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV ;**
Benign breast change and the risk for subsequent breast cancer : an update of the 1985 consensus statement. Cancer Committee of the college of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 1998 ;122 :1053-5
- 56. Tavassoli FA, Devilee P.**
International agency for research on cancer. World Health Organisation, Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. IAPS Press ; 2003
- 57. Lakkhani SR.**
The transition from hyperplasia to invasive carcinoma of the breast. *J Pathol* 1999 ; 187 : 272-8

- 58. Kellof GF, Sigman C.**
Assessing intraepithelial neoplasia and drug safety in cancer preventive drug development. *Nat Rev Cancer* 2007 ; 7 :508–18
- 59. Lakhani SR, Schnitt SJ, O'Malley F, Van de Vijver MJ, Simp-son PT, Palacios J.**
Lobular neoplasia. In: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ, editors. *World health organization classification of tumours of the breast*. Lyon: International agency for research on cancer; 2012. p. 78—80. ISBN 978-92-832-2433-4.
- 60. Tavassoli FA, Millis RR, Boecker W, Lakhani SR. Lobular neo-plasia. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors.**
World health organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2003. p. 60—2. ISBN 92-832-24-12-4.
- 61. Burstein HJ, Polyak K, Wong JS et al.**
Ductal carcinoma in situ of the breast. *New England Journal of Medicine* 2004 ; 350 :1430–1441
- 62. Kuerer HM, Albarracin CT, Yang WT et al.**
Ductal carcinoma in situ : state of the science and Roadmap to advance the field. *Journal of clinical oncology* 2009 ; 27 :279–288
- 63. Vincent-salomon A, Lucchesi C, Gruel N et al.**
Integrated genomic and transcriptomic analysis of ductal carcinoma in situ of the breast. *Clinical cancer research* 2008; 14(7) :1956–1965
- 64. Max XJ, Salunga, Tuggle JT et al.**
Gene expression profiles of human breast cancer progression. *Proc natl acad sci USA* 2003 ; 100 : 5974–5979
- 65. CABBAROT. E.**
Histoire naturelle des cancers du sein.
Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris) Gynécologie; 865-A –10, 2000.
- 66. TRIJANI. M, MAC GROGAN. G.**
Anatomie pathologie du sein. *Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Gynécologie*; 810-B–10, 1998, 16p.
- 67. Mkhinini I, et al. (2016)**
Maladie de Paget du mamelon. *Imagerie de la Femme*,
<http://dx.doi.org/10.1016/j.femme.2016.01.002>
- 68. R.A.Sakr.**
Does molecular biology play any role in ductal carcinoma in situ? 2012 :
<https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2012.11.004>.
- 69. Azzopardi JG.**
Problems in Breast Pathology. London: W.B. Saunders; 1979.

- 70. Hannah Y. Wen, MD, PhD, Edi Brogi, MD, PhD (2017)**
Lobular Carcinoma In Situ
<https://doi.org/10.1016/j.path.2017.09.009>
1875–9181/17/© 2017 Elsevier Inc
- 71. Khoury T, Karabakhtsian RG, Mattson D, et al.**
Pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast: clinicopathological review of 47 cases. *Histopathology* 2014;64:981–93.
- 72. Sneige N, Wang J, Baker BA, et al.**
Clinical, histopathologic, and biologic features of pleomorphic lobular (ductal–lobular) carcinoma in situ of the breast: a report of 24 cases. *Mod Pathol* 2002;15: 1044–50.
- 73. Chen YY, Hwang ES, Roy R, et al.**
Genetic and phenotypic characteristics of pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1683–94.
- 74. Chivukula M, Haynik DM, Brufsky A, et al.**
Pleomorphic lobular carcinoma in situ (PLCIS) on breast core needle biopsies: clinical significance and immunoprofile. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1721–6.
- 75. Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, et al.**
Histological type and marker expression of the primary tumour compared with its local recurrence after breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ. *Br J Cancer* 2001;84:539–44.
- 76. Lebeau A, Unholzer A, Amann G, et al.**
EGFR, HER-2/neu, cyclin D1, p21 and p53 in correlation to cell proliferation and steroid hormone receptor status in ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2003;79:187–98.
- 77. Altintas S, Lambein K, Huizing MT, et al.**
Prognostic significance of oncogenic markers in ductal carcinoma in situ of the breast: a clinicopathologic study. *Breast J* 2009;15:120–32.
- 78. Provenzano E, Hopper JL, Giles GG, et al.**
Biological markers that predict clinical recurrence in ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer* 2003;39:622–30
- 79. Kerlikowske K, Molinaro AM, Gauthier ML, et al.**
Biomarker expression and risk of subsequent tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:627–37.
- 80. Hanley K, Wang J, Bourne P, et al.**
Lack of expression of androgen receptor may play a critical role in transformation from in situ to invasive basal subtype of high–grade ductal carcinoma of the breast. *Hum Pathol* 2008;39:386–92.
- 81. Albonico G, Querzoli P, Ferretti S, et al.**
Biological profile of in situ breast cancer investigated by immunohistochemical technique. *Cancer Detect Prev* 1998;22:313–8.

- 82. Lebeau A, Unholzer A, Amann G, et al.**
EGFR, HER-2/neu, cyclin D1, p21 and p53 in correlation to cell proliferation and steroid hormone receptor status in ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2003;79:187-98.
- 83. Ringberg A, Anagnostaki L, Anderson H, et al.**
Cell biological factors in ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast-relationship to ipsilateral local recurrence and histopathological characteristics. *Eur J Cancer* 2001;37:1514-22.
- 84. Witkiewicz AK, Freydin B, Chervoneva I, et al.**
Stromal CD10 and SPARC expression in ductal carcinoma in situ (DCIS) patients predicts disease recurrence. *Cancer Biol Ther* 2010;10:391-6.
- 85. Claus EB, Chu P, Howe CL, et al.**
Pathobiologic findings in DCIS of the breast: morphologic features, angiogenesis, HER-2/neu and hormone receptors. *Exp Mol Pathol* 2001;70:303-16.
- 86. Barnes NL, Khavari S, Boland GP, et al.**
Absence of HER4 expression predicts recurrence of ductal carcinoma in situ of the breast. *Clin Cancer Res* 2005;11:2163-8.
- 87. Meijnen et coll. BJC 2008**
- 88. Sarrio D, Perez-Mies B, Hardisson D, et al.**
Cyto- plasmic localization of p120ctn and E-cadherin loss characterize lobular breast carcinoma from preinvasive to metastatic lesions. *Oncogene* 2004;23:3272-83.
- 89. Dabbs DJ, Bhargava R, Chivukula M.**
Lobular versus ductal breast neoplasms: the diagnostic utility of p120 catenin. *Am J Surg Pathol* 2007;31:427-37.
- 90. Wedad M. Hanna . Carlos Parra-Herran. Fang-I Lu. Elzbieta Slodkowska. Eileen Rakovitch. Sharon Nofech-Mozes.**
Ductal carcinoma in situ of the breast: an update for the pathologist in the era of individualized risk assessment and tailored therapies 2018 :
<https://doi.org/10.1038/s41379-019-0204-1>.
- 91. SIMMONS RM, OSBORNE MP.**
The evaluation of high-risk and pre-invasive breast lesions and the decisions process for follow-up and surgical intervention. *Surg. Oncol.* 1999 ; 8 : 55-65.
- 92. BALU MAESTRO C.**
Imagerie par résonance magnétique du sein. *J Radiol* 2001;82:17-26.
- 93. MOHAMMED GHERBAOUI, Le cancer du sein au Maroc :**
Épidémiologie descriptive. Edition 2000, page : 32
- 94. BUCHANAN CL, MORRIS EA, DORN PL et al.**
Utility of breast magnetic resonance imaging in patients with occult primary breast cancer. *Annals of Surgical Oncology* 12:1045-53.
- 95. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2008 (IARC) Section of Cancer Information .26/1/2012.**

96. **G. Staub a, et al. , (2007)**
Résultats carcinologiques et esthétiques du traitement du cancer du sein par plastie mammaire. 298 cas. 0294–1260 see front matter 2007. Elsevier Masson SAS. doi: 10.1016/j.anplas.2007.05.012.
97. **BRENNER RJ.**
Asymmetric densities of the breast: Strategies for imaging evaluation. Seminar Roentgenol. 2001;36:201–16.
98. **ANAES. Recommandations pour la pratique clinique.**
Synthèse des recommandations cancer du sein, novembre 1998 ; ANAES, 159, rue Nationale, 75640 Paris Cedex 13.
99. **Tardivon, A. Athanasiou et al.**
Mise au point sur la place de l'IRM dans le bilan initial du cancer du sein localisé. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 35 (2007) 457–463.
100. **Holland R, Hendriks JH.**
Microcalcifications associated with ductal carcinoma in situ: mammographic–pathologic correlation. Semin Diagn Pathol 1994;11:181–92.
101. **Burstein HJ, Polyak K, Wong JS et al.**
Ductal carcinoma in situ of the breast. New England Journal of Medicine 2004 ; 350 :1430–1441
102. **P Fournier et al.**
Cancer et radiothérapie 10 (2006) 550–558
103. **TUNON DE LARA C.**
Carcinome canalaire in situ (CCIS) chez les femmes de moins de 40 ans : une prise en charge particulière, Gynécol Obstet Fertil 2008, 36, 5: 499–506
104. **Azzopardi JG.**
Problems in Breast Pathology. London: W.B. Saunders; 1979.
105. **SLANETZ P.J., GIARDINO A.A., OYAMA T., KOERNER F.C., HALPERN E.F., MOORE R.H., ET AL.**
Mammographic appearance of ductal carcinoma in situ does not reliably predict histologic subtype. Breast J 2001, 7, 6: 417–421.
106. **LEONARD G.D., SWAIN S.M.**
Ductal carcinoma in situ, complexities and challenges. J Natl Cancer Inst 2004, 96, 12: 906–920
107. **Dr Delphine COLLOMB.**
CCIS : aspect des lésions en imagerie conventionnelle. CHU Grenoble. Juin 2011
108. **MORROW M., STROM E.A., BASSET L.W.**
Standard for the management of ductal carcinoma in situ of the breast. Cancer J Clin 2002, 52: 256–276

109. **HARRIS A.T.**
Case 41: ductal carcinoma in situ. Radiol 2001, 221: 770-773
110. **MOON W.K., IM J.G., KOH Y.H., NOH D.Y., PARK I.A.**
US of Mammographically detected clustered microcalcifications. Radiol 2000, 217: 849-854
111. **Lagios MD, Westdahl PR, Margolin FR, Rose MR.**
Duct carcinoma in situ. Relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short-term treatment failures. Cancer 1982; 50:1309-14.
112. **MESUROLLE B., M. EL-KHOURY M., KHETANI K., ABDULLAH N., JOSEPH L., KAO E.**
Mammographically non-calcified ductal carcinoma in situ: sonographic features with pathological correlation in 35 patients. Clin Radiol 2009, 64, 6: 628-636
113. **KUHL C.K., SCHRADING S., BIELING H.B., WARDELMANN E., LEUTNER C.C., KOENIG R., ET AL.**
MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. Lancet 2007, 370: 485-492
114. **Prise en charge du carcinome canalaire in situ /Questions d'actualité, Recommandations et référentiels, INCa, septembre 2015.**
115. **Rapport HAS 2014 « Dépistage du cancer du sein en France :**
Identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage » ;
116. **HELVIE MA, IKEDA DM, ADLER DD.**
LOCALIZATION AND NEEDLE ASPIRATION OF BREAST LESIONS: COMPLICATIONS IN 370 CASES. AM J ROENTGENOL 1991; 157:711-4
117. **DAUPLAT J, DEPADT G, ABBES M ET AL.**
STANDARDS, OPTIONS AND RECOMMENDATIONS FOR THE PRACTICE OF ONCOLOGIC SURGERY. NATIONAL FEDERATION OF CENTERS FOR THE FIGHT AGAINST CANCER. BULL CANCER 1995; 82:795-810.
118. **HOLLAND R, HENDRIKS JH, VEBEEK A ET AL.**
EXTENT, DISTRIBUTION, AND MAMMOGRAPHIC/HISTOLOGICAL CORRELATIONS OF BREAST DUCTAL CARCINOMA IN SITU. LANCET 1990 ; 335:519-22
119. **FONDRINIER E, LORIMIER G.**
CURRENT MANAGEMENT OF DUCTAL CARCINOMA IN SITU. EUR J SURG ONCOL 1998; 24:155-6
120. **NEWSTEAD GM, BAUTE PB, TOTH HK.**
INVASIVE LOBULAR AND DUCTAL CARCINOMA: MAMMOGRAPHIC FINDINGS AND STAGE AT DIAGNOSIS. RADIOLOGY 1992; 184:623-7
121. **LAZARUS E, MAINIERO MB, SCHEPPS B, KOELLIKER SL, LIVINGSTON LS.**
BI-RADS LEXICON FOR US AND MAMMOGRAPHY: INTEROBSERVER VARIABILITY AND POSITIVE PREDICTIVE VALUE. RADIOLOGY 2006; 239:385-91

122. **MIRAS T, SEFFERT P, MEHDI A.**
LES LÉSIONS MAMMAIRES INFRA CLINIQUES. A PROPOS D'UNE ÉTUDE RETROSPECTIVE DE 261 CAS. J GYNECOL OBSTET BIOL REPROD 2000;29:469-77
123. **CARCINOME IN SITU DU SEIN ;**
RADIOTHÉRAPIE ET RECOMMANDATIONS DE L'INCa 2009
124. **AETMIS, 2006**
Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé.
Macrobiopsie mammaire par aspiration (online).
125. **RAUDRANT D., GOLFIER F., UNGER P.**
Le traitement des carcinomes in situ du sein. Rev. Fr. Gynécol. Obstet., 1990 : 92, 94,95.
126. **RAUDRANT D., GOLFIER F., UNGER P.**
Le traitement des carcinomes in situ du sein. Rev. Fr. Gynécol. Obstet., 1990 : 92, 94,95.
127. **MARTY M., MIGNOT L et al.**
Traitement du cancer du sein. Eléments du choix thérapeutique. Traitement des formes habituelles. EMC. Gynécologie 2000 : 2-4.
128. **Nicolas Daly-Schweitzer**
Cancérologie clinique 2008.GG SENTINELLE.
129. **HASAN Y., KIM L., MARTINEZ A.et al.**
Image guidance in external beam accelerated partial breast irradiation: comparison of surrogates
130. **UFOUR PH., LAURENT J.C., DEPADT G., DEMAILLE A.**
Cancer du sein : peut-on se limiter aux étages 1 et 2 de berg lors du curage Axillaire. J.Gynécol.Obstet.Biol.Reprod.1991 / 175-176.
131. **Wedad M. Hanna, Carlos Parra-Herran, Fang-I Lu, Elzbieta Slodkowska, Eileen Rakovitch, Sharon Nofech-Mozes.(2019)**
Ductal carcinoma in situ of the breast: an update for the pathologist in the era of individualized risk assessment and tailored therapies <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0204-1>.
132. **Donker M, Litière S, Werutsky G, et al. (2013)**
Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma in situ: 15-year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2013;31:4054-9
133. **Van Zee KJ, Subhedar P, Olcese C, et al. (2015)**
Relationship between margin width and recurrence of ductal carcinoma in situ: Analysis of 2996 women treated with breast-conserving surgery for 30 years. Ann Surg. 2015;262:623-31.

- 134. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. (2016)**
Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology–American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast–Conserving Surgery With Whole–Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. *J Clin Oncol.* 2016;34:4040–6.
- 135. Fisher ER, Dignam J, Tan–Chiu E, et al.**
Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eightyear update of Protocol B–17: intraductal carcinoma. *Cancer.* 1999;86:429–38.
- 136. Marinovich ML, Azizi L, Macaskill P, et al. (2016)**
The association of surgical margins and local recurrence in women with ductal carcinoma in situ treated with breast–conserving therapy: a metaanalysis. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:3811–21.
- 137. Tang SS, Kaptanis S, Haddow JB, et al. (2017)**
Current margin practice and effect on re–excision rates following the publication of the SSO–ASTRO consensus and ABS consensus guidelines: a national prospective study of 2858 women undergoing breastconserving therapy in the UK and Ireland. *Eur J Cancer.* 2017;84:315–24. 86.
- 138. Kuerer HM, Smith BD, Chavez–MacGregor M, et al. (2017)**
DCIS margins and breast conservation: MD Anderson Cancer Center multidisciplinary practice guidelines and outcomes. *J Cancer.* 2017;8:2653–62. 87.
- 139. Tadros AB, Smith BD, Shen Y, et al. (2019)**
Ductal carcinoma in situ and margins <2 mm: contemporary outcomes with breast conservation. *Ann Surg.* 2019;269:150–7. 88.
- 140. Faverly DR, Burgers L, Bult P, et al.**
Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Semin Diagn Pathol.* 1994;11:193–8. 89.
- 141. Merrill AL, Tang R, Plichta JK, et al.(2016)**
Should new “no ink on tumor” lumpectomy margin guidelines be applied to ductal carcinoma in situ (DCIS)? A retrospective review using shaved cavity margins. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:3453–8. 90.
- 142. Hodi Z, Ellis IO, Elston CW, et al.**
Comparison of margin assessment by radial and shave sections in wide local excision specimens for invasive carcinoma of the breast. *Histopathology.* 2010;56:573–80. 91.
- 143. Fitzsullivan E, Lari SA, Smith B, et al. (2013)**
Incidence and consequence of close margins in patients with ductal carcinoma–in situ treated with mastectomy: is further therapy warranted? *Ann Surg Oncol.* 2013;20:4103–12. 92.
- 144. Klein J, Kong I, Paszat L, et al. (2015)**
Close or positive resection margins are not associated with an increased risk of chest wall recurrence in women with DCIS treated by mastectomy: a population–based analysis. *Springerplus.* 2015;4:335.

145. ©Recommandations professionnelles Cancer du Sein in situ, INCa, Boulogne–Billancourt, octobre 2009
146. E FONDRIER, P REMOUE , C VANNIER , N PAILLOCHER ,(2010)
ONCOPLASTIE ET CHIRURGIE CONSERVATRICE DES CANCERS DU SEIN,
147. J CLIN ONCOLOGY 2009
148. Alfred Fitoussi, Benoît Couturaud, Emmanuel Delay, Laurent Lantier.
Chirurgie du cancer du sein Traitement conservateur, oncoplastie et reconstruction.
Elsevier Masson SAS. 2011.
149. Cothier–Savey I, Rimareix F.
Principes généraux de la chirurgie oncoplastique du sein. In: Annales de chirurgie
plastique esthétique. Elsevier; 2008. page 102–111.
150. Baratte A, et al. (2018)
Chirurgie oncoplastique du sein. Ann Chir Plast Esthet (2018),
<https://doi.org/10.1016/j.anplas.2018.05.002>
151. GAUTHIER DHALLUIN,
CHIRURGIE GYNECOLOGIQUE ET MAMMAIRE DE CHARANTE, 2013
152. Naoura I, Mazouni C, Ghanimeh J, Leymarie N, Garbay JR, Karsenti G, et al.
Factors influencing the decision to offer immediate breast reconstruction after
mastectomy for ductal carcinoma in situ (DCIS): the Institut Gustave Roussy Breast
Cancer Study Group experience. Breast 2013;22(5):673—5.
153. Rimareix F, et al.
Mastectomie avec reconstruction mammaire immédiate : indications et techniques,
algorithme de décision d'une reconstruction mammaire immédiate. Ann Chir Plast Esthet
(2018), <https://doi.org/10.1016/j.anplas.2018.07.003>
154. Clavier, A., Cornou, C., Capmas, P., Bats, A. S., Bensaid, C., Nos, C., ... & Ngô, C. (2016).
Ganglion sentinelle et curage axillaire dans le cancer du sein: la pratique française face
aux recommandations à l'ère post-2011. Journal de Gynécologie Obstétrique et
Biologie de la Reproduction, 45(5), 451–458.
155. Matsen, C. B., & Neumayer, L. A. (2013).
Breast cancer: a review for the general surgeon. JAMA surgery, 148(10), 971–980.
156. Valero M.G., Golshan M. (2018)
Management of the Axilla in Early Breast Cancer. In: Gradishar W. (eds) Optimizing
Breast Cancer Management. Cancer Treatment and Research, vol 173. Springer, Cham.
157. Daly–Schweitzer, N. (2008).
Cancérologie clinique. Elsevier Masson.
158. INSTITUT NATIONAL DE CANCER, GUIDE DES AFFECTIONS DE LONGUE DUREE 30,
CANCER DU SEIN, JANVIER 2010
159. Cutuli B. (2016)
Irradiation hypofractionnée du sein : résultats et indications. Cancer Radiother (2016),
<http://dx.doi.org/10.1016/j.canard.2016.07.076>

- 160. G Freyer, P Romestaing et al.**
Places respectives de la radiothérapie et de la chimiothérapie dans le traitement adjuvant du cancer du sein : intérêt théorique et faisabilité de la chimio radiothérapie Cancer/Radiother 1998 ; 2 : 723–31
- 161. MELVIN J., SILVERSTEIN BERNARD S.L, JAMES R ET AL.**
Infiltrating lobular carcinoma. Cancer 1994 : 1673, 1675,1676.
- 162. Cutuli B. (2012)**
La radiothérapie des cancers du sein en 2012 : quelles stratégies ? Cancer Radiother 2012;16:493–502.
- 163. Cutuli B, Fourquet A.**
Irradiation hypofractionnée dans le cancer du sein : pour ou contre ? Cancer Radiother 2011;15:445–9.
- 164. Williamson D, Dinniwell R, Fung S, Pintilie M, Done SJ, Fyles AW.**
Local control with conventional and hypofractionated adjuvant after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ. Radiother Oncol 2010;95:317–20.
- 165. Nilsson C, Valachis A. (2015)**
The role of boost and hypofractionation as adjuvant radiotherapy in patients with DCIS: a meta-analysis of observational studies. Radiother Oncol 2015;114:50–5.
- 166. Lalani N, Paszat L, Sutradhar R, Triruchelvam D, Nofech-Mozes S, Hannaw, et al. (2014)**
Long-term outcomes of hypofractionation versus conventional radiation therapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ of the breast. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;90:1017–24.
- 167. BIJKEER N, PETERSE JL, DUCHATEAU L, JULIEN JP, FENTIMAN IS, DUVAL C, ET AL.**
RISK FACTOR FOR RECURRENCE AND METASTASIS AFTER BREAST CONSERVING THERAPY FOR DUCTAL CARCINOMA IN SITU: ANALYSIS OF EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER TRIAL 10853. JCLIN ONCOL 2001;19:2263–71.
- 168. CCIS. RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES. OCTOBRE 2009**
- 169. FISHER B, LAND S, MAMOUNAS E, DIGNAM J, FISHER ER, WOLMARK N.**
PREVENTION OF INVASIVE BREAST CANCER IN WOMEN WITH DUCTAL CARCINOMA IN SITU: AN UPDATE OF THE NATIONAL SURGICAL ADJUVANT BREAST AND BOWEL PROJECT EXPERIENCE. SEMIN ONCOL 2001;28:400–18.
- 170. Cutuli B, Bernier J, Poortmans P.**
Radiotherapy in DCIS, an underestimated benefit? Radiother Oncol 2014;112:1–8.
- 171. Calhoun BC, Collins LC.**
Recommendations for excision following core needle biopsy of the breast: a contemporary evaluation of the literature. Histopathology 2016;68(1):138–51.
- 172. Coutant C, Canlorbe G, Bendifallah S, Beltjens F.**
Benign proliferative breast disease with and without atypia. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2015;44(10):980–95.

- 173. FOURQUETA, SIGAL-ZAFRANI B, CLOUGH KB.**
BREAST-CONSERVING SURGERY PLUS RADIATION THERAPY IN DUCTAL CARCINOMA IN SITU: THE INSTITUT CURIE EXPERIENCE. 2D EDITION. IN: SILVERSTEIN MJ, RECHT A, LAGIOS M, EDITORS. DUCTAL CARCINOMA IN SITU OF THE BREAST. PHILADELPHIA: LIPPINCOTT WILLIAM AND WILKINS; 2002. P. 367-72.
- 174. SILVERSTEIN MJ.**
THE VAN NUYS/USC EXPERIENCE BY TREATMENT. 2D EDITION. IN: SILVERSTEIN MJ, RECHT A, LAGIOS M, EDITORS. DUCTAL CARCINOMA IN SITU OF THE BREAST. PHILADELPHIA: LIPPINCOTT WILLIAM AND WILKINS; 2002. P. 337-42.
- 175. TUNON-DE-LARA C, DE-MASCAREL I, MAC-GROGAN G, STOCKLE E, JOURDAIN O, ACHARIAN V, ET AL.**
ANALYSIS OF 676 DUCTAL CARCINOMA IN SITU (DCIS) OF THE BREAST FROM 1971 TO 1995: DIAGNOSIS AND TREATMENT; THE EXPERIENCE OF ONE INSTITUTE. AM J CLIN ONCOL 2001;24:531-6.
- 176. B CUTULI, R FAY, C GOBEN , B DE LAFONTAIN, H MIGNOTTE, S GIARD , I GONZAGUE-CASABIANCA, P QUETIN,**
CARCINOME CANALAIRE IN SITU DU SEIN, ANALYSE DE 882 CAS , ANNEE 2004
- 177. VAN DEURZEN C, HOBELINK M, VAN HILLEGERSBERG ET AL.**
IS THERE A INDICATION FOR SENTINEL NODE BIOPSY IN PATIENTS WITH DUCTAL CARCINOMA IN SITU OF THE BREAST?? A REVUE. EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 2007; 43:993-1001
- 178. Yi M, Krishnamurthy S, Kuerer H et al.**
Role of primary tumor characteristics in predicting positive sentinel lymph nodes in patients with ductal carcinoma in situ or microinvasive breast cancer. The American Journal of surgery. 2008 ; 196 :81-87
- 179. Domingez F, Golshan M, Black D et al.**
Sentinel node biopsy is important for ductal carcinoma in situ. Annals of surgical oncology 2007 ; 15 : 268-273
- 180. EARLY BREAST CANCER TRIALIST COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG); OVERVIEW OF THE RANDOMIZED TRIALS OF RADIOTHERAPY IN DUCTAL CARCINOMA IN SITU OF THE BREAST. J NATL CANCER INST MONOGR 2010;2010:162-77**
- 181. Bruno Cutuli (2018)**
Prise en charge des carcinomes mammaires in situ : surtraitement ? Peut-on faire moins ? <https://doi.org/10.1016/j.femme.2018.04.001>
- 182. Barrio AV, Van Zee KJ. (2017)**
Controversies in the treatment of ductal carcinoma in situ. Ann Rev Med 2017;68:197-211.
- 183. YI M, MERIC-BERNSTAM F, KUERER HM, MITTENDORE EA, BEDROSIAN I, LUCCI A, ET AL.**
EVALUATION OF THE BREAST CANCER NOMOGRAM FOR PREDICTING RISK OF IPSILATERAL BREAST TUMOR RECURRENCES IN PATIENTS WITH DUCTAL CARCINOMA IN SITU AFTER LOCAL EXCISION. J CLIN ONCOL 2012;30:600-7

- 184. DUNNE C, BURKE JP, MORROW M, KELL MR.**
EFFECT OF MARGIN STATUS ON LOCAL RECURRENCE AFTER BREAST CONSERVATION AND RADIATION THERAPY FOR DUCTAL CARCINOMA IN SITU. J CLIN ONCOL 2009;27:1615–20
- 185. BIGANZOLI L, WILDIERS H, OAKMAN C, MAROTTI L ET AL.**
MANAGEMENT OF ELDERLY PATIENTS WITH GREAST CANCER : UPDATED RECOMMANDATIONS OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF GERIATRIC ONCOLOGY AND EUROPEAN SOCIETY OF BREAST CABCR SPECIALISTS. LANCET OCOL 2012 ; 13 : 148–60
- 186. SIESLING S, VAN DE POLL FRANCE LV, JOBSEN JJ ET AL.**
EXPLANATORY IN THE NETHERLANDS 1990–2001 ; THE BREAST CANCER 2007 ; 16 :606–14
- 187. FISHER B , DIGNAM J, WOLMARK N , WICKERHAM DL, FISHER ER, MAMOUNAS E, ET AL.**
TAMOXIFEN IN TREATMENT OF INDUCTAL BREAST CANCER: NATIONAL SURGICAL ADJUVANT BREAST AND BOWEL PROJECT B–24 RANDOMISED CONTROLLED TRIAL. LANCET 1997;353:1993–2000
- 188. MOKBEL K.**
TOWARDS OPTIMAL MANAGEMENT OF DUCTAL CARCINOMA IN SITU OF THE BREAST. EUR J SURG ONCOL 2003;29:191–7
- 189. SCHWARTZ GF, SOLIN LJ, OLIVOTTO IA ET AL.**
THE CONSENSUS CONFERENCE ON THE TREATMENT OF IN SITU DUCTAL CARCINOMA OF THE BREAST, APRIL 22– 25, 1999. HUM PATHOL 2000;31:131–9
- 190. VICINI FA, RECHT A.**
AGE AT DIAGNOSIS AND OUTCOME FOR WOMEN WITH DUCTAL CARCINOMA–IN–SITU OF THE BREAST: A CRITICAL REVIEW OF THE LITERATURE.J CLIN ONCOL 2002;20:2736–44.
- 191. SOCIETE FRANCAISE DE SENOLOGIE ET DE PATHOLOGIE MAMMAIRE;**
RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELS SUR LE CCIS, OCTOBRE 2009
- 192. Ernster V, Barclay J, Kerlikowske K et al.**
Mortality among women with ductal carcinoma in situ of the breast in the population based surveillance, epidemiology and end results program. Archive of internal medicine 2000;160:953–958
- 193. Wilson JM, Jungner L.**
Principales and practice of screening for disease. World Health Organisation. WHO Public Health Paper, n°4

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

أطروحة رقم 117

سنة 2019

سرطان الثدي في الموقع بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 21/05/2019

من طرف

السيدة ايمان الغزيل

المزداة في 07 يناير 1992 بالناظور

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

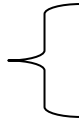
سرطان الأفتية في الموقع – العلاج الجراحي – الغزو العقدي - تنبوء

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكم



ح.أسموكي

استاذ في أمراض النساء و التوليد

ع.السوماني

استاذ في أمراض النساء و التوليد

ح.الرايس

أستاذة في التشريح المرضي

السيد

السيد

السيدة