

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2015

Thèse N° 045/015

**Carcinomes Canalaire In Situ**  
**Approche Diagnostique Et Prise En Charge Thérapeutique**  
**( A propos de 9 cas et revue de la littérature )**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 06/03/2015

PAR

Mme. BOUCHAREB ZINEB

Née le 01 Janvier 1991 à Fés

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

**Carcinome canalaire in situ - microclacifications - traitement conservateur  
radiothérapie - dépistage**

JURY

<b>M. BANANI ABDELAZIZ</b> .....	PRESIDENT	
Professeur de Gynécologie Obstétrique		
<b>Mme. BOUCHIKHI CHAHRAZAD</b> .....	RAPPORTEUR	
Professeur de Gynécologie Obstétrique		
<b>Mme El FATEMI HINDE</b> .....	} JUGES	
Professeur agrégé d' Anatomie pathologique		
<b>Mme. BOUBBOU MERYEM</b> .....		
Professeur agrégé de Radiologie		
<b>Mme BOUHAFI TOURIA</b> .....		
Professeur agrégé de Radiothérapie		

# PLAN

PLAN -----	2
INTRODUCTION – DEFINITION-----	10
RAPPEL ANATOMIQUE -----	13
MATERIEL ET METHODE -----	24
1. Description de l'étude : -----	25
2. Critères d'inclusion : -----	25
3. Critères étudiés : -----	25
OBSERVATIONS MEDICALES -----	28
1. Observation n°1 :( année 2009) -----	29
2. Observation n°2 (année 2011) -----	35
3. Observation n°3 : (année 2011) -----	40
4. Observation n°4 : (année 2011) -----	43
5. Observation n°5 : (année 2012 )-----	47
6. Observation n°6 : (année 2011) -----	50
7. Observation n°7 : (année 2010) -----	53
8. Observation n°8 : (année 2012) -----	59
9. Observation n°9 : (année 2014) -----	61
RESULTATS -----	66
I. Données épidémiologiques : -----	67
a. Age de découverte : -----	67
b. Situation social :-----	67
c. Origine : -----	67

II.	Antécédent et facteurs de risque : -----	68
1.	La vie génitale-----	68
2.	Antécédent de pathologie mammaire-----	69
III.	données cliniques : -----	69
1.	motif de consultation : -----	69
2.	l'examen clinique :-----	70
IV.	données du bilan radiologiques : -----	72
V.	bilan d'extension et bilan pré thérapeutique : -----	74
VI.	données histologiques : -----	74
VII.	prise en charge :-----	75
DISCUSSION -----		78
I.	Epidémiologie : -----	79
A.	Incidence : -----	79
B.	Facteurs de risque : -----	80
II.	Physiopathologie : -----	83
A.	Mécanisme de l'oncogenèse : -----	83
B.	L'évolution du CCIS en carcinome infiltrant :-----	86
III.	Anatomopathologie : -----	89
A.	Définition : -----	89
B.	Classification morphologique du CCIS : -----	89
IV.	biologie moléculaire : -----	100
A.	Les récepteurs stéroïdiens : -----	100

B.	Les marqueurs de prolifération :-----	101
C.	Les récepteurs humains de facteur de croissance épidermique :-----	101
V.	Diagnostic positif : -----	104
A.	Clinique :-----	104
B.	Paraclinique : -----	105
1.	radiologique : -----	105
a.	La mammographie :-----	105
b.	L'échographie mammaire : -----	109
c.	L'imagerie par résonance magnétique :-----	110
2.	Histologiques : -----	112
a.	Indications de biopsie guidée par l'imagerie :-----	112
b.	Modes de guidage -----	112
c.	Modes de prélèvement : -----	114
d.	Le repérage pré- opératoire :-----	121
VI.	Traitement du CCIS : -----	123
A.	Les moyens thérapeutiques : -----	123
1.	Traitement chirurgical : -----	123
a.	Traitement conservateur : -----	123
b.	La mastectomie -----	127
c.	l'oncoplastie :-----	129
d.	La reconstruction mammaire : -----	133
e.	le curage ganglionnaire :-----	137

f.	La technique du ganglion sentinelle : -----	137
2.	La radiothérapie : -----	139
a.	irradiation locale : -----	139
b.	Irradiation ganglionnaire : -----	140
3.	le traitement systémique :-----	140
B.	Indications : -----	141
a.	La chirurgie conservatrice : -----	141
b.	La mastectomie :-----	142
c.	La reprise chirurgicale en fonction des marges d'exérèse: -----	145
d.	L'évaluation axillaire :-----	148
e.	la radiothérapie :-----	150
f.	la chimiothérapie : -----	154
g.	L'hormonothérapie :-----	154
C.	Complications du traitement :-----	156
a.	complications de la chirurgie :-----	156
b.	complication de la radiothérapie :-----	156
c.	Complications du traitement systémiques : -----	156
D.	Suivi :-----	157
	PRONOSTIC-----	159
A.	Récidive : -----	160
B.	Mortalité :-----	163
	DEPISTAGE -----	164

CONCLUSION	167
ANNEXE	170
RESUME	174
BIBLIOGRAPHIE	178

## Liste des abréviations :

CCIS	: carcinome canalaire in situ
CHU	: centre hospitalier universitaire
DIU	: dispositif intra utérin
HVC	: hépatite virale C
ACR	: american college of radiology
PAM	: plaque aréolo mammelonnaire
JQI	: jonction des quadrants internes
JQE	: jonction des quadrants externes
QSE	: quadrant supéro externe
QSI	: quadrant supéro interne
QIE	: quadrant inféro externe
QII	: quadrant inféro interne
RCP	: réunion de concertation pluridisciplinaire
Her	: Herceptine
Ki 67	: marqueur de prolifération
G	: gestité
P	: parité
RR	: risque relatif
HLA	: hyperplasie lobulaire atypique
HEA	: hyperplasie épithéliale atypique
RO	: récepteurs aux œstrogènes
RP	: récepteurs à la progestérone
RA	: récepteurs aux androgènes
IRM	: imagerie par résonance magnétique
HES	: Hématéine Eosine Safran

<b>AMM</b>	: autorisation de mise sur le marché
<b>OMS</b>	: organisation mondiale de la santé
<b>TRAM</b>	: Trans rectus abdominis musculocutaneous flap (lambeau myocutané du grand droit de l'abdomen)
<b>HNPCC</b>	: hereditary non poliposis colorectal cancer
<b>BRCA</b>	: Breast CAncer
<b>FISH</b>	: hybridation in situ par fluorescence
<b>LHRH</b>	: luteinising hormone releasing hormone (hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires)
<b>SBR</b>	: Scarff–Bloom–Richardson
<b>ADN</b>	: acide désoxyribonucléique
<b>MCA</b>	: métaplasie canalaire atypique
<b>RSM</b>	: rehaussement sans masse focal
<b>OR</b>	: odds ratio
<b>NSABP</b>	: national surgical adjuvant breast and bowel project
<b>EORTEC</b>	: european organisation for research and treatment of cancer trial

**INTRODUCTION**

**DEFINITION**

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, mis en place en 2006 grâce à l'effort soutenu de l'association Lalla Salma de Lutte contre le Cancer, 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 canalaire in situ (CCIS) est un cancer du sein non invasif qui englobe un large spectre de pathologies. Celles-ci 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 micropapillaire), son grade tumoral et la présence ou non de comédonécrose.

Avant la diffusion du dépistage mammographique, les circonstances de découverte habituelles du CCIS 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 infra cliniques sont de plus en plus décelées, imposant la réalisation d'investigations supplémentaires qui peuvent aller jusqu'à la vérification chirurgicale. (4)

La définition de recommandations de prise en charge des patientes atteintes de CCIS représente un réel enjeu de santé publique au regard de la fréquence de ces

cancers, de leur incidence en augmentation, ce qui nécessite une prise en charge initiale de qualité.

Nous allons rapporter 9 observations de patientes qui ont été prises en charge au service de Gynéco Obstétrique I du CHU de Fès entre le mois de mai de l'année 2009 et le mois de décembre de l'année 2014.

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

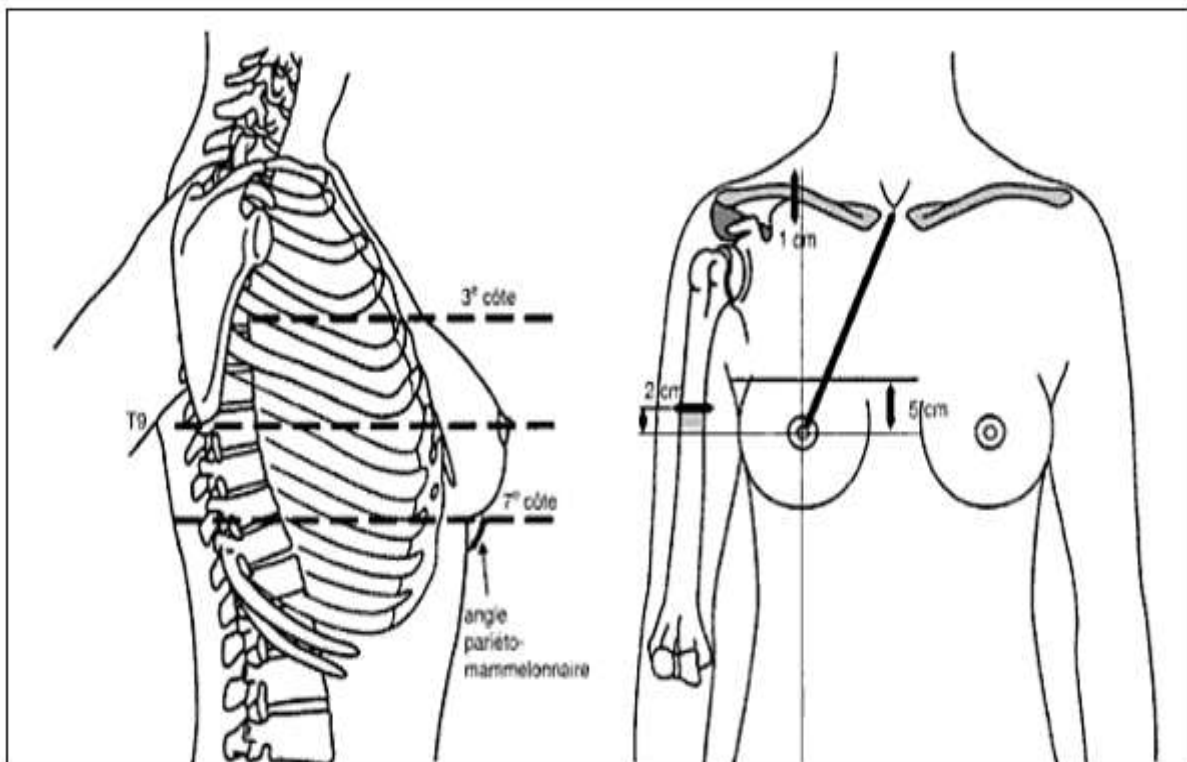
# **RAPPEL ANATOMIQUE**

Le sein (ou glande mammaire) est la seule glande humaine qui est destinée à la survie de l'espèce et non à celle de l'individu. Il est en effet destiné à sécréter un lait adapté à la nutrition du nouveau-né.

le sein est un cône à base thoracique, le sommet étant représenté par le mamelon entouré de l'aréole, constitué d'enveloppes conjonctives soutenant le tissu mammaire. (5)

## 1. topographie :

Les seins s'étalent entre la 3ème et la 7ème côte sur la partie antérolatérale du thorax, entre le bord latéral du sternum et la ligne axillaire antérieure. Le mamelon est situé au centre de l'aréole et constitue la zone centrale du sein. (Figure 1)

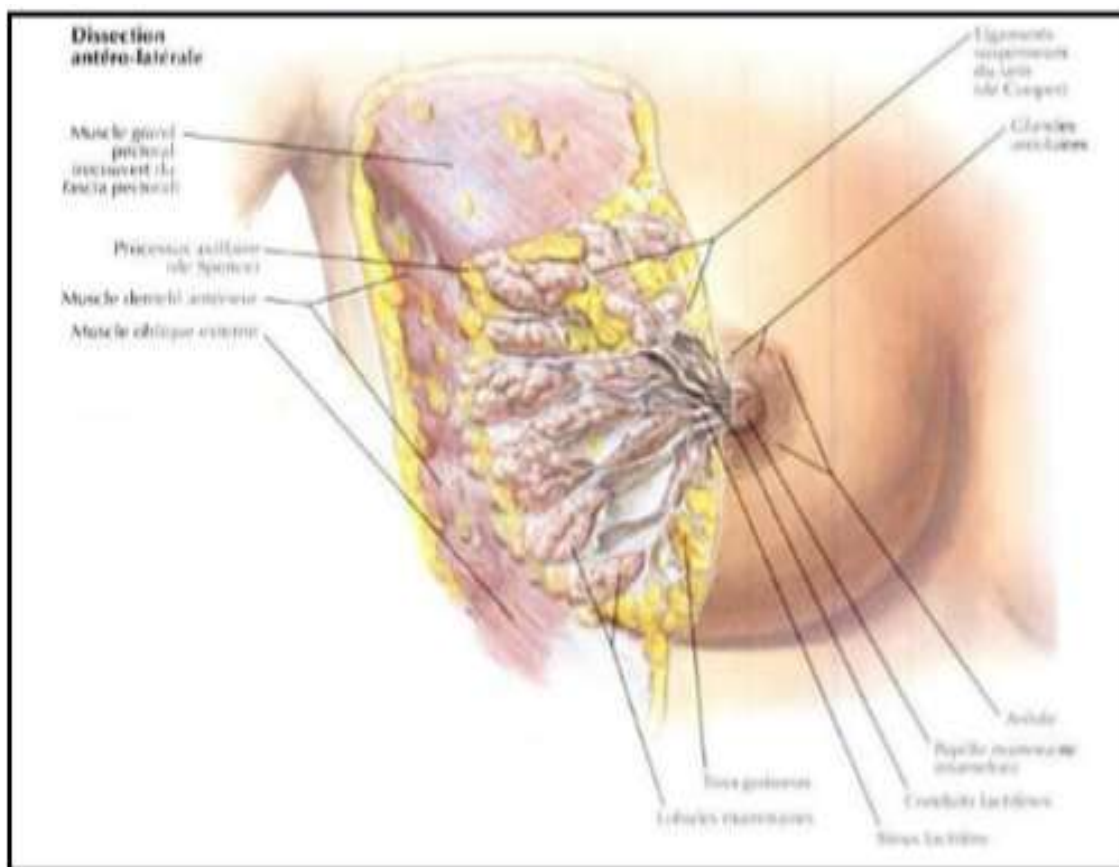


**Figure 1** : topographie et anatomie externe du sein. (5)

## 2. Les enveloppes du sein:

La peau est le seul système de soutien du sein. La glande mammaire reste mobile par rapport au thorax et au plan musculaire mais pas par rapport à la peau.

Le sein repose par sa base sur le muscle grand pectoral dont il est séparé par le fascia superficiel, lame de tissu conjonctif lâche permettant la mobilisation du sein sur le grand pectoral (Figure 2).



**Figure 2** : enveloppes et morphologies externes du sein. (5)

## 3. Morphologie externe:

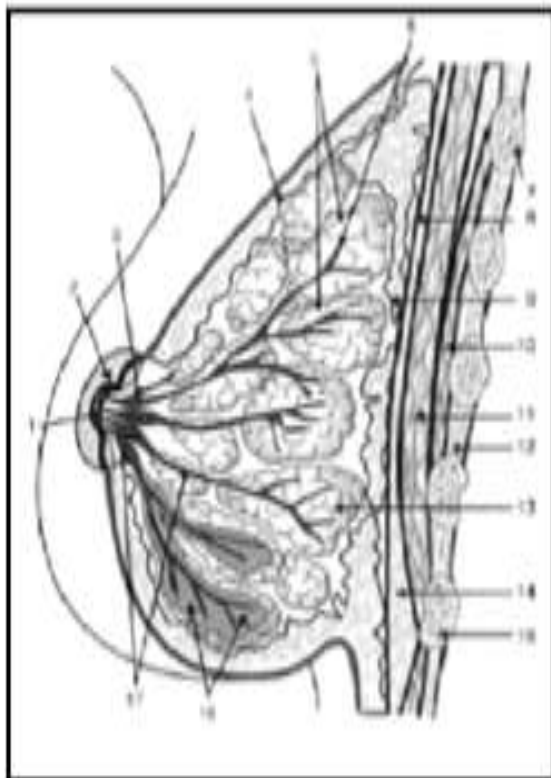
La taille et la forme des seins dépendent de facteurs génétiques, raciaux et diététiques et évoluent au cours de la vie sexuelle.

Le sein est constitué de trois zones :

La zone périphérique: lisse, se continue en dedans avec l'aréole. Sa coloration est identique à celle de la peau avec des veines sous cutanées qui sont particulièrement visibles au cours de la grossesse et la lactation (réseau des veines sous cutanées de HALLER).

La zone moyenne: constitue l'aréole, située dans la partie la plus proéminente du sein. Se distingue par une pigmentation différente de celle de la peau (rosée ou brunâtre).

La zone centrale: représentée par le mamelon qui forme au centre de l'aréole une grosse papille au sommet de laquelle s'abouchent 15 à 25 conduits lactifères drainant les 15 à 25 lobules glandulaires.



Mame 1. Mamelon 2. Aréole  
mammaire. 3. Sinus lactifère. 4.  
Lobule de tissu adipeux. 6. Alvéole.  
7. 2<sup>ème</sup> cote. 9. Tissu sous cutané.  
10. M. petit pectoral. 11. M. grand  
pectoral. 16. Lobules de la glande  
mammaire. 17. Conduits lactifères.

**Figure 3** : coupe sagittal passant par le mamelon (5)

## 4. Configuration interne : La glande mammaire:

La glande mammaire se compose de plusieurs lobes indépendants (10 à 15) de forme pyramidale à base postérieure et à sommet mamelonnaire. Chaque lobe est drainé par un canal galactophore principal qui, après une dilatation appelée sinus lactifère, s'abouche dans le mamelon.

Les canaux galactophores principaux se ramifient en canaux secondaires de petit et moyen calibre jusqu'à une unité terminale ducto-lobulaire. Cette unité fonctionnelle sécrétoire comporte le galactophore terminal extra et intra-lobulaire (drainant un lobule) constitué d'acini (appelés encore canalicules terminaux) (figure 4).

Quelques soient leur calibre et leur localisation dans l'arbre galactophorique, les canaux ont une paroi constituée d'une double assise cellulaire bordée extérieurement par une membrane basale.

Cette double assise est formée d'une :

- couche interne faite de cellules épithéliales cylindriques.
- couche externe constituée de cellules myoépithéliales.

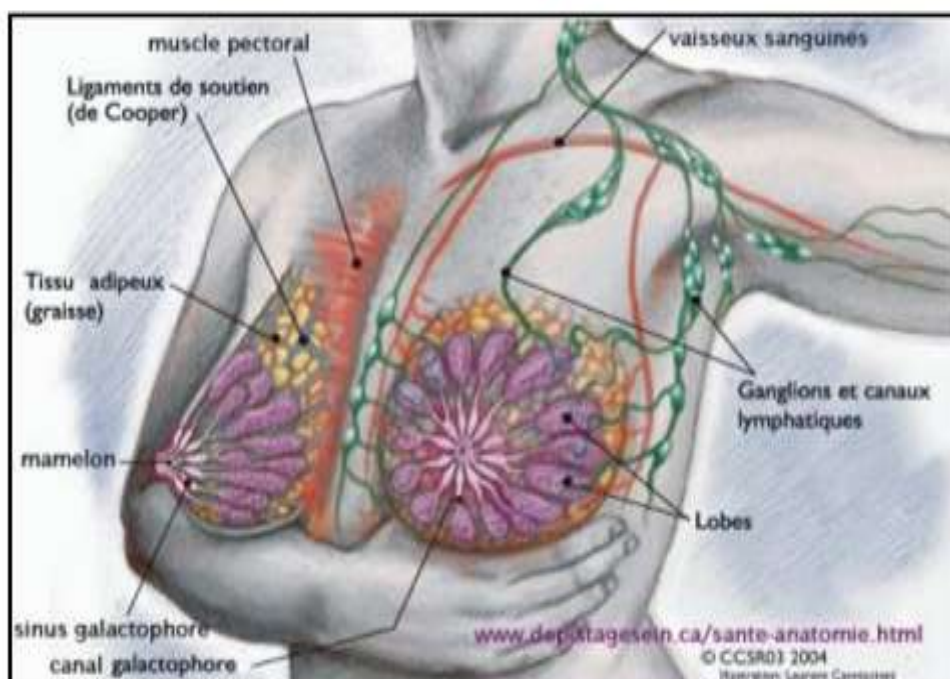
La différenciation entre ces deux types cellulaires a une grande importance sur le plan histologique, puisque les lésions bénignes comprennent des anomalies touchant à la fois les cellules épithéliales et myoépithéliales, alors qu'on ne retrouve pratiquement pas de cellule myoépithéliale dans les lésions cancéreuses.

Les acini sont disposés dans un tissu conjonctif lâche ou tissu palléal. Le tissu conjonctif extra lobaire est dense et peu cellulaire et contient à des degrés variables des amas de tissu adipeux (figure 5,8).

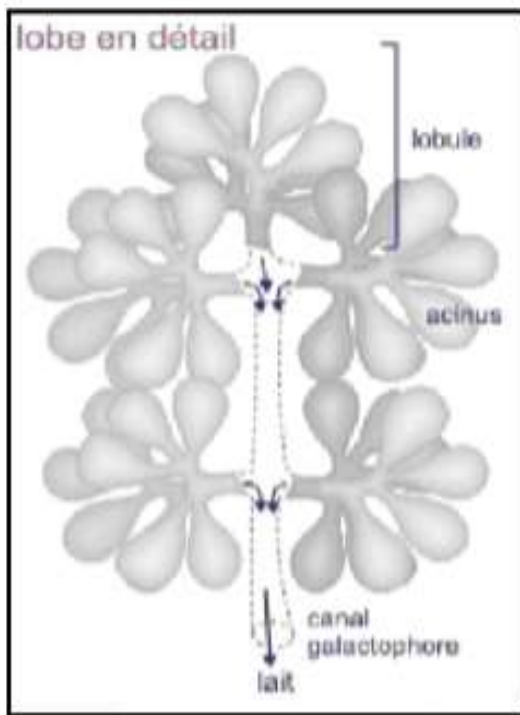
Le tissu conjonctif entourant les lobules et les lobes mammaires se prolonge, à la face antérieure de la glande, constituant les ligaments de Cooper qui sont attachés à la peau par les crêtes du Duret (figure 5,8).

La répartition du tissu glandulaire n'est pas homogène dans tout le sein. Elle prédomine en rétro- aréolaire et dans le territoire supéro-externe.

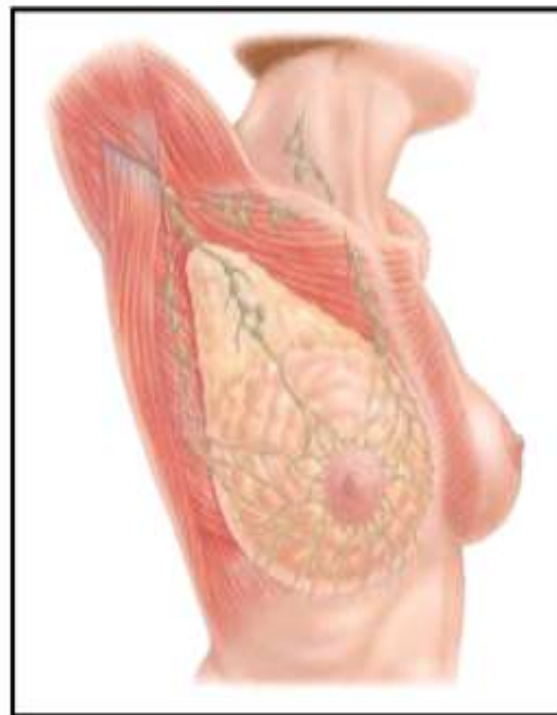
Les lobes mammaires correspondent à une division plus fonctionnelle qu'anatomique de la glande mammaire (figure 6) puisqu'il n'existe pas de plan de clivage franc entre les lobes, ni de vascularisation artério-veineuse ou lymphatique propre.



**Figure 4 :** configuration interne du sein (5)



**Figure 5** : acini et lobules (5)



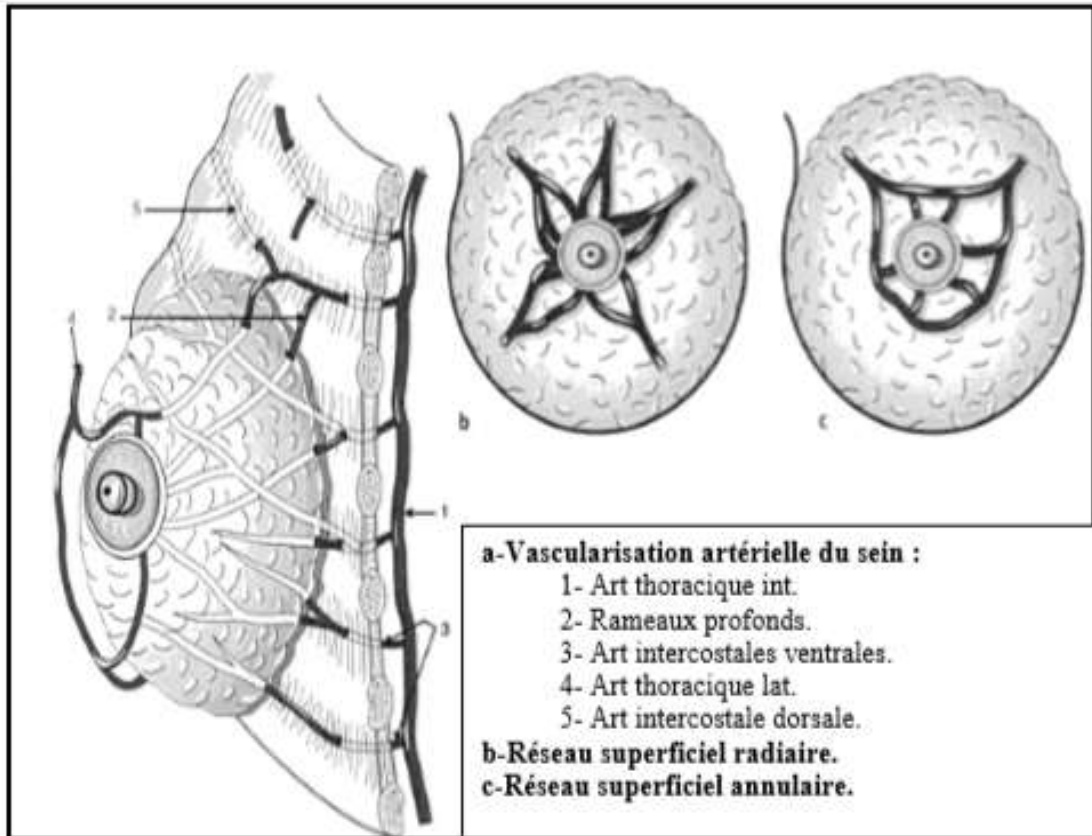
**Figure 6** : division fonctionnelle du sein (5)

## 5. La vascularisation artérielle (figure 7) :

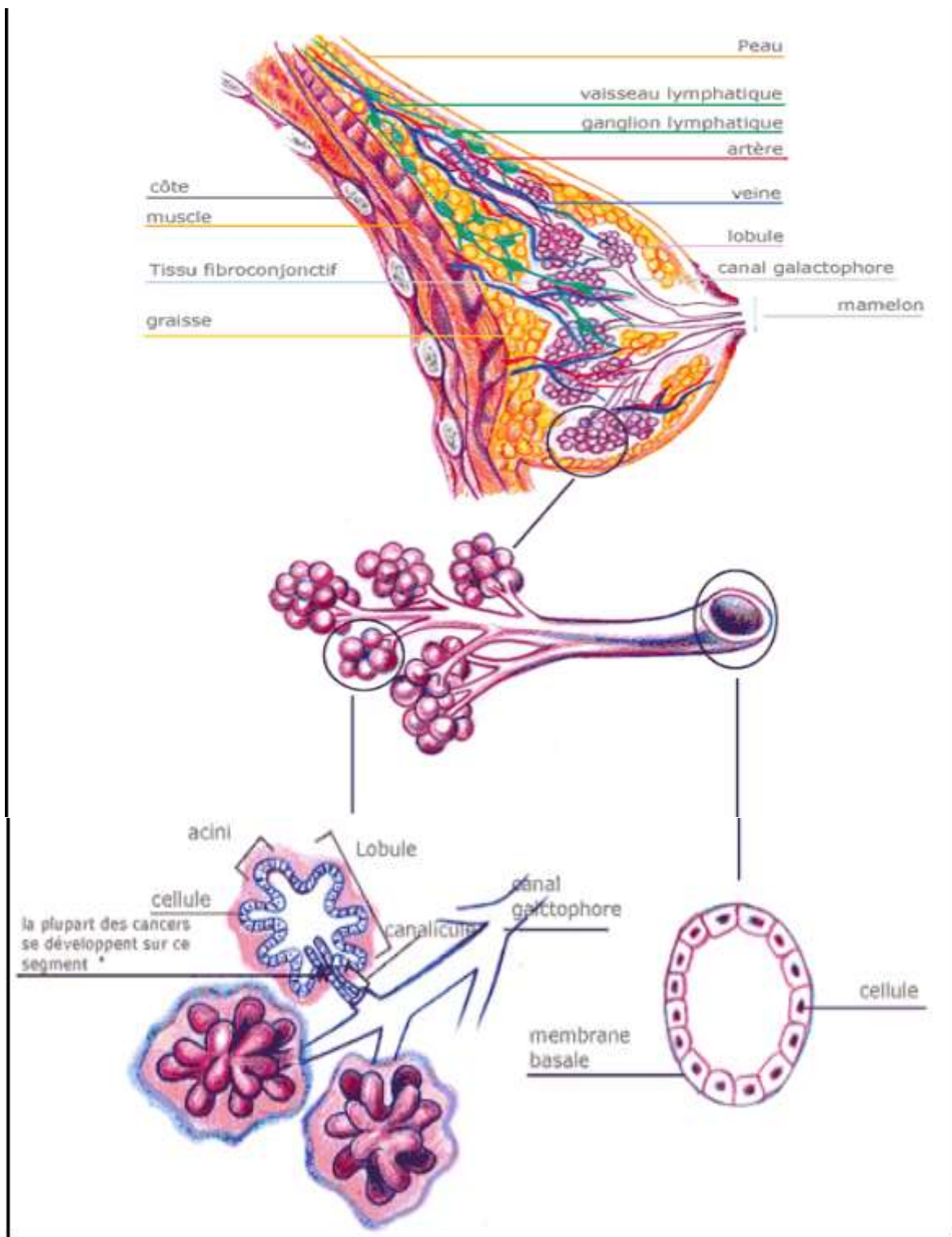
L'irrigation de la glande mammaire provient de trois sources :

- l'artère mammaire interne,
- l'artère mammaire externe,
- les branches perforantes venues des intercostales aortiques.

Ces dernières forment cinq pédicules : 2 principaux (supéro-externe et supéro-interne), 3 accessoires (inféro-externe, inféro-interne et supérieur) perfusant la glande de la périphérie vers le mamelon.



**Figure 7:** Vascularisation artérielle du sein



**Figure 8** : configuration interne du sein et aspect fonctionnel (5)

## **6. La vascularisation veineuse:**

La vascularisation veineuse représente une voie rapide de métastase par embolie carcinomateuse. Cette vascularisation est assurée par deux réseaux :

- un réseau veineux superficiel : représenté par le cercle péri mamelonnaire et qui se draine vers la jugulaire externe. très riche et constant quel que soit l'âge du sujet et surtout visible dans les quadrants supérieur du sein. Il dessine un réseau à larges mailles sur l'intégralité de la paroi cutanée, et tout particulièrement au niveau de l'aréole.
- un réseau veineux profond qui s'anastomose avec le premier.

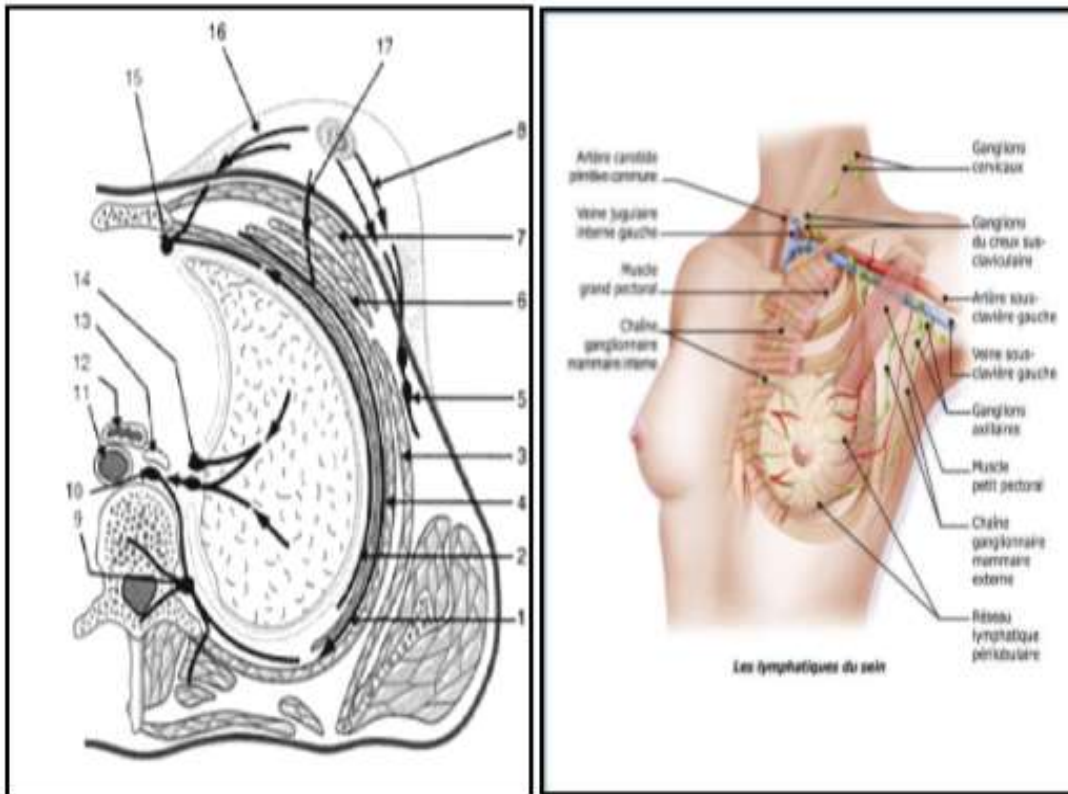
## **7. Le drainage lymphatique** (figure 9) :

En raison de l'importance du réseau lymphatique mammaire et de ces très riche anastomoses avec les réseaux voisins, le cancer du sein est considéré comme une maladie grave d'emblée. Les cellules métastatiques qui pénètrent dans un vaisseau lymphatique, franchissent habituellement deux ou trois groupes de nœuds lymphatiques avant d'aboutir dans le système veineux.

Il existe trois réseaux lymphatiques :

- Un réseau cutané superficiel au niveau de la couche profonde du derme, riche, plus développé à la proximité du mamelon. A la périphérie du sein, il s'anastomose avec les lymphatique cutanées du thorax, cou, et paroi abdominale. Il draine essentiellement vers les lymphocentres axillaires.
- Un réseau sous aréolaire, forme une anastomose entre le réseau profond de la glande et le réseau cutané.
- Un réseau profond formé par des sacs lymphatiques péri-lobulaires qui se drainent dans les canaux lymphatiques des espaces interlobulaires.

L'ensemble de la lymphe aboutit au plexus lymphatique sub aréolaire à partir duquel ces trois réseaux se dirigent vers les nœuds axillaires, parasternaux, supraclaviculaires et intercostaux postérieurs.



**Figure 9** : les voies lymphatiques du sein (5)

1.muscle intercostal interne. 2.conduit lymphatique intercostal interne. 3.muscle dentelé antérieur. 5.nœuds lymphatiques axillaires. 6.m.petit pectoral. 7.m.grand pectoral. 8.conduits lymphatiques axillaires. 9. nœuds lymphatiques vertébraux. 10.canal thoracique. 11.aorte. 12.œsophage. 13.veine azygos. 14.nœuds lymphatiques broncho-pulmonaires. 15.nœuds lymphatiques parasternaux. 16.conduits lymphatiques thoraciques internes. 17. conduits lymphatiques postérieurs.

# **MATERIEL ET METHODE**

## **1. Description de l'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur 9 patientes qui ont été prises en charge au service de Gynéco Obstétrique I du CHU de Fès entre le mois de mai 2009 et le mois de décembre 2014 pour CCIS.

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

## **2. Critères d'inclusion :**

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

## **3. 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.

Sur des critères radiologiques : à l'aide de la mammographie et l'échographie mammaire :

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

Sur des critères histologiques :

- le type de prélèvement (microbiopsie, macrobiopsie, biopsie chirurgicale).
- l'analyse histologique du fragment prélevé.

Plusieurs critères ont été déterminés sur les comptes rendu 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 chirurgicale :

- 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
- Surveillance :
  - clinique
  - radiologique

# **OBSERVATIONS MEDICALES**

## **1. Observation n°1 : année 2009**

Il s'agit de Mme S.L. âgée de 39 ans, mariée et mère de 4 enfants, ayant comme antécédent un pemphigus vulgaire pour lequel elle est mise sous corticothérapie, et qui présente comme facteur de risque de cancer du sein, la prise de contraception oestroprogestatif pendant 7 ans.

La patiente est admise pour prise en charge d'un nodule du sein droit, apparu 2 mois avant son admission, sans aucuns autres signes associés.

L'examen sénologique trouve des seins de taille moyenne, symétrique et sans signe inflammatoires en regard.

La palpation trouve une masse au niveau du QSE du sein droit faisant 5 cm de grand axe, mal limitée, de contours irréguliers, ferme, non douloureuse, mobile par rapport aux deux plans et sans écoulement mamelonnaire associés, classée T2N0Mx.

L'examen des aires ganglionnaires était sans particularité.

### **Examen paraclinique :**

#### **La mammographie :**

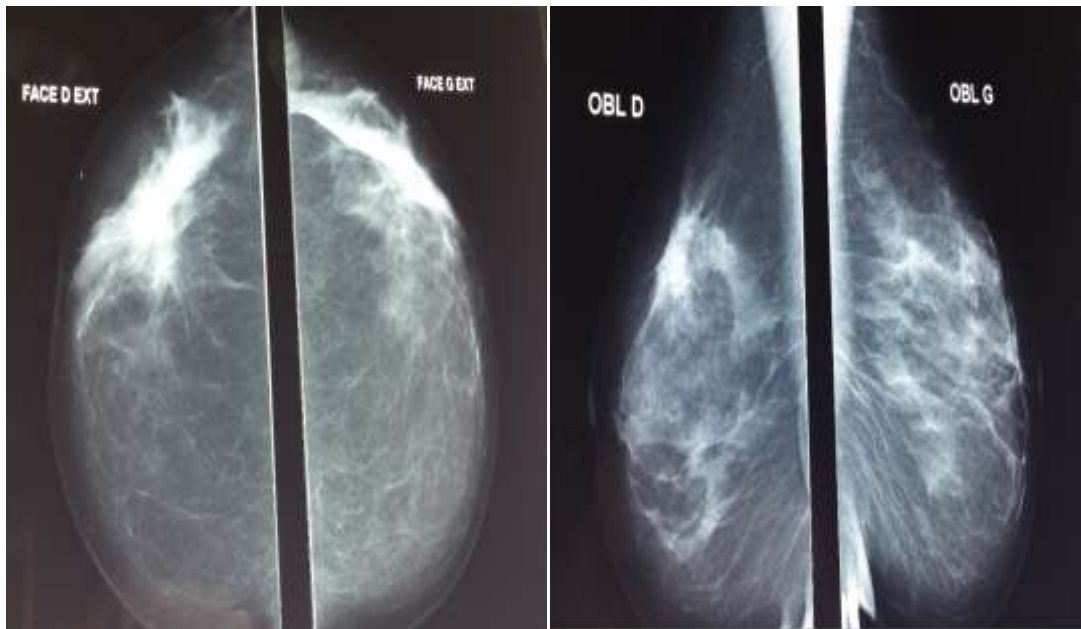
- les deux seins sont de densité graisseuse avec persistance d'un reliquat fibroglandulaire (type 1).
- présence d'une lésion du QSE du sein droit mal limitée, de contours spiculés, dense, contenant des microcalcifications punctiformes et poussiéreuses et quelques-unes linéaires, peu denses, groupées en foyers

et quelques-unes à disposition linéaire. Cette lésion mesure grossièrement 30mm et classée ACR5.

- présence d'une opacité du prolongement axillaire gauche réniforme pouvant correspondre à un ganglion intra glandulaire.

### L'échographie mammaire :

- le complément échographique note au niveau du QSE du sein droit la présence d'un foyer fait de lésions tissulaires de disposition linéaire, arrondie et ovale, mal limitées de contours flous très hypoéchogène n'atténuant pas les échos, infra-centimétriques, la plus volumineuse mesure 8mm.
- lésion tissulaire du prolongement axillaire gauche bien limitée ovale infra-centimétrique à centre hyperéchogène correspondant au ganglion intra mammaire du prolongement axillaire.
- 3 ADP axillaires droites dont une est ovale à contours bosselés bien différenciés à centre hyperéchogène mesure 8mm de petit axe, les deux autres sont arrondies très hypoéchogènes.
- absence d'adénomégalie axillaire gauche.



**Figure 10** : clichés mammographiques (incidences face et oblique) : comparant le sein droit et gauche et montrant une opacité à contours irréguliers au niveau du QSE du sein droit.

Une biopsie de la lésion du QSE du sein droit a été réalisée revenant en faveur de mastopathie fibrokystique avec hyperplasie canalaire simple sans signe de malignité.

Un bilan d'extension, fait de radiographie thoracique et d'échographie hépatique, a été réalisé et revenu sans anomalies.

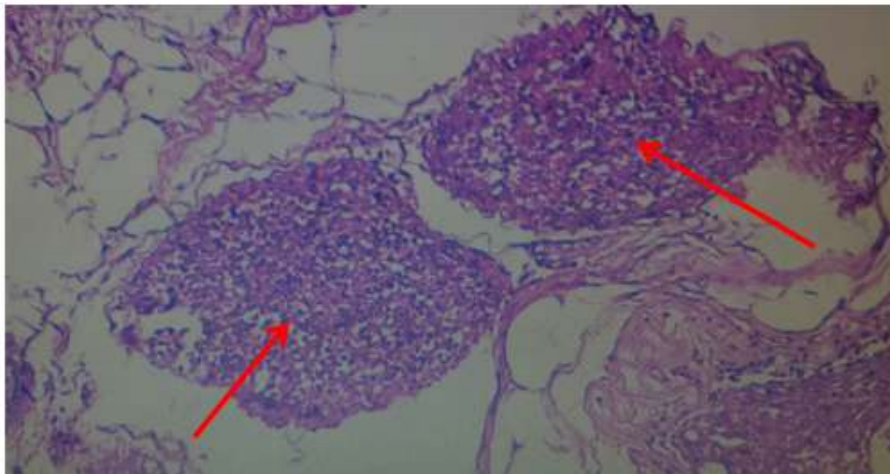
#### **Décision thérapeutique :**

La décision était de réaliser une tumorectomie avec examen extemporané vu la discordance entre la radiologie et l'histologie, le résultat a montré une mastose fibrokystique sans signe de malignité.

Le résultat définitif a montré :

- plusieurs foyers de CCIS dont le plus grand mesure 17 mm de grand axe, d'architecture massive et cribriforme, de grade de malignité intermédiaire.
- Absence de foyer de carcinome infiltrant ou micro infiltrant.
- La limite supérieure est située à 10 mm, la limite inférieure est située à 13 mm, la limite interne à 10 mm, la limite externe a 14mm, la limite profonde à 10 mm.

HES X 10: Aspect histologique d'un carcinome in situ d'architecture massive, de grade intermédiaire sans nécrose  
(CHU HASSAN II, Fès)



D'où la décision d'une **mastectomie totale droite emportant la PAM** vu la présence de plusieurs foyers de CCIS qui sont de grade de malignité intermédiaire.

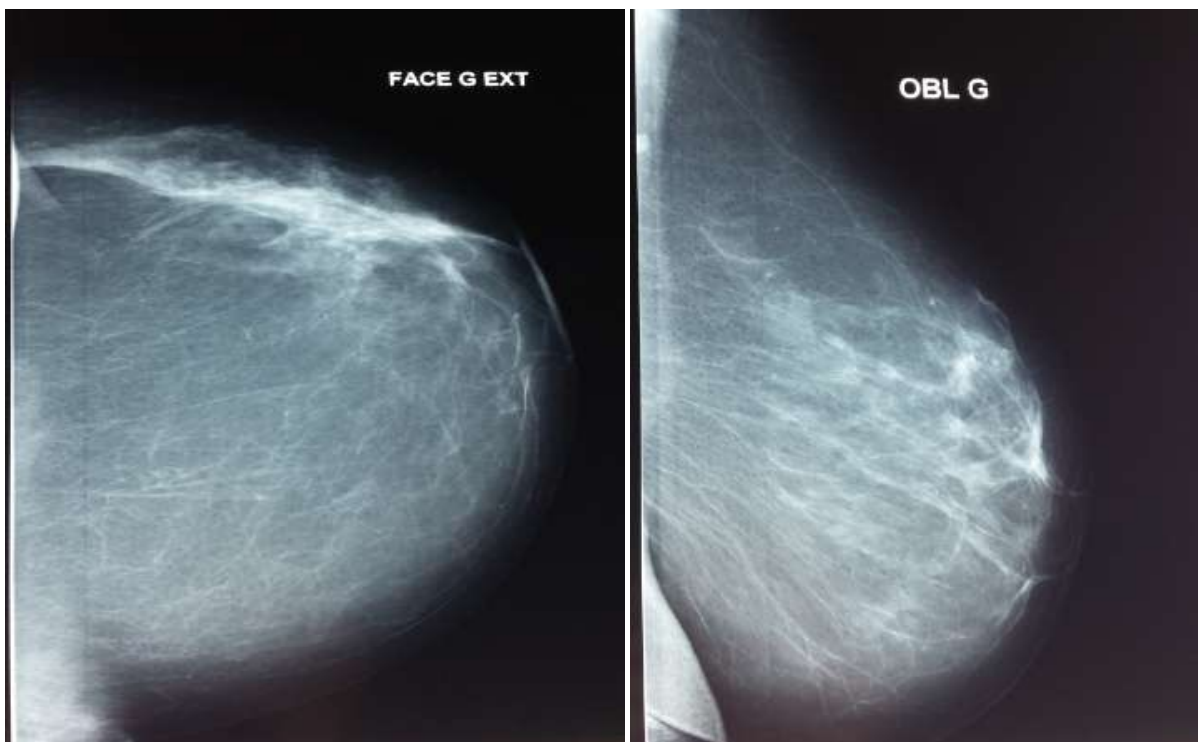
Le résultat anatomopathologique montre :

- Lésions de cystostéatonécrose avec une réaction à corps étranger.
- Absence de foyer résiduel de carcinome in situ ou infiltrant.
- Le mamelon est sans anomalies histologiques.

### Suivi :

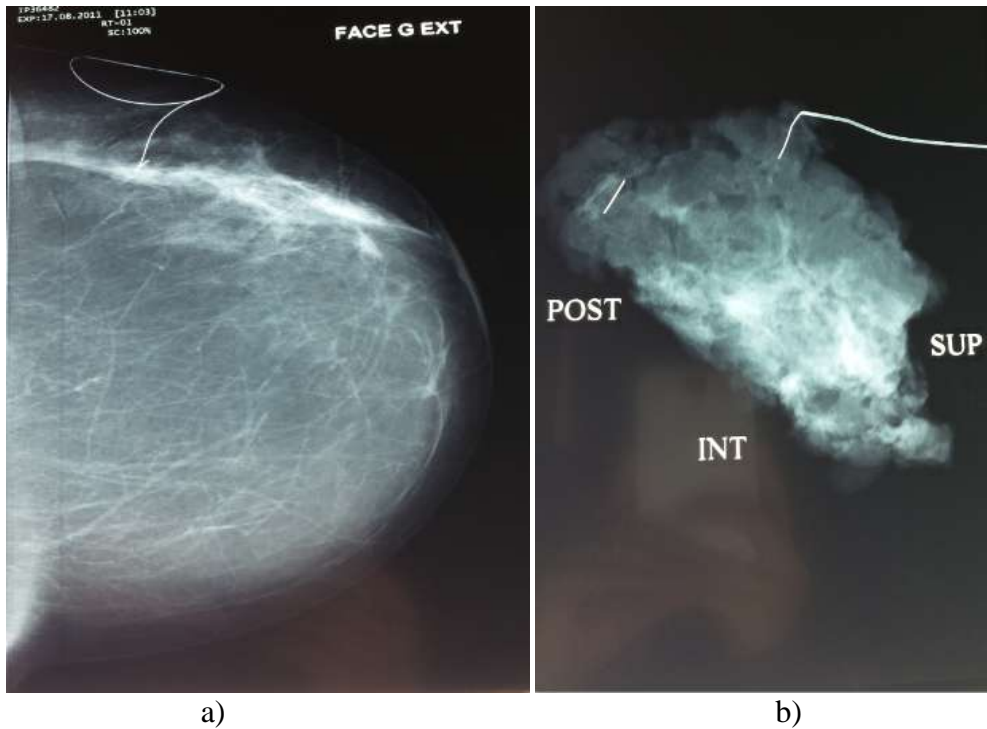
La patiente bénéficiait d'échomammographie dans le cadre de son suivi et aussi dans le cadre de son syndrome paranéoplasique de sa dermatose bulleuse.

Deux ans après, l'échomammographie a objectivé des foyers de microcalcifications du quadrant supéro-externe du sein gauche classé ACR4 nécessitant une confrontation aux données histologiques.



**Figure 11** : clichés mammographiques du sein gauche (incidences face et oblique) montrant des foyers de microcalcifications du QSE classés ACR4.

La décision était donc de réaliser une **tumorectomie après repérage stéréotaxique** des microcalcifications du QSE du sein gauche classées ACR 4, qui a été complétée par une recoupe interne.



**Figure 12 :** a) repérage stéréotaxique de microcalcifications siégeant au niveau du QSE du sein gauche.

b) radiographie de la pièce opératoire contenant le harpon.

Le résultat anatomopathologiques montre :

- pour la tumorectomie : lésions d'adénose sclérosante associées à des foyers de métaplasie apocrine et d'hyperplasie canalaire simple. Absence de lésion tumorale infiltrante.
- pour la recoupe interne : présence sur 2mm de grand axe de lésions d'hyperplasie canalaire simple associés a quelques foyers d'atypies planes.

La patiente bénéficie toujours d'un examen clinique et une mammographie du sein du sein gauche annuelle qui sont normaux jusqu'à ce jour, avec un recul de 6 ans.

## **2. Observation n°2 (année 2011)**

Il s'agit de Mme B.R. âgée de 44ans, mariée et mère de 6 enfants, sans antécédent pathologiques notables et sans facteurs de risque de cancer du sein, ayant une sœur suivie pour cancer du sein à l'âge de 45 ans.

La patiente a été admise pour prise en charge d'un nodule du sein gauche découvert par l'autopalpation, un an avant son admission et qui augmentait progressivement de volume, sans aucuns autres signes associés.

L'examen sénologique a trouvé des seins de taille moyenne symétriques, sans signes inflammatoires en regard.

La palpation a trouvé au niveau du sein gauche un nodule en rétro aréolaire mesurant 3cm de grand axe, bien limité, à contours réguliers et de consistance ferme, indolore, mobile par rapport aux deux plans, classé T2N0Mx.

L'examen des aires ganglionnaires était sans particularités.

### **Examens paracliniques :**

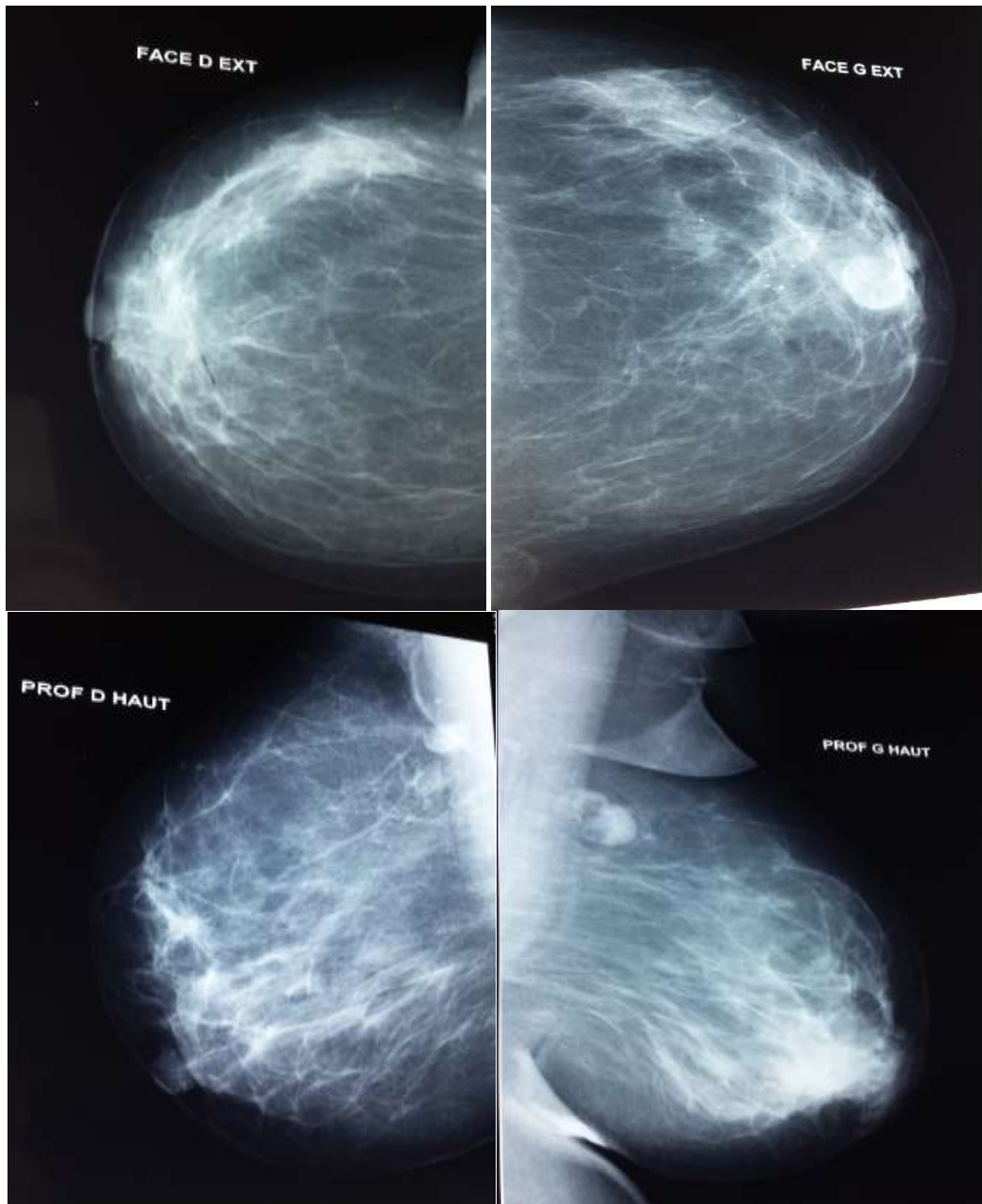
#### **La mammographie :**

- les deux seins sont graisseux et hétérogènes (type II).
- présence au niveau rétro aréolaire gauche d'une opacité de densité moyenne, de forme grossièrement ovalaire, bien limitée, de contours réguliers mesurant 25 mm, associée à des microcalcifications punctiformes et arrondies, cette opacité est classée ACR 5 vu la présence des microcalcifications.

- présence au niveau de la JQInf du sein gauche, de microcalcifications polymorphes irrégulières, granuleuses, nombreuses et groupées ayant un trajet galactophorique classé ACR 5.
- présence également en rétroaréolaire d'une opacité de densité moyenne, de forme ovalaire, bien limitée mesurant 10 mm de grand axe.
- présence au niveau du prolongement axillaire droit de 3 opacités ovalaires, bien limitées à centre grisseux mesurant 13mm de grand axe, pour la plus grande.
- présence au niveau du QSE du sein droit d'une opacité de forme ovalaire, contenant de la graisse mesurant 12mm de diamètre.
- respect du tissu grisseux sous cutané.
- liseré cutané fin et régulier.

*L'échographie mammaire :*

- présence en rétroaréolaire gauche d'une lésion hypoéchogène hétérogène contenant des zones kystiques mesurant 22mm de grand axe.
- Présence également d'une dilatation des canaux galactophoriques gauche arrivant à 6 mm, avec individualisation de bourgeons endoluminaux mesurant 5mm pour le plus grand, classés ACR 4.
- présence également au niveau du QII du sein gauche d'une lésion hypoéchogène homogène, n'atténuant pas les échos en postérieur mesurant 8mm de grand axe classée ACR 3.
- ganglions axillaires bilatéraux à centre hyperéchogène à petit axe infra centimétrique.
- absence de lésion tissulaire ou kystique au niveau des différents quadrants du sein droit.



**Figure 13** : clichés mammographiques (incidences de face et profil) montrant des microcalcifications de la jonction des quadrants internes du sein gauche classées ACR5 ; une lésion du quadrant inféro-interne du sein gauche classée ACR3 et une lésion rétroaréolaire du sein gauche classée ACR5.

Une biopsie au Trucut : de la lésion tissulaire rétroaréolaire classé ACR 5, le résultat anatomopathologique a montré un remaniement fibro-inflammatoire sans cellules néoplasiques.

Un bilan d'extension a été réalisé revenant sans particularités.

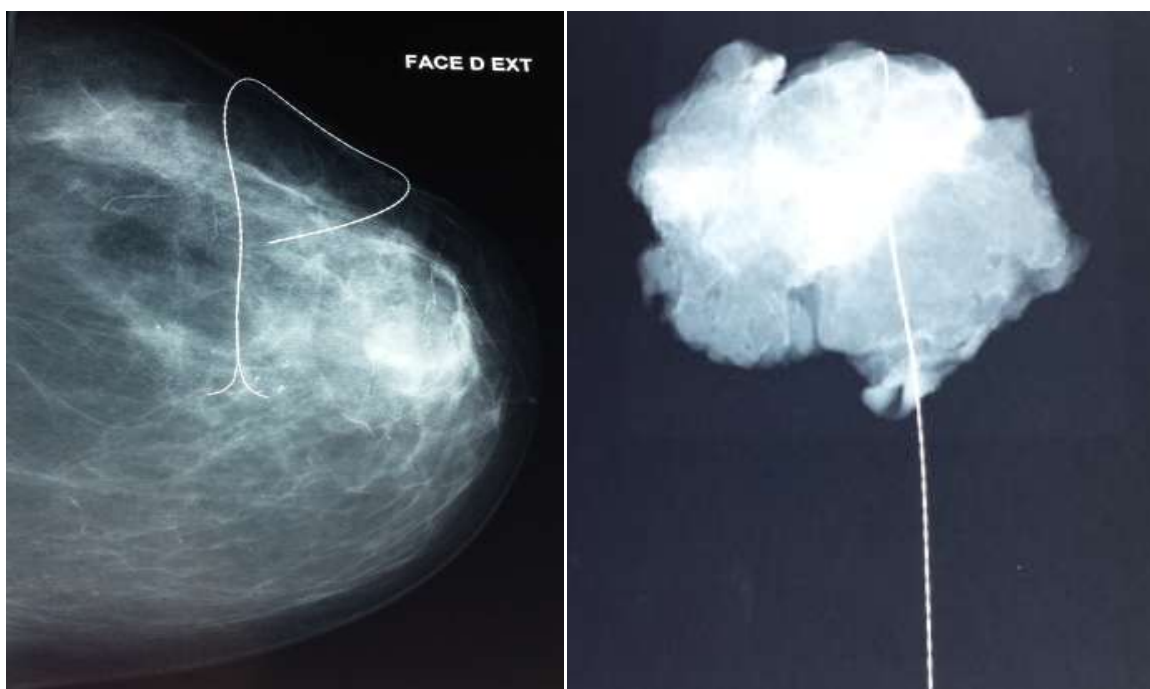
### Décision thérapeutique :

La décision était de faire une triple tumorectomie :

- De la lésion rétro aréolaire gauche classé ACR 5.

et après double repérage :

- Des microcalcifications de la JQI du sein gauche classées ACR5.
- Des dilatations des canaux galactophoriques classées ACR4.



a) Repérage stéréotaxique

b) cliché de la pièce opératoire

**Figure 14** :a) repérage stéréotaxique des microcalcifications de la JQI.

b) Cliché de la pièce opératoire contenant le harpon.

Le résultat anatomopathologique a montré:

- pour le nodule rétro aréolaire gauche : remaniement fibro-inflammatoires chroniques sans caractère spécifique ou tumoral. Absence de malignité.
- pour l'exérèse des dilatations des canaux : présence de lésions de métaplasie cylindriques atypique. Absence de lésion infiltrante ou in situ associées.
- pour l'exérèse des microcalcifications : présence d'un CCIS de haut grade extensif avec du comédocarcinose arrivant au contact des limites d'exérèse chirurgicales.
- Présence de lésion de métaplasie cylindrique atypique et de microcalcifications
- Absence de lésions infiltrante.

La décision était donc de réaliser une mastectomie gauche emportant la PAM vu le haut grade extensif du CCIS et les limites qui sont au contact de la lésion.

Le résultat anatomopathologique a montré:

- Résidu de carcinome canalaire in situ de haut grade avec nécrose d'architecture massive.
- Présence de cicatrice de tumorectomie.
- Absence de maladie de Paget du mamelon.
- Présence de 3 ganglions non tumoraux en intra mammaire.

Suivi :

La patiente bénéficie d'un examen clinique et une mammographie annuelle qui sont normaux jusqu'à ce jour, avec un recul de 4 ans.

### **3. Observation n°3 : (année 2011)**

Il s'agit de Mme E.R., âgée de 40 ans, mère de 2 enfants, femme au foyer, sans antécédents pathologiques notables et sans facteur de risque de cancer du sein.

La patiente a été admise pour prise en charge d'un nodule du sein gauche apparu 2 mois avant son admission et augmentant progressivement de volume, sans autres signes associés.

L'examen sénologique trouve des seins de petite taille, sans signes inflammatoires en regard.

La palpation trouve au niveau du quadrant supéro externe du sein gauche, un nodule faisant 2.5cm de grand axe, à contours réguliers, ferme, non douloureux, mobile par rapport aux 2 plans, classé T2N0Mx.

L'examen des aires ganglionnaires était sans particularités.

#### **Examens paracliniques :**

##### **La mammographie :**

- les deux seins sont de petite taille, denses (type II).
- le sein gauche présente au niveau du QSE un foyer de microcalcifications polymorphes, poussiéreuses, ponctuées, linéaires et quelques-unes vermiculaires classées ACR5, correspondant au nodule palpable.
- le sein droit ne présente pas de foyer de microcalcifications.

Le revêtement cutané est fin et régulier des deux côtés.

### L'échographie mammaire :

- l'examen échographique retrouve au niveau du sein gauche, au niveau de la région rétro mamelonnaire une formation tissulaire, hypoéchogène homogène bien limitée de 7mm correspondant aux microcalcifications.
- absence d'anomalies notables sur le sein droit.
- les creux axillaires sont libres.



**Figure 15 :** clichés mammographiques (incidences face et oblique) montrant des microcalcifications du QSE du sein gauche, classées ACR 5 (images faites hors CHU et sans agrandissement).

Une cytoponction a été réalisé par son médecin référent qui a montré de nombreuses cellules carcinomateuses faisant évoquer un carcinome canalaire.

Une biopsie au Trucut de la lésion rétro mamelonnaire a été réalisée.

Le résultat anatomopathologique est revenu en faveur de carcinome canalaire in situ d'architecture cribriforme, de grade intermédiaire avec absence d'infiltration tumorale dans la limite des fragments communiqués.

Un bilan d'extension, fait de radiographie thoracique et échographie hépatique, a été réalisé, revenant sans particularités.

### Décision thérapeutique :

La décision était de réaliser **une mastectomie gauche**, vue la petite taille des seins.

Le ganglion sentinelle n'a pas été fait par faute de moyens.

Le résultat anatomopathologique montre:

- la présence de lésions étendues de carcinome canalaire in situ de haut grade, type comédocarcinome intéressant les deux quadrants externes.
- la limite de résection supérieure est tumorale.
- les autres limites de résection sont saines.
- Pas de foyer d'infiltration tumoral ni envahissement vasculaire.
- absence de maladie de Paget du mamelon.
- Les récepteurs ostrogéniques montrent un marquage nucléaire de 90% de cellules tumorales, avec une intensité +++ (témoin interne positif).
- les récepteurs progestatifs montre un marquage nucléaire de 80% de cellules tumorales avec une intensité de ++ à +++
- Her 2 : score 1 (<10%, marquage membranaire incomplet d'intensité faible).
- Ki67 estimé à 90%.

### Suivi :

La patiente bénéficie d'un examen clinique et une mammographie annuelle qui sont sans particularités jusqu'à ce jour, avec un recul de 4 ans.

#### **4. Observation n°4 : (année 2011)**

Il s'agit de Mme K.K. âgée de 60 ans, mariée et mère de 5 enfants, femme au foyer, sans antécédents pathologiques notables et sans facteur de risque du cancer du sein, ménopausée depuis 10 ans.

La patiente a été admise pour prise en charge d'un nodule du sein droit apparu 6 mois avant son admission, compliqué d'un écoulement hématique homolatéral.

L'examen sénologique a trouvé des seins de taille moyenne symétrique, sans signe inflammatoires en regard.

La palpation a trouvé au niveau de la JQE du sein droit d'un nodule de 4 cm, ferme, à contours réguliers, mal limité, indolore, mobile par rapport aux 2 plans, classé T3N0Mx, avec présence d'un écoulement hématique unipore à 9h, à la pression du mamelon.

L'examen des aires ganglionnaires était sans particularités.

#### **Examens paracliniques :**

##### **La mammographie :**

- les deux seins sont grasseux avec persistance de tissu fibroglandulaire (type II).
- opacité de la JQE du sein droit, mesurant 45mm de contours irréguliers, associée à une désorganisation architecturale avec foyers de microcalcifications peu nombreuses polymorphes et à disposition linéaire dirigée vers le mamelon, classée ACR 5.

- absence d'opacité au niveau du sein gauche.
- liseré cutané fin et régulier.
- graisse sous cutanée respectée.
- mamelons dégagés.

L'échographie mammaire :

- l'exploration montre au niveau de la JQE du sein droit, l'existence d'une plage lésionnelle mal limitée hypoéchogène mesurant 12 x9mm, associée à une importante infiltration du tissu graisseux allant vers la région mamelonnaire.
- absence d'adénomégalies axillaires ou sus claviculaire.



**Figure 16 :** clichés mammographiques (incidences face et oblique) montrant une opacité de la JQE du sein droit associée à des microcalcifications, classée ACR5.

Une biopsie au Trucut a été réalisée à la lésion qui siège au niveau de la JQE du sein droit. Le résultat anatomopathologique est revenu en faveur d'un carcinome canalaire in situ, d'architecture cribiforme de grade intermédiaire.

Un bilan d'extension a été réalisé revenant sans anomalies.

### Décision thérapeutique :

Réalisation d'une **tumorectomie** de la lésion de la JQE du sein droit :

Le résultat anatomopathologique a montré :

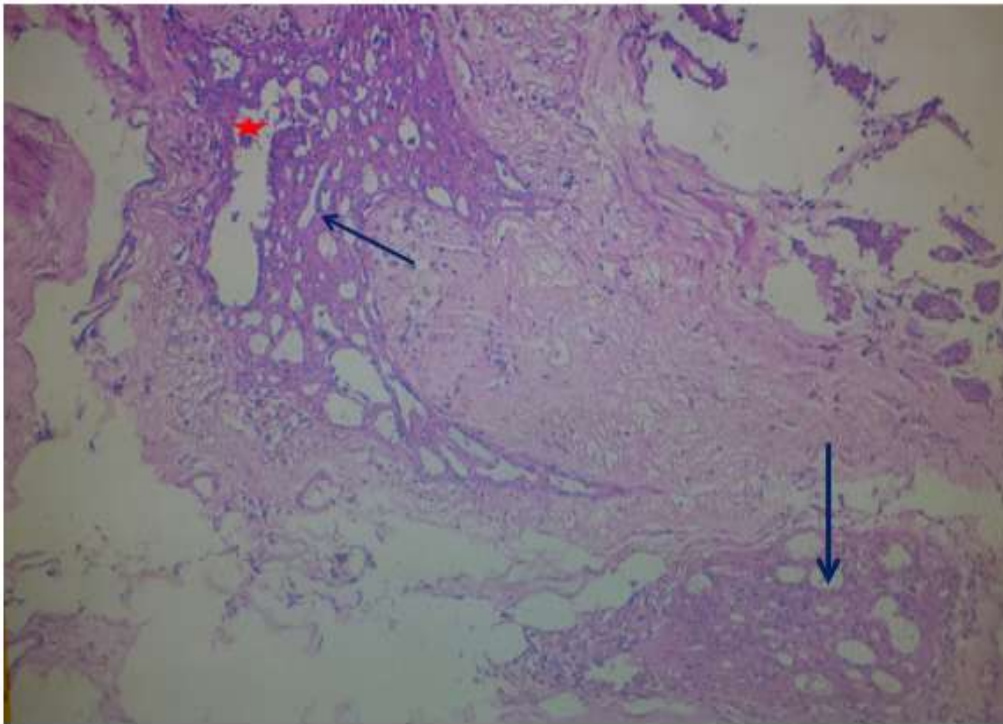
- plusieurs foyers étendus de CCIS de haut grade type comédocarcinome, situés à 1mm de la limite interne, à moins de 1mm des limites externes, supérieurs et inférieur.
- présence de plusieurs foyers de métaplasie cylindriques et apocrine.
- absence de signes d'invasion.

La décision était de réaliser **une mastectomie**, vu la présence de plusieurs foyers étendus de CCIS de haut grade et les limites tumorales qui sont à moins de 2 mm.

Résultats anatomopathologiques en faveur de :

- lésions de CCIS d'architecture cribriforme de haut grade avec nécrose situées au niveau de la cavité de tumorectomie et au niveau de la base du mamelon.
- absence de lésions infiltrantes.
- les limites de résection chirurgicales périphériques et profondes sont non tumorales.
- les prélèvements effectués au niveau du muscle ne montrent pas de lésions tumorales.
- présence de 2 adénopathies réactionnelles : 3N- /3N
- absence de maladie de Paget au niveau du mamelon.
- PTis.

HES X 10: Aspect histologique d'un carcinome in situ d'architecture cribriforme (Flèche bleue) de haut grade avec une nécrose centrale (étoile rouge) (CHU HASSAN II, Fès)



La décision était donc de suivre la patiente avec un examen clinique tous les 6 mois avec échomammographie de contrôle.

### Suivi :

La patiente a bénéficié d'un examen clinique tous les 6 mois qui n'a objectivé aucune récurrence tumorale.

Une échomammographie de contrôle a été réalisée un an après et n'a objectivé aucune opacité sur les différents quadrants du sein droit ou gauche et aucunes microcalcifications ou adénopathies suspectes.

Le recul est de 4 ans.

## **5. Observation n°5 : (année 2012 )**

Il s'agit de Mme G.S., âgée de 52 ans, mariée et mère de 3 enfants, femme au foyer, sans antécédents pathologiques notables, ayant comme facteur de risque de cancer du sein, la prise de contraception oestroprogestatif pendant 10 ans, ménopausée depuis 4 ans et ayant une sœur suivie pour cancer du sein qui a bénéficié d'un patey avec chimio-radiothérapie et hormonothérapie.

La patiente a été admise pour prise en charge d'un nodule du sein gauche découvert deux semaines avant son admission à l'autopalpation.

L'examen sénologique trouve des seins de taille moyenne symétriques, sans signes inflammatoires en regard.

La palpation trouve au niveau du QSI du sein gauche d'un nodule de 1 cm à contours réguliers, mobile par rapport aux 2 plans, ferme, indolore, mal limité, sans signes inflammatoires en regard, classé T1bN0Mx.

L'examen des aires ganglionnaires était sans particularités.

### **Examens paracliniques :**

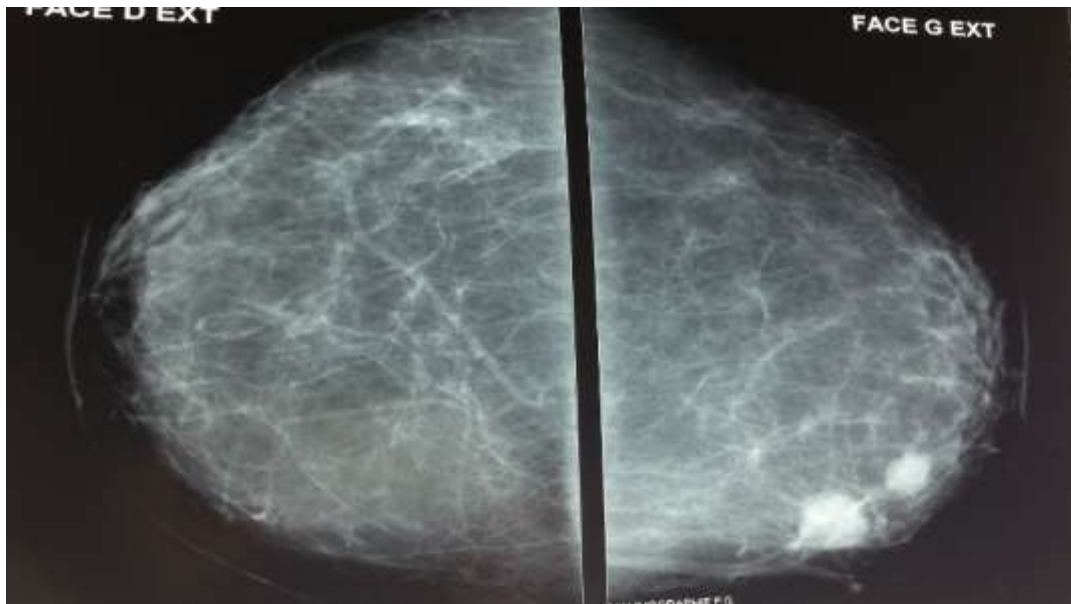
#### **La mammographie :**

- présence de deux opacités inhomogènes de contours irréguliers se projetant sur les quadrants internes du sein gauche sur l'incidence de face et en rétro aréolaire sur l'incidence en oblique. Ces opacités sont le siège de multiples microcalcifications et sont classées ACR 5.
- le sein droit est également le siège d'un foyer de microcalcifications situé au niveau du QSE classé ACR 5.

- revêtement cutané mammaire fin et régulier.

L'échographie mammaire :

- présence au niveau du sein gauche de deux nodules tissulaires hypoéchogènes situés au niveau de la JQInt présentant des contours irréguliers mesurant 10 mm et 15 mm de diamètre.
- présence d'adénopathies axillaires gauches mesurant 15mm de grand axe.
- absence de nodule ou kyste mammaire droit.
- absence d'adénopathies axillaires droites.



**Figure 17 :** cliché mammographique de face montrant deux nodules tissulaires de contours irréguliers et arrondis au niveau de la face interne du sein gauche.

Une microbiopsie au Trucut de la lésion palpable, et qui correspond à la lésion de la JQInt mesurant 15mm classé ACR 5, a été réalisée.

Le résultat anatomopathologique est revenu en faveur de : parenchyme mammaire sans anomalies histologiques.

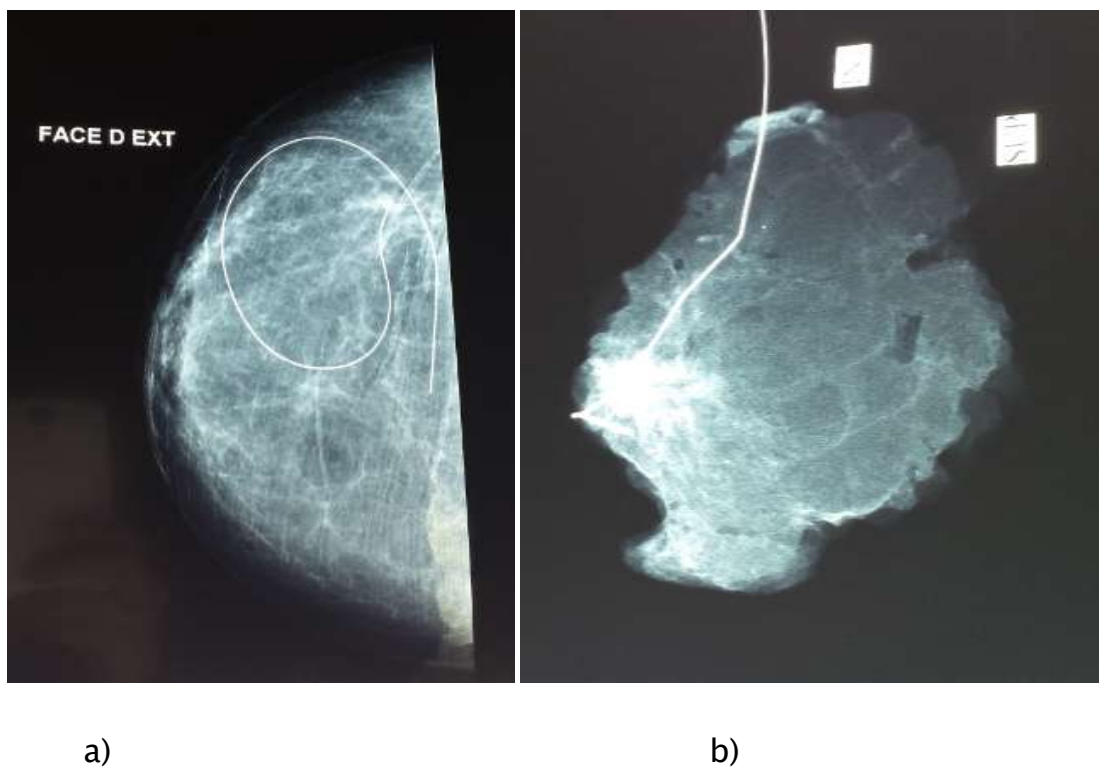
Un bilan d'extension a été réalisé revenant sans anomalies.

**Décision thérapeutique :**

La décision était de faire une triple tumorectomie après repérage :

**Un repérage** échographique des 2 nodules du sein gauche.

**Un repérage** stéréotaxique de la lésion de 0.5 cm du quadrant supéro externe du sein droit.



**Figure 18** :a) repérage stéréotaxique des microcalcifications du QSE du sein droit.

b) Cliché de la pièce opératoire contenant le harpon.

*Résultat anatomopathologiques* en faveur de lésions étendues de CCIS de haut grade, d'architecture massive et cribriforme.

La patiente a préféré suivre à Rabat.

## **6. Observation n°6 : (année 2011)**

Il s'agit de Mme K.F., âgée de 54 ans, mariée et mère de 5 enfants, femme au foyer, sans antécédents pathologiques notables, ayant comme facteur de risque de cancer du sein, la prise de contraception hormonale pendant 7 ans, non encore ménopausée.

La patiente a été admise pour prise en charge d'un nodule du sein droit découvert à l'autopalpation un an avant son admission et augmentant progressivement de volume.

L'examen sénologique a montré des seins de petites tailles symétriques, sans signes inflammatoires en regard.

La palpation a trouvé au niveau du sein droit un nodule faisant 8 cm sur 5 cm à la jonction des quadrants supérieurs, à contours réguliers, mobile par rapport aux 2 plans, ferme, indolore, mal limité, sans signes inflammatoires en regard, classé T3N0Mx.

L'examen des aires ganglionnaires est sans particularités.

### **Examens paracliniques :**

#### **L'échomammographie :**

- les deux seins sont de petites tailles, denses (type II).
- opacité de la JQS du sein droit faisant 60 mm de contours irrégulier, classée ACR 5.

- présence de deux opacités du QIE du sein gauche dont une près de la jonction des quadrants externes faisant 7 et 5 mm, avec des contours irréguliers, classées ACR 5.
- Ectasie canalaire du sein gauche avec bourgeon tissulaire endocanalaire faisant 4 mm, classée ACR4.
- lésions tissulaires des 2 seins classées ACR3.

Une microbiopsie de la lésion palpable au niveau de la JQS du sein droit :

Résultat anatomopathologiques en faveur d'une tumeur phyllode grade.

Une biopsie écho guidée de la lésion de 7mm du quadrant inféro-externe du sein gauche classée ACR5 a été réalisée.

Résultat anatomopathologique en faveur d'un papillome mammaire.

Un bilan d'extension a été réalisé, revenant sans anomalies.

### Décision thérapeutiques :

La décision était de faire :

- une **mastectomie** pour le sein droit vu que la tumeur phyllode est de taille importante et le sein est de petite taille.
- une **triple tumorectomie** après repérage échographique des 3 lésions du sein gauche :
  - Les deux lésions tissulaires siégeant au niveau de la JQE classées ACR5.
  - L'ectasie canalaire de 4 mm classée ACR4.

Le résultat anatomopathologique montre:

- pour la mastectomie : il s'agit d'une tumeur phyllode de bas grade.
- Pour la triple tumorectomie : Sur deux pièces, on a noté la présence de foyers de CCIS sans foyers d'infiltration avec limites insuffisantes inférieures à 2 mm et sur une pièce de tumorectomie, un foyer de métaplasie cylindrique atypique de 2mm.

La décision était de réaliser une **mastectomie gauche** vu la petite taille des seins, la présence de plusieurs foyers de CCIS et les limites de résection insuffisantes.

Le résultat anatomopathologique est revenu en faveur de :

- Résidu tumoral fait de 2 foyers de CCIS de bas grade d'architecture massive et papillaire de 4 mm.
- Lésions de mastopathies fibrokystiques non proliférantes.
- Multiples papillomes.
- Limites de résection saine.
- Absence de maladie de Paget du mamelon.
- Absence de foyer d'infiltration.

La surveillance reposait sur un examen clinique tous les 6 mois et qui n'a montré aucune récurrence tumorale sur les cicatrices de mastectomie.

Le recul est de 4 ans.

## **7. Observation n°7 : (année 2010)**

Il s'agit de Mlle N.S., âgée de 45 ans, célibataire, ayant comme antécédent chirurgical, une colectomie subtotale pour polypose colorectale, ne présentant aucun facteur de risque de cancer du sein.

Pour ses antécédents familiaux, la patiente a une tante maternelle suivie pour cancer du côlon, une autre tante maternelle suivie pour cancer de l'endomètre, et une troisième tante suivie pour cancer de l'ovaire.

La patiente a été admise pour prise en charge de mastodynies du sein droit remontant à un an avant son admission.

L'examen sénologique trouve des seins de taille moyenne symétriques, sans signes inflammatoires en regard.

La palpation ne retrouve ni nodule palpables ni écoulement mamelonnaire au niveau des deux seins.

L'examen des aires ganglionnaires était sans particularité.

### **Examens paracliniques :**

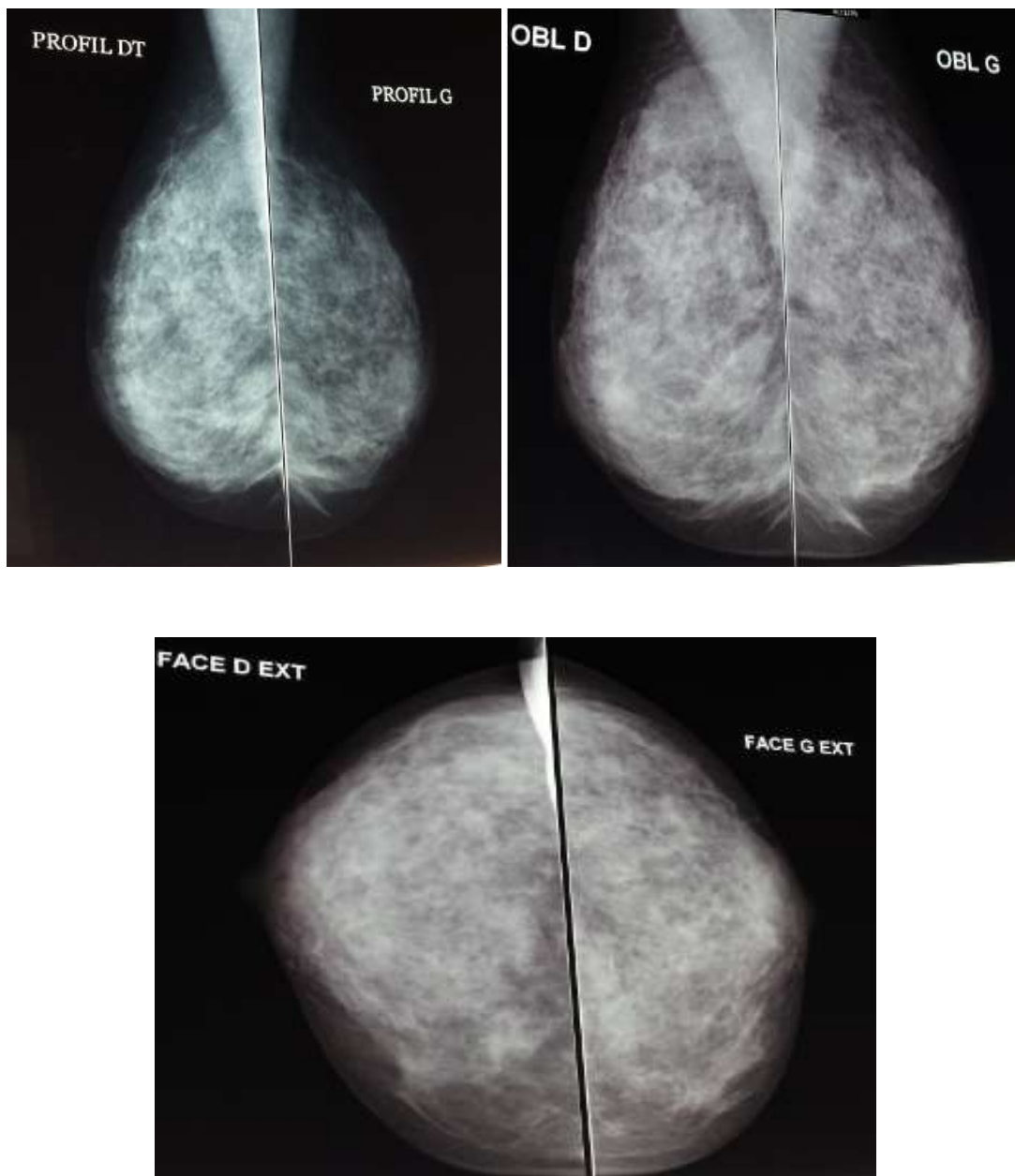
#### **La mammographie :**

- les 2 seins sont de type III.
- présence d'un surcroît de densité à bord externe convexe mélangé à de la graisse siégeant au niveau des quadrants externes du sein droit classé ACR3.
- absence de foyer de microcalcifications suspect.

- respect de la graisse sous cutanée.
- liseré cutané fin et régulier.

L'échographie mammaire :

- le complément échographique objective la présence au niveau des quadrants externes du sein droit d'un foyer mastosique.
- absence d'adénomégalie axillaire.



**Figure 19 :** cliché mammographiques (incidences de face, oblique et profil) montrant un surcroit de densité des quadrants externes du sein droit.

Vu les antécédents de la patiente et les seins de type III, une IRM mammaire a été demandée.

L'IRM mammaire :

- rehaussement sans masse segmentaire du QIE du sein droit mesurant 4 cm de grand axe classé ACR4c.
- rehaussement sans masse focal du QSE du sein droit, ayant un rehaussement hétérogène progressif après injection du produit de contraste, mesurant 9 mm de grand axe, classé ACR4a.
- petite lésion de la JQS du sein droit, superficielle se rehaussant de façon intense et précoce avec Wash-out, ayant un centre graisseux sur les séquences T1 et T2 en faveur d'un ganglion intramammaire, classée ACR2.
- rehaussement diffus asymétrique des 2seins, modéré, progressif et bilatéral classé ACR3.

Décision thérapeutique :

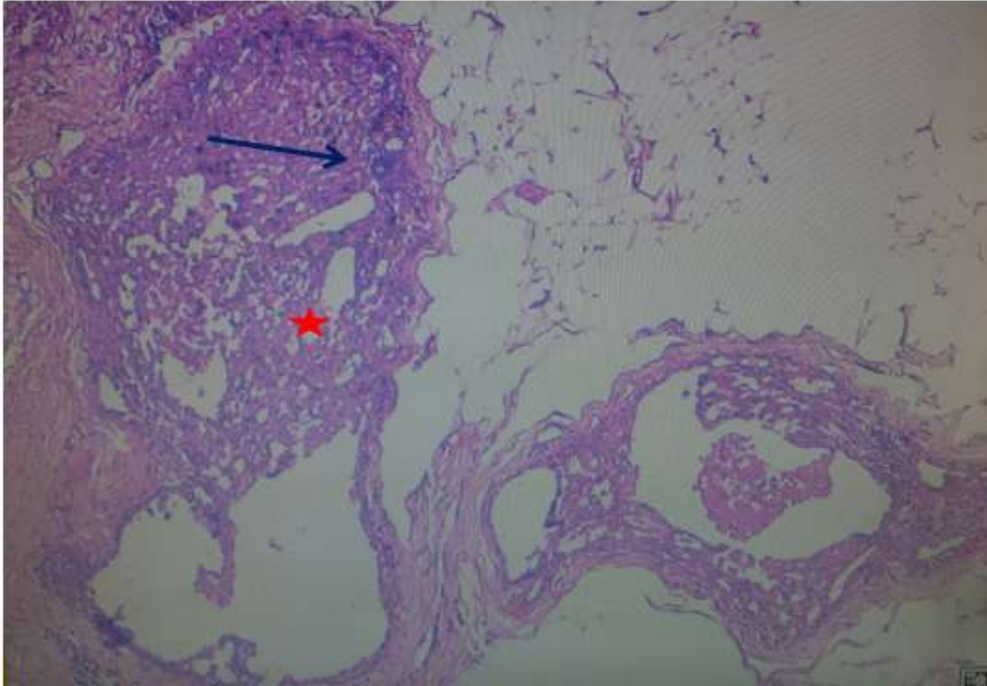
La décision était de réaliser une quadrantectomie inféro externe du sein droit, où siège le rehaussement sans masse segmentaire classé ACR4c.

Le résultat anatomopathologique montre:

- larges foyers de CCIS, au nombre de 3 en inférieur, en externe et à la jonction de ces derniers et dont le plus grand est d'une taille de 2 cm de grand axe d'architecture massive, cribriforme et papillaire de grade intermédiaire associés à des foyers de nécrose.
- le CCIS est situé à plus de 1 cm de la limite supérieur et interne, à 1 mm de la limite inférieur et à 2 mm de la limite externe.

- absence de foyer de carcinome infiltrant ou microinfiltrant.
- absence de maladie de Paget du mamelon.

HES X 10: Aspect histologique d'un carcinome intra-canalaire d'architecture massive (flèche bleue) avec nécrose centrale (étoile rouge)  
(CHU HASSAN II, Fès)



La décision était donc de réaliser une mastectomie droite, vu les antécédents chargés de la patiente, la limite inférieure qui est tumorale et en concertation avec la patiente.

Le résultat anatomopathologique montre :

- lésions d'adénose floride et cytotéatonécrose.
- cicatrice de tumorectomie sans résidu tumoral.

La décision était donc de faire une surveillance annuelle par une mammographie et une IRM mammaire, vu la suspicion de syndrome de Lynch.

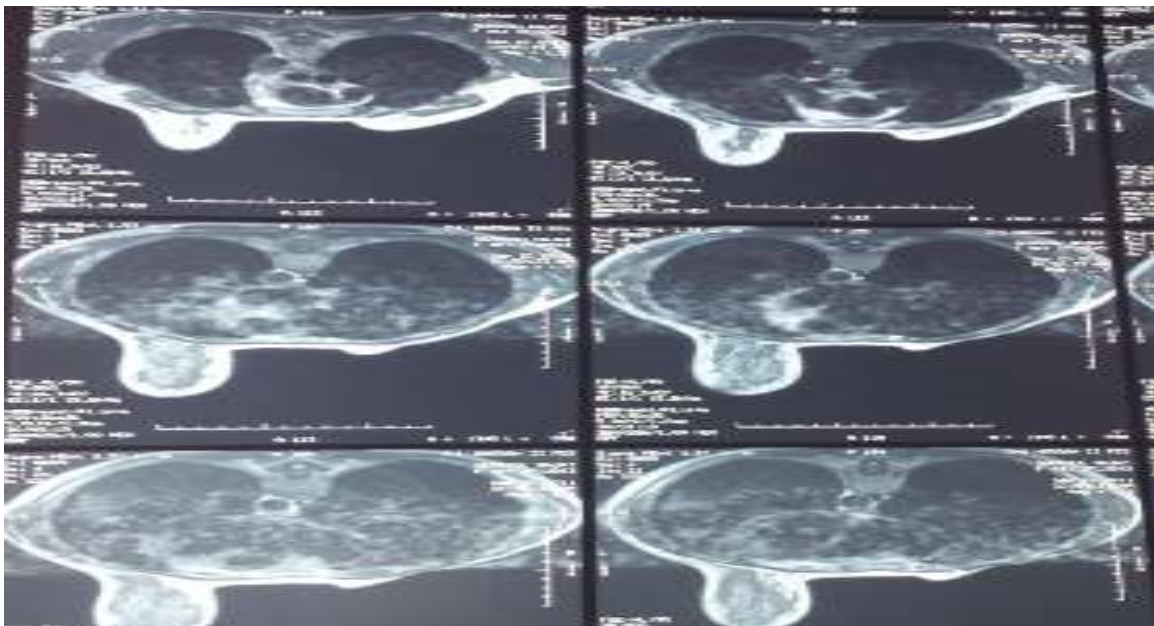
**Suivi :**

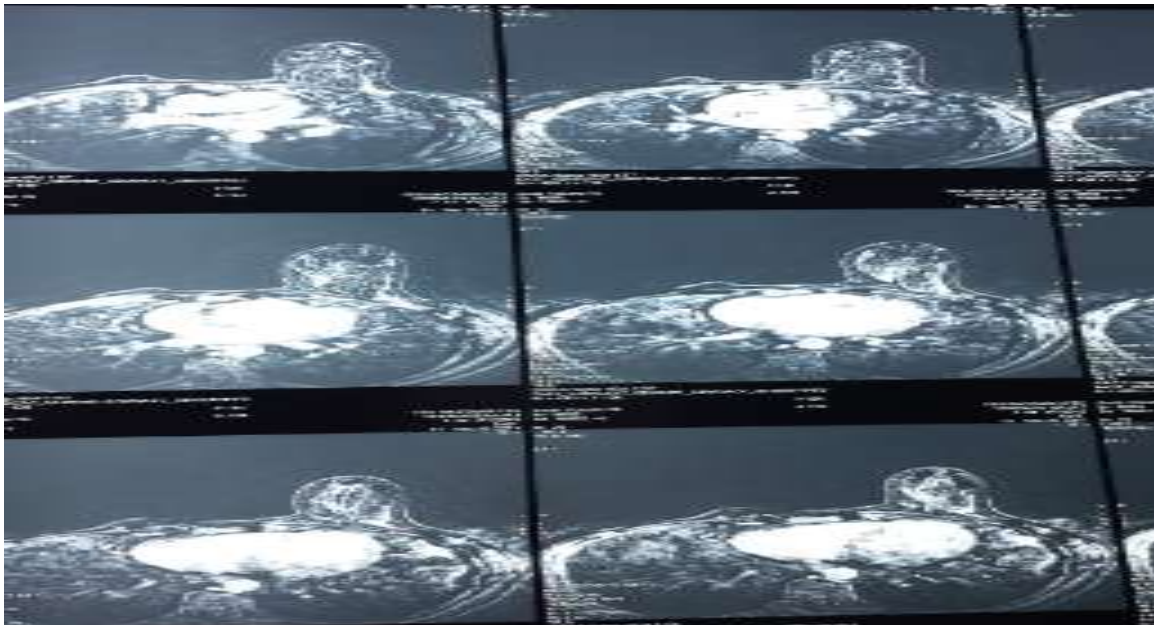
Un an après, l'examen clinique du sein gauche était sans particularités.

L'échomammographie a montré des lésions microkystiques du sein gauche dont quelques-unes sont groupées en amas, classées ACR3.

L'IRM mammaire a montré :

- absence d'anomalies au niveau de la cicatrice de mastectomie.
- aspect stable du rehaussement matriciel de fond modéré et progressif classé ACR2.
- absence d'adénopathies axillaires.





**Figure 20 :** IRM mammaire ( séquence T1 et T2) montrant l'absence de récidence tumorale au niveau de la cicatrice de mastectomie avec présence d'un rehaussement modéré de la matrice.

L'examen clinique, l'échomammographie et l'IRM mammaire de l'année suivante sont revenus en faveur des mêmes résultats.

Un an après, l'IRM mammaire a montré un rehaussement matriciel de fond du sein gauche plus prononcé par rapport à l'ancienne IRM, avec apparition de quelques foci du QIE sans disposition particulière.

L'échomammographie n'a pas été réalisée.

Le même aspect a été rapporté à l'IRM mammaire de l'année suivante avec un examen clinique qui est sans particularité.

La recherche génétique d'HNPCC est en cours, vu la suspicion du syndrome de Lynch.

## **8. Observation n°8 : (année 2012)**

Il s'agit de Mlle B. A., âgée de 45 ans, célibataire, sans antécédents pathologiques notables et sans facteur de risque de cancer du sein.

La patiente a été admise pour prise en charge d'un nodule du sein gauche constaté à l'autopalpation un an avant son admission et augmentant progressivement de volume.

L'examen sénologique trouve des seins de taille moyenne, sans signes inflammatoire en regard.

La palpation trouve au niveau du QSE du sein gauche un nodule de 4 cm, bien limité, indolore et mobile par rapport aux deux plans, classé T3N0Mx.

L'examen des aires ganglionnaires était sans particularité.

### **Examens paracliniques :**

#### **L'échomammographie :**

- Lésion tissulaire de 3.5cm du QSE du sein gauche, polylobée, inhomogène correspondant à la mammographie à un surcroit de densité avec présence de microcalcifications linéaires, parfois poussiéreuses en son sein.
- Cette lésion est classée ACR 4.
- absence d'adénopathie axillaire.

Une biopsie échoguidée de la lésion du quadrant supéro-externe a été réalisée .Le résultat anatomopathologique revenant en faveur de CCIS cribriforme de grade intermédiaire.

Un bilan d'extension a été réalisé revenant sans particularités.

### Décision thérapeutique :

La décision était de faire une tumorectomie.

Le résultat anatomopathologique de la tumorectomie est revenu en faveur de :

- Carcinome canalaire in situ de grade intermédiaire extensif d'architecture cribriforme.
- absence de lésion infiltrante.
- absence de maladie de Paget du mamelon.
- la limite interne est à moins de 1 mm.

La décision était donc de compléter le geste par une mastectomie vu la taille tumorale et la limite interne qui est tumorale.

Le résultat anatomopathologique est revenu en faveur de :

- résidu de carcinome canalaire in situ de grade intermédiaire, d'architecture massive et cribriforme.
- absence de foyers d'infiltration.
- absence de maladie de Paget du mamelon.
- absence d'invasion ou d'engainement péri nerveux.
- la limite de résection externe est inférieure à 1 mm.

La décision était donc une reprise chirurgicale des berges d'exérèses qui a été réalisée.

Le *résultat anatomopathologique* a montré l'absence de foyer résiduel de CCIS.

### Suivi :

Le suivi a été basé sur un examen clinique et une mammographie annuelle.

Mais ceci n'a pas été réalisé, car la patiente est injoignable.

## **9. Observation n°9 : (année 2014)**

Il s'agit de Mme R.L., âgée de 54 ans, mariée et mère de 2 enfants, sans antécédents pathologiques notables, ayant comme facteur de risque de cancer du sein, la prise de contraception hormonale pendant 5 ans.

La patiente a été admise pour prise en charge de galactorragies droites sans mastodynies ni autre signes associées, qui remontent à un an avant son admission.

L'examen sénologique trouve des seins de taille moyenne, symétriques, sans signes inflammatoires en regard.

La palpation objective la présence d'un écoulement mamelonnaire du sein droit, séro-sanglant unipore central, à la pression du mamelon.

Absence de nodules palpables au niveau des deux seins.

L'examen des aires ganglionnaires était sans particularités.

### **Examens paracliniques :**

#### **La mammographie :**

- les seins sont de type II.
- surcroit de densité rétro aréolaire droit.
- absence d'opacité nettement circonscrite.
- absence de foyer microcalcifications suspect.
- respect du tissu graisseux sous cutané.
- liseré cutané fin et régulier.

### L'échographie mammaire :

- l'exploration échographique objective la présence d'une dilatation canalaire rétro aréolaire droit, à contenu finement échogène, sans bourgeon endocanalaire mesurant jusqu'à 6mm.
- absence de lésion tissulaire ou kystique au niveau des différents quadrants des 2 seins.
- absence d'adénopathies axillaires suspectes.

La décision était de reconstrôler après 6 mois :

### La mammographie :

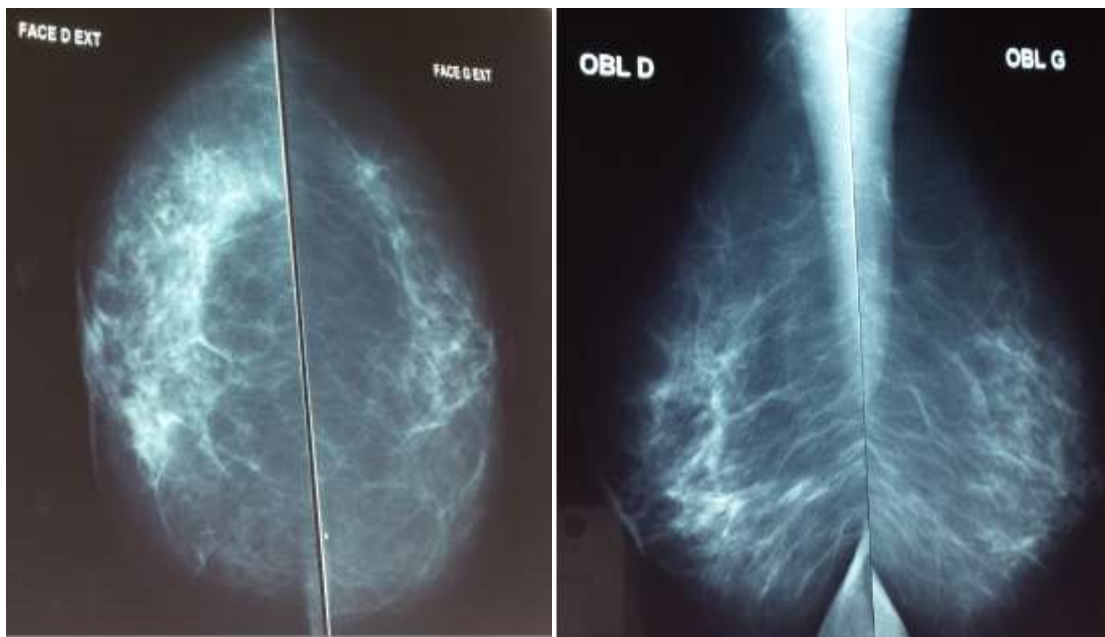
- les deux seins sont de type II.
- surcroit de densité du QSE du sein droit mélangé à de la graisse classé ACR3.
- présence également d'un surcroit de densité au niveau de la JQInf du sein droit, classé ACR3.
- absence d'opacité nettement circonscrite au niveau des différents quadrants des 2 seins.
- absence de foyers de microcalcifications suspectes.
- respect du tissu graisseux sous cutané.
- liseré cutané fin et régulier.

### L'échographie mammaire :

- présence au niveau de la JQInf du sein droit, d'une lésion tissulaire hypoéchogène, homogène, ovalaire, bien limitée, n'atténuant pas les échos en postérieur et mesurant 3.5 mm de diamètre classée ACR3 , avec

présence de microkyste classé ACR3 ; correspondant au surcroit de la JQInf.

- présence au niveau du QIE du sein gauche de 2 ganglions intra mammaires, classés ACR 2.
- présence également au niveau de la JQInt du sein gauche d'une lésion kystique, ovale, bien limitée, sans signe d'atypie, renforçant les échos en postérieur et mesurant 03mm.
- absence d'autres lésions kystiques ou tissulaires au niveau des différents quadrants des 2 seins.
- absence d'adénopathies axillaires.



**Figure 21** : cliché mammographique (incidences de face et oblique) qui montre un surcroit de densité du QSE du sein droit.

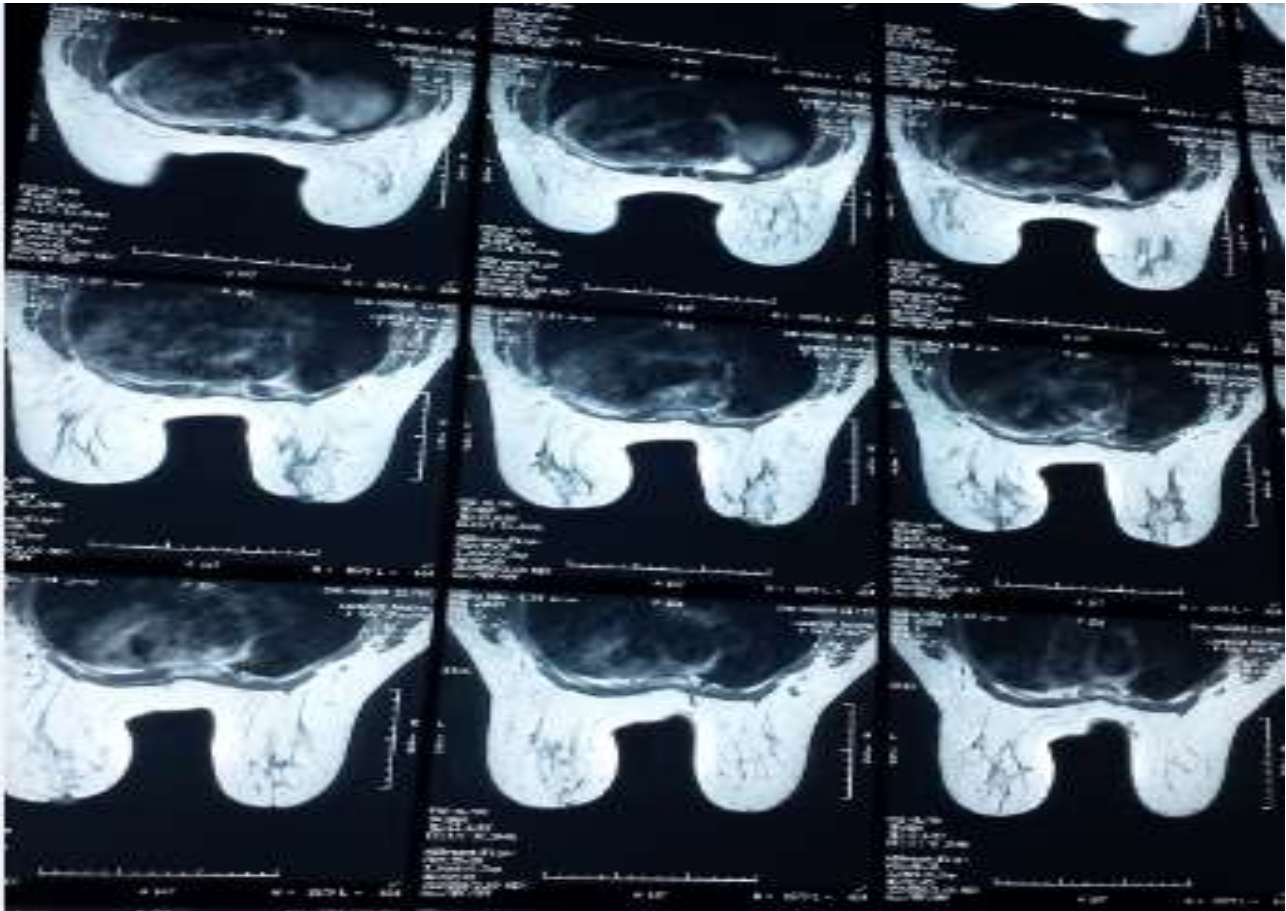
La décision était de compléter le bilan par une IRM galactophorique :

- présence d'un rehaussement sans masse de type galactophorique rétro-aréolaire jonctionnel interne du sein droit, étendu sur environ 33mm de diamètre antéropostérieur.

Il est associé à un contenu spontanément hyperintense en T1 du réseau galactophorique sous-jacent classé ACR4.

Ce rehaussement correspond au surcroît de densité en mammographie.

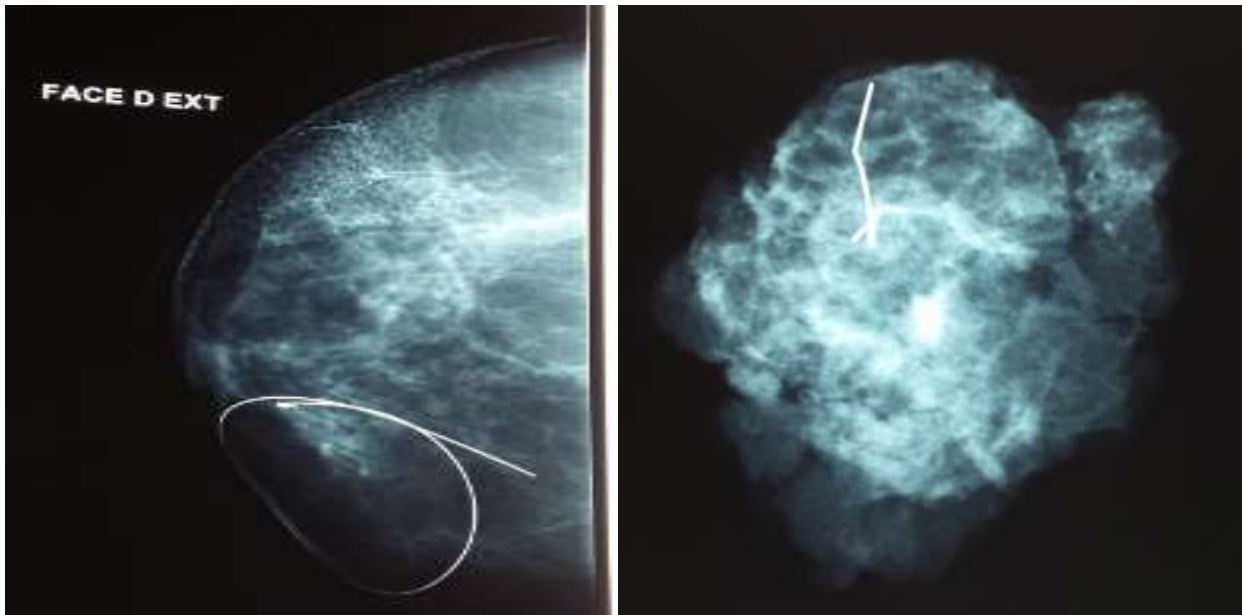
- présence également de petits focus mammaire bilatéraux plus nombreux du côté droit classés ACR3.



**Figure 21** : IRM mammaire (séquence T1) montrant un rehaussement rétro aréolaire jonctionnel interne du sein droit.

*Décision thérapeutique :*

La décision était de faire une pyramidectomie après repérage stéréotaxique de la lésion rétroaréolaire jonctionnel interne du sein droit, correspondant au surcroît de densité à la mammographie.



a) repérage stéréotaxique

b) pièce de tumorectomie

**Figure 22 :** a) repérage stéréotaxique de la lésion infraclinique

b) cliché de la pièce opératoire contenant le harpon

*Résultat anatomopathologique* a montré :

- Un CCIS d'architecture massive et cribriforme de bas grade.
- Pas de foyers d'invasion ou de micro invasion.
- Les limites de résection sont saines.

**Suivi :**

La décision du RCP est de démarrer une radiothérapie.

La patiente a reçu 42 Gy à raison de 2.8 Gy par séance pendant 15 séances, avec un boost sur le lit tumoral de 2.8 Gy par séance pendant 4 séance.

# RESULTATS

A partir de l'analyse des observations des patientes suivies au service de gynéco-obstétrique du CHU de Fès entre 2009 et 2014, nous avons inclus 9 cas de CCIS pur après avoir exclus les CCIS avec microinvasion.

## **I. Données épidémiologiques :**

### **a. Age de découverte :**

Le nombre de consultation pour une lésion mammaire est en augmentation en raison de la disponibilité des moyens de dépistage.

L'âge de nos patientes variait entre 39 et 60 ans avec un pic de fréquence à 47 ans.

### **b. Situation social :**

- sept de nos patientes sont mariées, les deux autres sont célibataires.
- Toutes les patientes sont des femmes au foyer.

### **c. Origine :**

Notre service admet les patientes de Fes, mais également des villes de la région.

Sept de nos patientes sont originaires de Fes, une patiente provient de Taza et une autre d'Imouzer.

## II. Antécédent et facteurs de risque :

### 1. La vie génitale

#### a. Ménarche :

Aucune de nos patientes n'a eu une ménarche précoce ou tardive.

L'âge moyen de survenue de ménarche était de 13ans.

#### b. Activité génitale :

Trois de nos patientes étaient ménopausée lors du diagnostique.

Les six autres patientes sont toujours en période d'activité génitale.

#### c. Gestation et parité :

Deux de nos patientes sont nullipares.

Deux patientes sont paucipares.

Cinq patientes étaient multipares.

L'âge moyen de la première grossesse était de 28 ans avec des extrêmes de 22 ans et 34 ans.

#### d. Allaitement :

L'allaitement maternel a été rapporté chez 7 patientes, de durée non précise.

#### e. Contraception :

Trois de nos patientes étaient sous contraception hormonale, de type non précisé et d'une durée moyenne de 7 ans.

## **2. Antécédent de pathologie mammaire**

Aucune de nos patientes ne rapporte un antécédent personnel de pathologie mammaire.

Par ailleurs, deux de nos patientes avaient un antécédent de cancer du sein dans la famille (chez la sœur).

Les facteurs de risque de cancer du sein les plus retrouvés sont :

La prise de contraception hormonale chez 3 patientes.

Les antécédents familiaux de cancer du sein chez 2 patientes.

La nulliparité chez 2 patientes.

## **III. données cliniques :**

### **1. motif de consultation :**

- aucune patiente n'est venue par le biais du dépistage.
- La palpation d'un nodule ou d'une tuméfaction était le 1er motif induisant une consultation chez nos patientes soit 7 cas.
- La présence d'un écoulement mammelonnaire isolé était le motif de consultation chez une patiente, chez une autre il était associé à un nodule du sein.
- Les mastodynies ont été rapporté chez une seule patiente.
- les modifications cutanées ou l'augmentation de la taille du sein n'ont été rapporté chez aucune de nos patientes.

## 2. l'examen clinique :

### a. inspection :

Toutes les patientes avaient des seins symétriques, sans signes inflammatoires en regard.

Aucune modification de la plaque aréolo-mamelonnaire ni des lésions eczématiforme n'ont été observés chez nos patientes.

### b. palpation :

L'examen clinique était anormal chez sept patientes, normal chez les deux autres (celle qui avait les mastodynies et celle qui avait les galactorragies isolées).

#### → taille de la tumeur :

La taille des nodules cliniquement palpables variaient entre 1cm et 8cm avec une moyenne de 3,5 cm.

Chez 2 de nos patientes, la taille tumorale ne dépassait pas 3cm.

Chez 5 patientes, la tumeur mesurait plus de 3 cm.

#### → Classification TNM :

Après l'examen clinique, sénologique et des aires ganglionnaires, la classification TNM était comme suit :

- 3 patientes avaient des lésions classées T3N0Mx.
- 3 patientes avaient des lésions classées T2N0Mx.
- une seule patiente avait une lésion classée T1dN0Mx.

→ siège de la tumeur :

Pour les nodules palpables, la lésion a été retrouvée chez quatre patientes au niveau du sein gauche et chez trois patientes au niveau du sein droit avec prédominance au niveau du QSE.

→ Caractéristiques de la tumeur :

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

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

Ce tableau résume les caractéristiques cliniques des tumeurs palpées :

Caractéristique de la masse palpable	Fréquence
Contours Réguliers	6 cas
Irréguliers	1 cas
Limites Bien limitée	3 cas
Mal limitée	4 cas
Douleur Présente	0 cas
Absente	7 cas
Consistance Ferme	7 cas
Molle	0 cas
Fixité Mobile par rapport aux deux plans	7 cas
Fixe par rapport aux deux plans	0 cas

**Tableau 2:** caractéristiques cliniques des tumeurs palpées.

→ Écoulement mammelonnaire :

L'écoulement mammelonnaire a été retrouvé chez deux patientes. Il s'agit d'un écoulement unipore observé à la pression du mamelon, qui est hématique pour l'une et séro-sanglant pour l'autre.

→ Atteinte ganglionnaire :

Toutes les patientes avaient les aires ganglionnaires libres notamment l'aire axillaire.

#### **IV. données du bilan radiologiques :**

Toutes nos patientes ont bénéficié d'un examen sénologique conventionnel et d'une échomammographie.

L'IRM mammaire a été réalisée chez deux patientes.

La galactographie n'a été réalisé chez aucunes de nos patientes.

→ Données de la mammographie :

Une opacité a été retrouvée chez 5 patientes, les contours étaient irréguliers chez 4 patientes et réguliers chez la cinquième patiente.

Cette opacité était isolée chez une seule patiente, et associée à des microcalcifications chez 4 patientes.

La mammographie a objectivé des microcalcifications isolées chez 2 patientes, ces microcalcifications sont le plus souvent polymorphes, punctiformes, poussiéreuses et ont un trajet linéaires suivant un canal galactophorique.

La mammographie a également objectivé un surcroit de densité mélangé à la graisse chez 2 patientes, ces dernières ont bénéficié d'une IRM mammaire pour mieux étudier la lésion.

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

Le type d'anomalie	Nombre de patientes
Opacité	5 patientes
- A contours réguliers	1 patiente
- A contours irréguliers	4 patientes
-Isolée	1 patiente
-Associée à des microcalcifications	4 patientes
Microcalcifications	
- isolées	2 patientes
Surcroit de densité	2 patientes

→ Données de l'échographie mammaire :

L'échographie mammaire a montré des lésions tissulaire hypoéchogène.

Les caractéristiques des lésions variaient d'une patiente à une autre :

Elles étaient mal limitées chez 3 patientes, inhomogènes chez 2 patientes et homogènes chez 3 autres patientes.

→ Données de l'IRM mammaire :

L'IRM mammaire a été réalisée chez deux patientes qui avaient un surcroît de densité à l'échomammographie, et l'IRM a montré un rehaussement sans masse segmentaire au siège de la lésion.

→ Classification ACR :

Mis à part les deux patientes dont l'échomammographie a montré le surcroît de densité qui était classé ACR 3, toutes les autres patientes avaient des lésions classées ACR5.

## **V. bilan d'extension et bilan pré thérapeutique :**

La radiographie standard couplée à une échographie hépatique ont été réalisés chez 7 patientes, et n'ont détecté aucune localisation secondaire.

Les 2 autres patientes n'ont pas bénéficié de bilan d'extension vu que la lésion était classée ACR3 sur l'échomammographie.

## **VI. données histologiques :**

### **1. Cytologie :**

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

Cependant, elle a été réalisée ailleurs chez une seule patiente et a montré des cellules carcinomateuses faisant évoquer un carcinome canalaire.

## **2. Prélèvements histologiques :**

L'étude histologique a été obtenue par la microbiopsie au Trucut qui a été réalisée chez 7 patientes ayant la lésion palpable.

Chez les deux autres, la lésion n'était pas palpable.

## **VII. prise en charge :**

### **1. Le repérage :**

- Un repérage stéréotaxique a été réalisé chez trois patientes pour des microcalcifications objectivé sur l'échomammographie avec un examen clinique normal.
- Un repérage échographique a été réalisé chez une seule patiente, dont des lésions étaient retrouvées sur l'échomammographie mais n'étaient pas palpable.
- Deux autres patientes ont bénéficié aussi bien d'un repérage échographique que stéréotaxique.

### **2. Traitement chirurgical :**

Cinq de nos patientes ont bénéficié d'abord d'une tumorectomie puis d'une mastectomie.

Une de ces patientes a bénéficié d'une mastectomie controlatérale pour une tumeur phyllode.

Une seule patiente a bénéficié d'emblée d'une mastectomie, à cause de la petite taille de ses seins avec un diagnostique au préalable de CCIS.

Une patiente a bénéficié uniquement de tumorectomie puis a préféré suivre à rabat.

Une patiente a bénéficié d'une quadrantectomie, car sur l'IRM mammaire, elle avait un rehaussement segmentaire du quadrant.

Une autre patiente a bénéficié de la pyramidectomie vu que sur l'IRM mammaire, elle avait un rehaussement jonctionnel.

Concernant l'exploration du creux axillaire, aucune de nos patientes n'a bénéficié d'exploration axillaire, en particulier pas de ganglion sentinelle.

En résumé, 6 patientes ont bénéficié d'une mastectomie, et 3 patientes ont bénéficié d'un traitement conservateur.

### **3. complication post opératoire :**

Toutes les patientes n'ont pas présenté de complications post opératoire.

### **4. Histologie finale :**

L'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire a mis en évidence un CCIS pur, sans micro infiltration ni invasion.

Chez quatre de nos patientes, le CCIS était de haut grade avec du comédocarcinome.

Chez trois patientes, c'était un CCIS d'architecture cribriforme et de grade intermédiaire.

Chez deux patientes, c'était un CCIS de bas grade d'architecture massive et papillaire.

La présence d'une maladie de Paget n'a été notée chez aucune patiente.

## **5. Traitements adjuvants**

La radiothérapie a été indiquée chez une seule patiente après un traitement conservateur (observation n°9).

## **6. Surveillance**

La surveillance est basée sur un examen clinique et une écho- mammographie annuelle en fonction de chaque patiente.

La surveillance chez une seule patiente, suivie pour syndrome de Lynch, était basée aussi sur l'IRM mammaire annuelle.

# DISCUSSION

A travers ces observations présentées ; nous discuterons les caractéristiques diagnostiques et thérapeutiques du CCIS. Nous signalons que nous n'avons trouvé aucun travail fait et publié à l'échelle national sur le CCIS.

## **I. 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.(6,7, 8, 9)

### **A. Incidence :**

L'incidence du cancer du sein augmente de façon importante et constante depuis 25 ans .Elle correspond au taux d'apparition annuel de nouveaux cancers du sein. Au Maroc, elle est d'environ 60 à 90 cas par 100 000 femmes. Ce taux est à peu près le même dans tous les pays occidentaux. 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. (10)

L'incidence du cancer mammaire a certes augmenté de 10 à 15 % depuis 25 ans. Néanmoins, l'étude des courbes de mortalité montre que si celle-ci augmente pour l'ensemble des femmes de 35 à 74 ans, au contraire une baisse de la mortalité pour les femmes de 35 à 49 ans depuis 1981 est remarquée. Deux explications en découlent. La première est le diagnostic qui est devenu de plus en plus précoce grâce au dépistage et à la sensibilisation de la population, ainsi qu'à l'évolution des thérapeutiques anticancéreuses. La deuxième est l'augmentation dans la classe

d'âge 64 à 74 ans par l'allongement de la moyenne de vie et l'accroissement de cette tranche d'âge. Ces deux constatations sont mises en avant par les partisans du dépistage avant 50 ans et après 65 ans.(10)

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

Une étude sur 23810 cas de CCIS aux Etats-Unis a montré une augmentation de l'incidence de 2,4 cas pour 100000 en 1981; à 27,7 pour 100000 en 2001.(11)

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. (12)

Au Maroc, on n'a pas de chiffres officiels concernant l'incidence de CCIS.

## **B. Facteurs de risque :**

Si l'on considère que le CCIS est un précurseur potentiel de maladie infiltrante du sein, on peut être amené à penser que les facteurs de risque sont les même pour les deux types de cancers. Cependant, les essais sont moins nombreux et les populations étudiées sont petites concernant l'analyse des facteurs de risque de CCIS :

### **a. L'âge :**

L'âge est considéré comme étant l'un des plus importants des facteurs de risque de cancer du sein.

L'incidence des cancers mammaires augmente fortement de 35 à 50 ans et le pic d'incidence maximale se situe à 60 ans. Le risque estimé de développer un

cancer du sein est de 2,3 % entre 40 et 49 ans, de 7,1 % entre 50 et 74 ans et de 3 % à partir de 75 ans. (13)

**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 (14).

- 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.(15, 16)

**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, et en cas de mutation des gènes BRCA1 ou 2, ce risque atteint 80% pour les femmes à l'âge de 70 ans. (15,16)

-

#### **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. (17)

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 canauxaires in situ de bas grade.

On peut schématiquement diviser l'HCA en deux catégories : (18)

- 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. l'allaitement :**

L'allaitement semble avoir un effet protecteur contre la survenue du cancer du sein (15,16).

#### f. les facteurs nutritionnels :

- Les facteurs nutritionnels tels qu'une consommation excessive d'alcool et de graisses animales entraînent un risque plus élevé de cancer du sein (15, 16).
- 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.

## II. Physiopathologie :

### A. Mécanisme de l'oncogenèse :

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. (19-20)

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. (21)

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. (22)

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 présente dès la conception : mutations constitutionnelle, 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. (22)

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. (23)

→ *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 (24) comme des lésions proliférantes canalaire ou lobulaire évoquant un carcinome in situ de bas grade mais qui n'ont pas tous les critères architecturaux et cytologiques (25) : hyperplasie atypique canalaire ou lobulaire.

Ce sont essentiellement ces deux types de lésions qui ont été étudiées en épidémiologie. Il existe toutefois d'autres lésions non carcinomateuses en pathologie mammaire qui sont qualifiés d'atypies, 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) (26). 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 intraépithéliale, classification validée par la parution du fascicule de l'OMS en 2003(27).

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.

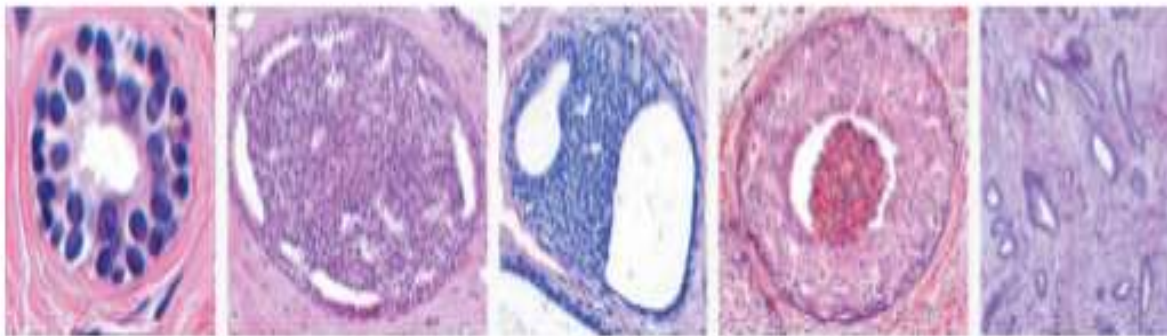
Le modèle classique de progression tumorale du cancer du sein est représenté par une transformation linéaire en plusieurs étapes correspondant à des séquences lésionnelles identifiées additionnelles : des altérations moléculaires de l'épithélium normal donnent naissance à la lésion d'HCA, la première étape précancéreuse, sur laquelle des altérations moléculaires successives vont donner naissance au CCIS, puis au carcinome invasif et métaplasique (28) avec un délai estimé de 14 à 18 ans entre HCA et CCIS, et de 10 ans entre CCIS et carcinome invasif (29).

## **B. 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 (30, 31):

- Premièrement, le modèle classique linéaire où la progression se fait par étapes successives suite à une accumulation d'anomalies génétiques, commençant par l'hyperplasie canalaire bénigne, puis passant par l'hyperplasie canalaire atypique, le CCIS de bas grade puis de grade intermédiaire puis de haut grade avant de se transformer en cancer invasif.



**Figure 24 : (32) 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(32,33).



**Figure 25** : (32) illustration montrant :

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

### **III. Anatomopathologie :**

#### **A. Définition :**

Le CCIS est caractérisé par une prolifération anormale de cellules épithéliales qui ne dépassent pas la membrane basale du système ductulo-glandulaire, avec une prédilection pour les unités terminales du système ductulo-glandulaire. Il existe différents sous-types architecturaux qui ont peu d'indication pronostique par eux-mêmes. Il n'existe pas de classification consensuelle internationale, mais différentes classifications ont été proposées ces dernières années, principalement à partir de critères anatomopathologiques afin d'appréhender au mieux le pronostic, c'est-à-dire reconnaître les patients les plus à risque de développer une récurrence locale ou une progression en carcinome invasif et donc adapter au mieux le traitement.

#### **B. Classification morphologique du CCIS :**

La classification morphologique des CCIS est actuellement principalement basée sur le grade nucléaire et la présence de nécrose, éléments intervenant dans le pronostic de ces lésions (34).

Autrefois, la classification était basée uniquement sur le type architectural, qui a perdu de son importance du fait de l'hétérogénéité architecturale des lésions et de la moins bonne reproductibilité inter observateurs de cette classification. La conférence de consensus de Philadelphie 1997 (35) a précisé les caractères histologiques importants à préciser pour classer un CCIS :

Grade nucléaire

Nécrose tumorale

Polarisation cellulaire

Type architectural

Depuis le système proposé par Lagios en 1989, plusieurs méthodes de grading ont été publiées (36, 37). Dans ces différents systèmes, ce sont les atypies nucléaires et la nécrose tumorale qui sont les facteurs les plus importants à considérer (36, 38, 39, 40, 41).

## 1. Le grade nucléaire

Pour le grade nucléaire, des critères d'appréciation de la conférence de consensus(42) sont :

**Noyaux de bas grade** : noyaux d'apparence monotone dont la taille est de 1.5 à 2 fois la taille des globules rouges ou des noyaux des cellules galactophoriques normales. Ces noyaux ont une chromatine fine, rarement des nucléoles ou des mitoses. Les noyaux de même taille mais pléomorphes ne peuvent être classés en bas grade.

**Noyaux de haut grade** : noyaux pléomorphes dont la taille est supérieure à 2.5 fois la taille des globules rouges ou des noyaux des cellules galactophoriques normales. Ces noyaux ont une chromatine hétérogène, des nucléoles proéminents et multiples, des mitoses.

**Noyaux de grade intermédiaire** : ceux que l'on ne peut classer dans les précédentes catégories.

Selon les anatomopathologues de l'institut de Bergonié de Bordeaux, dans la pratique quotidienne, la comparaison des noyaux des cellules carcinomateuses aux hématies pousse à surestimer la taille de ces noyaux et donc ils préfèrent les comparer à la taille des noyaux des cellules épithéliales normales.

Selon la conférence de consensus de Philadelphie, le grade d'un CCIS doit correspondre au grade nucléaire le plus élevé retrouvé sur un prélèvement histologique, et ceci même s'il n'existe qu'un noyau de haut grade dans un CCIS par ailleurs de bas grade nucléaire. C'est pourquoi nous préférons grader le CCIS en fonction du grade nucléaire majoritaire en signalant la présence de noyaux de haut grade quand le grade nucléaire est hétérogène.

Les CCIS de haut grade nucléaire représentent 45% des CCIS diagnostiqués actuellement, contre 35% pour les CCIS de grade nucléaire intermédiaire et 10% pour les CCIS de bas grade (43).

Dans une étude rétrospective menée au CHR d'Orléans entre juin 2009 et juin 2010 incluant 46 patientes, le résultat anatomopathologique était le suivant : 22 patientes avaient un CCIS de haut grade, 13 patientes avaient un CCIS de grade intermédiaire et 11 patientes avaient un CCIS de bas grade (44).

Dans notre étude, le CCIS de haut grade a été retrouvé chez 4/9 patientes, le grade intermédiaire a été retrouvé chez 3/9 patientes, et le bas grade chez 2/9 patientes

## **2. La Nécrose tumorale :**

En présence d'un CCIS, la pathologiste doit préciser s'il y a de la nécrose ou non. La nécrose est définie par la présence de débris cellulaires et nucléaires sous la forme d'une substance grumeleuse comportant des débris pycnotiques, elle est classée par la conférence de consensus (35) en :

**Comédonécrose** : Toute zone de nécrose centrale, linéaire en section longitudinale, au sein d'un canal



CCIS avec comédonécrose( 35')

**Nécrose ponctuée** : Toute zone de nécrose non linéaire en section longitudinale.

La nécrose peut être difficile à différencier de produits de sécrétion, en particulier de type apocrine.

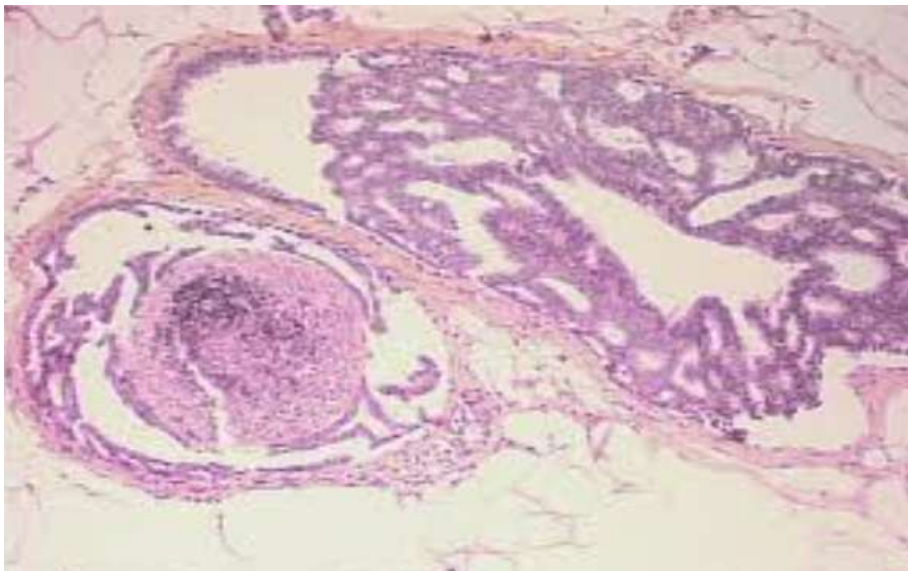
Parfois en routine il est difficile de faire la part entre nécrose tumorale et «sécrose » correspondant à du matériel éosinophile et grumeleux pouvant être plus ou moins calcifié. Ce type de sécrétion est retrouvé dans des lésions bénignes : métaplasie ou hyperplasie apocrine, des lésions atypiques : métaplasie cylindrique atypique, ou malignes, en particulier le CCIS de type apocrine.

Dans notre étude, la nécrose ponctuée a été retrouvée chez une seule patiente.

### **3. Le type architectural :**

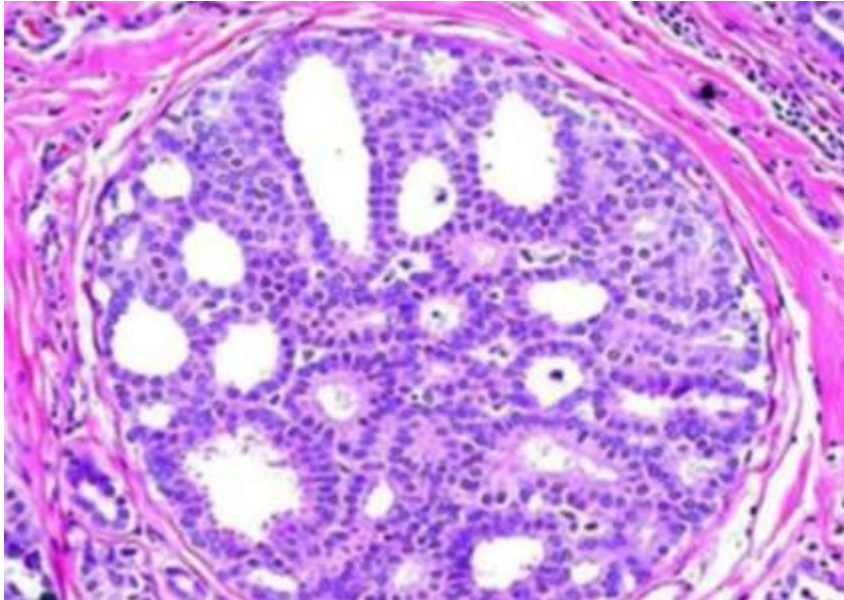
**CCIS de type comédocarcinome** : il s'agit en général de lésions de grande taille. La lumière des canaux et des lobules colonisés par ce type de CCIS est comblée par une abondante nécrose centrale chargée de débris nucléaires. Des

calcifications amorphes, pulvérulentes, de grande taille se développent à partir de cette nécrose. Ce sont les mêmes calcifications caractéristiques dites linéaires et branchées ou grossières et granuleuses qui sont visualisées sur la mammographie. Des cellules carcinomateuses plus ou moins cohésives ou formant une bordure massive peu épaisse entourent la nécrose centrale. Ces cellules sont de grande taille et ont des noyaux par définition de haut grade, volumineux, irréguliers en taille et en forme, nucléolés. La paroi des canaux présente fréquemment des remaniements fibreux et inflammatoires marqués leur donnant des contours irréguliers posant parfois le problème d'une microinfiltration.



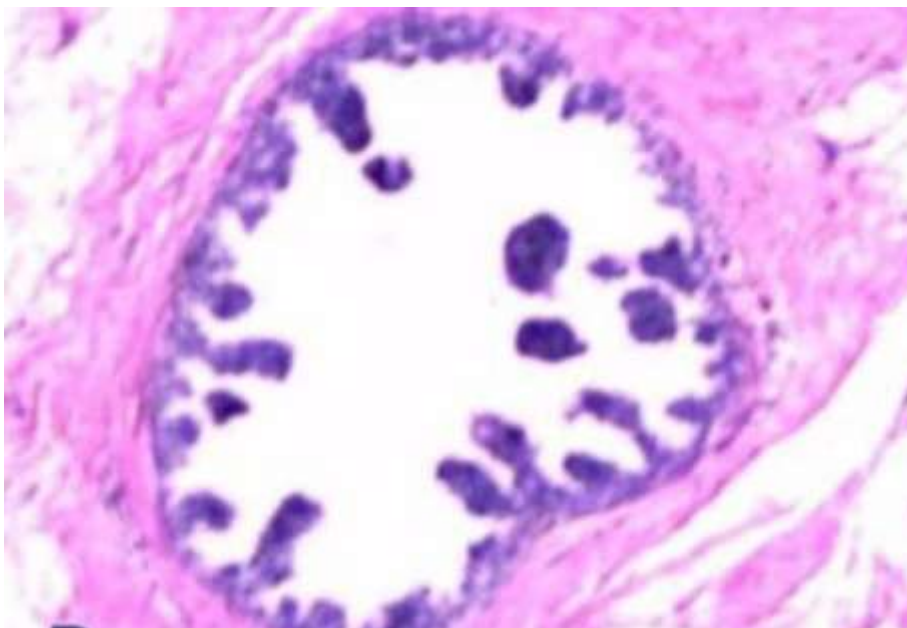
*CCIS de type comédocarcinome( 35')*

**CCIS de type cribriforme** : les canaux et les lobules sont comblés par une prolifération cellulaire criblée de lumières secondaires dont les contours sont découpés à l'emporte-pièce et autour desquelles les cellules carcinomateuses se polarisent.



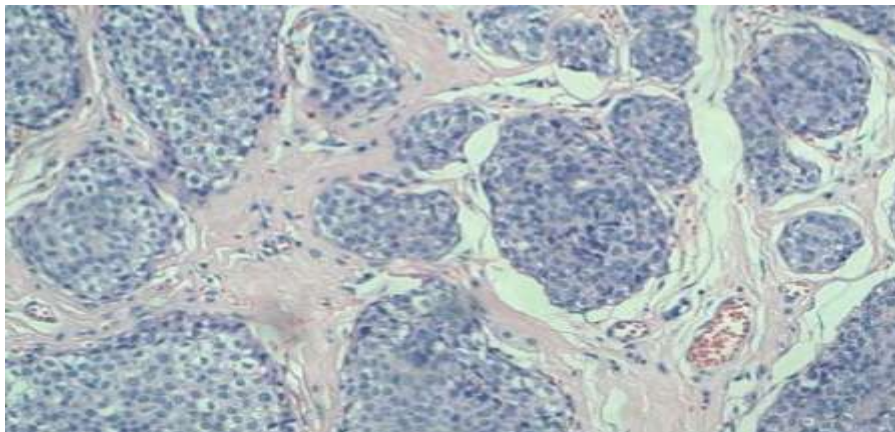
CCIS de type cribriforme (35')

**CCIS de type micropapillaire** : les cellules carcinomateuses s'organisent en structures digitiformes, sans axe conjonctivo-vasculaire central, se projetant dans la lumière des canaux colonisés. Les micropapilles ont des bases étroites et des sommets renflés, leurs extrémités peuvent flotter librement ou se rejoindre pour former des structures en ponts. Les cellules ont une polarité plus ou moins nette par rapport à l'axe des papilles.



CCIS de type micropapillaire (35')

**CCIS de type massif** : les cellules s'organisent en plages massives et cohésives comblant et distendant les structures mammaires. Les cellules ont des limites cytoplasmiques nettes. Un problème de diagnostic différentiel avec le CLIS peut se poser quand les cellules sont de petite taille avec des noyaux de bas grade. C'est le caractère cohésif de la prolifération, la présence de quelques lumières secondaires autour desquelles les cellules s'arrangent de façon radiaire qui permettent de porter un diagnostic de CCIS plutôt que celui de CLIS. Un marquage membranaire positif avec l'anticorps anti - E-cadhérine confirme le type canalaire de la prolifération carcinomateuse. Cet immunomarquage est négatif en cas de prolifération de type lobulaire.



*CCIS de type massif (35')*

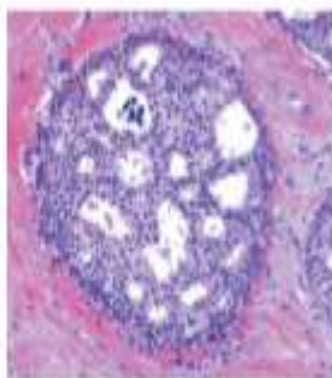
**CCIS de type crampon** : ce type histologique, a été initialement décrit par Azzopardi (45). Cet auteur a employé ce terme descriptif pour signaler la présence de cellules néoplasiques limitées à la périphérie des canaux et des lobules atteints et se développant sur une ou plusieurs couches. Il a décrit 2 types de CCIS de type Crampon :

- la variante pléomorphe, où les cellules tumorales présentent des atypies nucléaires de haut grade et qui est souvent en continuité avec du CCIS comédo plus typique.

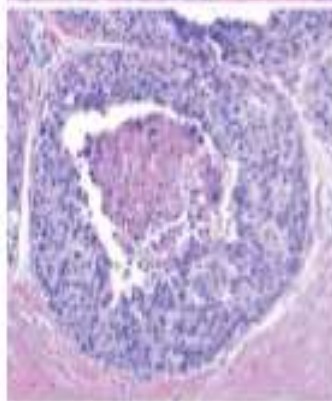
- la variante monomorphe, reclassée actuellement dans la métaplasie cylindrique atypique.

On distingue d'autres types moins fréquents de CCIS qui sont : le CCIS de type apocrine, de type papillaire intrakystique, le CCIS à cellules claires, le CCIS à cellules en bague à chaton, le CCIS endocrine, le CCIS de type kystique hypersécrétant.

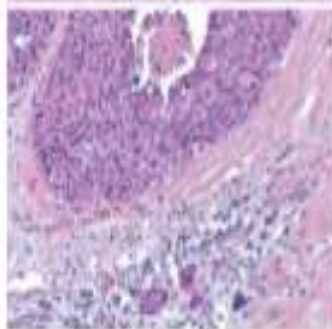
Des microcalcifications lamellaires et compactes sont plus souvent associées aux types cribriforme, micropapillaire et crampon. Elles résulteraient d'une concrétion des sécrétions intraluminales. Elles se présentent à la mammographie sous la forme de multiples groupements de microcalcifications fines (46).



CCIS cribriforme de bas grade.



CCIS de haut grade de type comédo avec nécrose centrale et calcifications.



CCIS de haut grade avec nécrose centrale et foyer de microinvasion.

**Figure 26:**lames de CCIS au microscope (Hematoxyline et éosine,X100) (47)

Dans une étude rétrospective et multicentrique (centre hospitalier universitaire, institut privé de cancérologie de Grenoble, centre hospitalier de Thonon-les-Bains) faite en 2006 et incluant 108 patientes ayant un CCIS, le sous type histologique le plus retrouvé est le cribriforme, suivi du micropapillaire, puis le sous type comédocarcinome. (48)

Dans notre étude, le tableau suivant résume le résultat anatomopathologique retrouvé chez nos patientes :

Le sous type architecturale	Nombre de patientes dans notre étude
Cribriforme	
Pur	2 patientes
Mixte	4 patientes
Comédorcinome	
Pur	2 patientes
Papillaire	
Pur	2 patientes
Massive	
Mixte	5 patientes

#### **Mode de propagation du CCIS :**

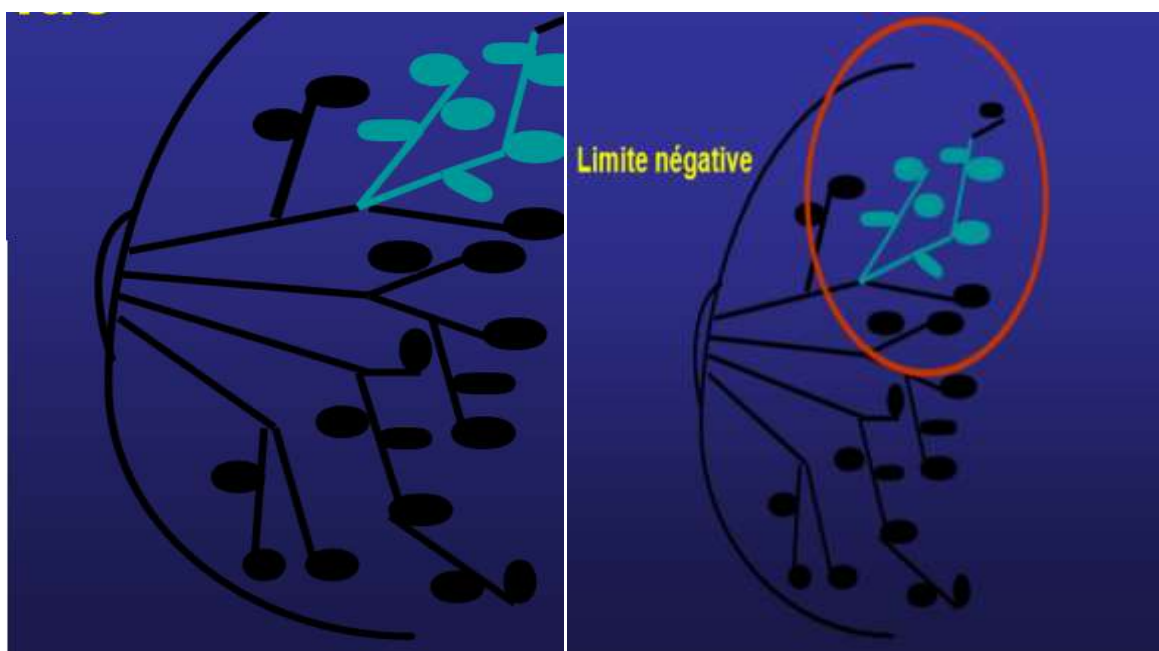
Il est nécessaire de rappeler que la propagation du CCIS se fait en suivant les canaux galactophoriques, cette propagation peut être continue ou discontinue.

En cas de propagation discontinue, et après tumorectomie, on pourrait avoir des limites d'exérèse qui sont saines, mais on a toujours des foyers de CCIS

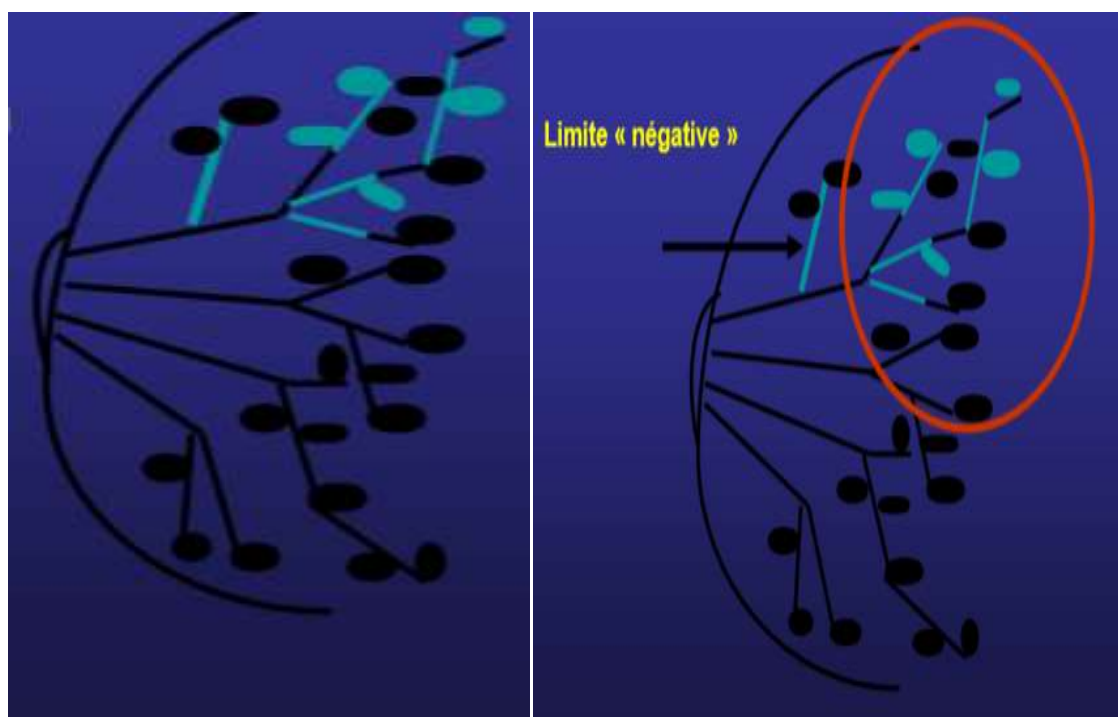
dispersés dans le parenchyme mammaire d'où l'intérêt d'une bonne interprétation mammographique avec des clichés d'agrandissements pour choisir la technique chirurgicale convenable.

Dans une étude faite par Lagios et col. (49)à propos d'une série de 53 mastectomies, sur les 24 cas qui avaient un CCIS de taille supérieure à 25 mm (moyenne 63 mm), 11 avaient des foyers d'invasion occulte et 6 une atteinte du mamelon. Parmi les 29 cas de CCIS de taille inférieure à 25mm (moyenne 10 mm), ils ne retrouvent pas de foyers d'invasion occulte et dans 2 cas seulement, le mamelon était atteint.

CCIS avec propagation continue :



CCIS avec propagation discontinue :



**Figure 27** : (48') schéma montrant les deux types de propagation du CCIS, continue et discontinue, et l'éventualité d'avoir les limites saines dans les deux types de propagation après tumorectomie.

## IV. biologie moléculaire :

→ Les marqueurs biologiques dans les carcinomes canalaire in situ :

### A. Les récepteurs stéroïdiens :

#### ■ récepteurs aux estrogènes :(50)

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 (51,52).

#### ■ 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% (53, 54). Comme pour les RO, les patientes avec un CCIS de haut grade sont moins susceptibles d'avoir des RP positifs (51,52,55). Une étude a révélé que l'expression RP était plus fréquente dans les CCIS cribriforme(56).

#### ■ 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% (53).

Ces récepteurs aux androgènes n'ont pas d'impact sur la décision thérapeutique. (52)

## **B. 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% (53, 57). Certaines études ont révélé une forte activité proliférante dans les CCIS de type comédocarcinome et dans les lésions de CCIS de haut grade (57, 58).

## **C. Les récepteurs humains de facteur de croissance épidermique :**

### **■ 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 le CCIS n'a pas été élucidée. Le taux moyen de positivité de HER2 dans les CCIS est de 40.1% (53, 54, 57, 59). La surexpression HER2 est plus fréquente dans le sous type comédocarcinome que dans les autres sous types de CCIS (60). Une étude a montré que la surexpression de HER2 doit être significativement corrélée avec l'activité proliférative (58) ; la majorité des études ont montré que la surexpression de HER2 peut être positivement et significativement corrélée avec le haut grade nucléaire. (52)

## ■ HER1, HER3, HER4 :

Peu de recherches ont été menées pour étudier d'une part les taux d'expression de HER1, HER3 et HER4 dans les CCIS, et d'autre, 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% (61). Aucune corrélation significative n'a été observée entre l'expression de ces trois marqueurs biologiques et le grade des CCIS. (52)

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 malades, les marqueurs biologiques n'ont pas été recherchés, sauf chez une seule patiente, celle qui a bénéficié d'une mastectomie d'emblée vu la petite taille de ses seins et dont le résultat anatomopathologique est revenu en faveur de CCIS de haut grade.

### → Place de la biologie moléculaire dans la progression des carcinomes canaux in situ (62):

Dans l'histoire de la progression séquentielle des tumeurs du sein, des études de clonalité moléculaires ont établi que le CCIS 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 invasifs (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 à un risque plus élevé de progression vers l'invasion et par conséquent peut bénéficier d'une stratégie thérapeutique plus ciblée. A la différence du sous-groupe luminal ou 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 biomarqueur 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 : (63)

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%

## V. Diagnostic positif :

### A. Clinique :

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

Les signes peuvent être une tumeur palpable, un écoulement mammelonnaire ou une maladie de Paget du mamelon.

Dans une étude rétrospective et multicentrique (48) (centre hospitalier universitaire, centre hospitalier de Thonon-les-Bains, institut privé de cancérologie de Grenoble) entre 1980 et 1996, incluant 108 cas, le mode de découverte était dominé par des lésions découvertes lors du dépistage par échomammographie chez 82 patientes, chez les autres patientes, 18 d'entre elles avaient une masse palpable, 7 avait un écoulement mamelonnaire et une seule patiente avait une maladie de Paget.

Dans notre étude :

- Six de nos patientes rapportaient une tumeur palpable lors de l'auto palpation.
- Deux patientes ont rapporté la notion d'écoulement mammelonnaire et une autre rapportait la notion de mastodynies.
- Une seule de nos patientes était asymptomatique, elle a consulté pour un nodule palpable correspondant à une tumeur phyllode, les microcalcifications ont été retrouvées au niveau du sein controlatéral sur l'échomammographie.

A noter que le service de gynéco obstétrique 1 a opéré durant la période allant de l'année 2009 à l'année 2014, 750 patientes, le taux de patiente ayant un CCIS est donc 1,2% .

## **B. Paraclinique :**

### **1. radiologique :**

#### **a. La mammographie :**

La mammographie est une radiographie des seins. Elle permet de détecter d'éventuelles anomalies, parfois signe de cancer du sein. Elle permet d'obtenir des images des tissus intérieurs du sein à l'aide de rayons X. Afin d'obtenir de meilleurs résultats, plusieurs clichés des seins sont pris sous différents angles.

La découverte du carcinome canalaire in situ (CCIS) 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) (64).

La mammographie est le gold standard pour le dépistage du CCIS.

Dans l'étude rétrospective et multicentrique (centre hospitalier universitaire, centre hospitalier de Thonon-les-Bains, institut privé de cancérologie de Grenoble) entre 1980 et 1996 (62), incluant les 108 patientes, le type d'anomalie qui était le plus retrouvé était les microcalcifications chez 88 patientes, une opacité était retrouvée chez 19 patientes, chez les 8 autres patientes, il y avait des microcalcifications et une opacité.

Lors d'une étude menée au CHR d'Orléans (45) 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. (66)
- Un mécanisme nécrotique, passif : ici le phénomène de minéralisation est initié par des débris membranaires issus de la nécrose cellulaire(67).

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 (68). (Figure 27)

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 (68).

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 (69).

Les microcalcifications granuleuses, poussiéreuses, polymorphes et nombreuses correspondent à des lésions ACR4. (69)

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. (69)

Environ 10% des CCIS ne présentent pas de microcalcifications mammographiques (70). 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 (71).

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.(69)

Dans notre série :

- les microcalcifications étaient retrouvées chez 6/9 patientes, elles étaient le plus souvent polymorphes, poussiéreuses, punctiformes avec un trajet linéaire suivant un canal galactophoriques et classées ACR5 chez toutes les patientes.
- une opacité a été retrouvée chez 5 patientes, elle était associée à une désorganisation architecturale chez une patiente, et associée à des microcalcifications chez les 4 autres.

## **b. L'échographie mammaire :**

Il existe peu de données concernant l'aspect échographique précis des CCIS. 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 (voir annexe 2)
- la taille du foyer mammographique de microcalcifications est importante
- le CCIS est associé à un carcinome microinvasif
- il s'agit d'un CCIS de type comédo.

En fait, la recherche de microcalcifications au niveau du tissu mammaire normal classiquement constitué de zones hyperéchogènes et hétérogènes de tissu fibreux peut s'avérer décevante.

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 (72).

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 (73).

#### c. L'imagerie par résonance magnétique :

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.

Une étude récente publiée dans le Lancet remet en question le fait que le diagnostic de carcinome canalaire in situ repose exclusivement sur la mammographie. Cette étude montre qu'un peu moins de la moitié des carcinomes canaux in situ est méconnu par la mammographie, nettement supérieur à l'IRM qui n'en manque que 10 %, par conséquent elle doit être comme une technique supplémentaire permettant de diagnostiquer des cancers du sein à un stade précoce (74).

Selon Gilles et col. (75), il existe une association entre la prise de contraste en IRM et la taille de la tumeur. L'IRM pourrait donc améliorer la capacité à évaluer la taille et la nature des CCIS. Cela peut être particulièrement utile dans l'étude du caractère multicentrique des lésions ou dans l'évaluation du tissu résiduel après chirurgie mammaire.

Dans notre étude, l'IRM mammaire a été réalisée chez 2 patientes qui avaient un surcroît de densité à l'échomammographie. L'IRM mammaire a montré un rehaussement segmentaire sans masse focal au siège de la lésion.

#### **RESUME :**

- **La mammographie** est le gold standard pour le diagnostic du CCIS.

Des microcalcifications sont observées 9 fois sur 10. Celles-ci sont :

- En règle regroupées en amas
- Fréquemment pléomorphes, de répartition linéaire ou triangulaire
- Le plus souvent ACR 4 ou ACR5

Dans d'autres cas peu fréquents, la mammographie montre des opacités, une distorsion architecturale ou une dilatation endocanalaire.

- **l'échographie mammaire** retrouve les microcalcifications objectivées sur la mammographie, mais elles sont d'autant plus détectable que les seins sont de densité normale.
- **l'IRM mammaire** ne fait pas partie du bilan radiologique standard, l'aspect classique du CCIS est un rehaussement sans masse de type galactophorique canalaire ou segmentaire.

## **2. Histologiques :**

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

Le but des examens histologiques est d'évaluer la malignité des anomalies infracliniques détectés sur les échomammographies.

### **a. 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.

### **b. Modes de guidage**

Les méthodes de guidage peuvent être stéréotaxique (mammographique) ou échographique. Elles ne peuvent être réalisées, qu'après obtention d'un bilan diagnostique d'excellente qualité, ayant permis d'éliminer une éventuelle image

construite et de poser une indication optimale. Le choix de la méthode va dépendre du mode de traduction de l'image :

■ biopsie sous guidage échographique :

Les progrès réalisés ces dernières années en échographie concernent essentiellement la résolution géométrique (76), 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 infra-cliniques.

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 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.

c. Modes 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 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.

En général, cette technique est critiquée pour son taux trop élevé de faux négatifs, lorsque l'on analyse les résultats cytologiques (77).

Les avantages de cette technique sont :

- L'innocuité de la procédure, virtuellement non traumatique.
- la rapidité de la procédure, permettant la réalisation de la cytoponction au décours de la consultation sinologique.
- l'absence de cas décrit de dissémination de cellules cancéreuses sur le trajet de ponction.
- la rapidité de préparation et de lecture du prélèvement cytologique;
- le coût extrêmement réduit de la procédure.

Les inconvénients de la technique sont :

- la nécessité impérative d'une équipe entraînée, pour obtenir des résultats fiables.
- un pourcentage élevé de prélèvements insuffisants allant de 12 à 24% (78).
- la variabilité d'interprétation des lames inter-observateurs, ayant conduit de nombreuses équipes à la réalisation de microbiopsies, plus facile à interpréter pour la plupart des pathologistes.

- l'absence d'information sur l'architecture cellulaire de l'anomalie, et donc l'impossibilité de différencier un carcinome in situ d'un carcinome infiltrant.

#### ■ 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 (78, 79).

La sensibilité, si l'on considère les publications les plus récentes, est de 92 à 98% (80), dès lors identique à celle de la biopsie chirurgicale après repérage (81).

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

Les avantages de la technique sont :

- la quantité plus abondante de matériel tissulaire recueilli par un pistolet automatique, rendant la procédure moins opérateur-dépendant que la ponction à l'aiguille fine ;
- l'interprétation plus aisée d'un matériel histologique pour la plupart des pathologistes et la possibilité de faire le diagnostic de carcinome infiltrant si celui-ci est présent dans le matériel prélevé : la présence d'un contingent infiltrant ne pouvant jamais être exclue lorsque les microbiopsies révèlent uniquement un cancer in situ.

- la possibilité de réaliser les dosages des récepteurs hormonaux.
- l'absence de déformation cicatricielle clinique.

Le plus souvent l'absence de modification significative ou gênante de l'image mammographique, ne perturbe donc pas le suivi radiologique (82).

- le coût considérablement moins élevé qu'une biopsie chirurgicale à visée diagnostique (83).
- le faible taux de complications, 0,2 %, souvent sans gravité (79).

Les complications de la technique sont :

- hématomes superficiels parfois importants mais sans conséquence.
- rares complications majeures à savoir hématome grave ou abcès ayant nécessité un traitement médico-chirurgical (79).
- de rares malaises vagues plus fréquents lorsque la procédure est réalisée en position assise ;
- le pneumothorax traumatique par lésion des plans profonds ne s'observe que dans le cadre de microbiopsies de tumeur palpable réalisée sans guidage par l'imagerie. Cette complication est impossible sous guidage stéréotaxique et évitée sous guidage échographique par la sélection des indications, le choix d'un trajet parallèle aux plans profonds, et la limitation de la course de l'aiguille si nécessaire (76).

Les inconvénients de la technique et causes d'échec sont:

- la nécessité de réaliser une anesthésie locale et une micro-incision.
- la difficulté dans le positionnement de la lésion.
- la non-accessibilité de certaines lésions (84):

- par leurs position profonde pré-pectorale ou situées au niveau du prolongement axillaire (néanmoins parfois réalisable avec le système de stéréotaxie accessoire).
  - par la configuration de la patiente (cyphose, pectus excavatus).
  - par le volume mammaire insuffisant pour permettre la réalisation d'une microbiopsie.
  - par une position trop superficielle, ne permettant pas de se positionner en deçà de la cible.
- l'échantillonnage non représentatif de la lésion, responsable d'un résultat faussement négatif.
  - un mouvement du sein ou de la cible (secondaire à l'injection de l'anesthésique) pendant la procédure.
  - la non-contiguïté des échantillons prélevés.
  - la sous-estimation du risque histologique en présence d'hyperplasie épithéliale atypique (dans environ la moitié des cas), et de carcinome canalaire in situ (dans un cinquième des cas) (85).
  - le taux de faux négatifs lié à l'échantillonnage tissulaire prélevé par microbiopsies peut ne pas être représentatif de la lésion en particulier dans le cas des CCIS et des Hyperplasies atypiques, les échantillons prélevés n'étant pas contigus. Ceci se voit en cas de CCIS a propagation discontinu, d'où l'intérêt d'une bonne interprétation mammographique et de faire plusieurs biopsies correspondant aux lésions observés sur les clichés mammographiques.
  - la possibilité de dissémination métastatique le long du trajet de l'aiguille n'a été évoquée qu'à une seule reprise, lors d'une étude rétrospective incluant 261 cas menée en l'année 2000 en France (86), ceci par le

déplacement des cellules épithéliales lors de la réalisation d'une microbiopsie.

### ■ 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 (85, 87).

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

Cette technique emploie une aiguille de 14, 11 ou 18gauges, 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 (88).

Les avantages de la technique sont :

- les fragments plus volumineux, contigus, et de bonne qualité tissulaire.
- une diminution du taux de sous-estimation dans les diagnostics d'HEA et de CCIS.

- l'exérèse souvent complète du signal avec possibilité de largage d'un marqueur métallique permettant de retrouver le site de l'anomalie lors du suivi mammographique et/ou en cas de reprise chirurgicale.
- l'absence de déplacement de l'aiguille, ce qui rend la technique moins traumatisante par rapport aux microbiopsies au trocart, et permet de multiplier les prélèvements en limitant le risque de déplacements cellulaires.
- une diminution du nombre de déplacements épithéliaux par rapport aux micro-biopsies réalisées au trocart, (89), voir même l'absence de déplacement (90).

Les complications de la technique sont rares (0,1%) : c'est surtout les hématomes superficiels.

Les inconvénients de cette méthode sont :

- la difficulté dans le positionnement de la lésion.
- la même non-accessibilité de certaines lésions que lors de la réalisation de microbiopsie au trocart (91).
- le coût prohibitif du système, ne pouvant être utilisé qu'avec les tables stéréotaxiques dédiées.

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(88).

Dans notre étude, toutes les patientes dont la lésion est palpable, soit 7 patientes, ont bénéficié d'une biopsie au trocart, qui a orienté vers un CCIS chez

seulement 3 patientes, chez les autres patientes, le diagnostic de CCIS n'a été posé que lors de l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire.

**d. Le repérage pré- opératoire (92) :**

Il permet de guider le geste chirurgical et concerne essentiellement les lésions infra cliniques.

La mise en place d'un fil guide métallique de manière invasive est recommandée, afin de repérer la lésion.

Le trajet le plus court à la lésion doit être privilégié, pour les lésions volumineuses.

Il existe deux types de repérage :

❖ Par stéréotaxie :

Concerne les microcalcifications essentiellement et certaines opacités de petite taille non localisés en échographie dans un sein volumineux et gras.

❖ Par échographie :

Sous contrôle échographique, en position chirurgicale, l'extrémité de l'aiguille sera amenée au contact de la lésion et le fil guide libéré.

Deux clichés orthogonaux seront réalisés afin de contrôler le bon positionnement du repère métallique qui doit se situer à moins de 1 cm de la ou des lésions à enlever et les clichés seront confiés au chirurgien.

Une radiographie de la pièce opératoire en cas de microcalcifications avec clips et fils de repères est indispensable afin d'identifier la nécessité ou non de recoupes chirurgicales.

Dans notre série :

- Un repérage stéréotaxique a été réalisé chez 3 patientes pour des microcalcifications objectivées sur la mammographie.
- un repérage échographique a été réalisé chez une seule patiente dont la lésion était retrouvée sur l'échomammographie mais qui n'était pas palpable.

Des clichés de contrôle ont été réalisés pour s'assurer de la bonne position du repère métallique, ainsi qu'une radiographie de la pièce opératoire.

## **VI. Traitement du CCIS :**

### **A. Les moyens thérapeutiques :**

L'objectif de la prise en charge thérapeutique est d'assurer une exérèse complète, évitant l'évolution des lésions résiduelles vers une forme invasive.

#### **1. 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.

##### **a. Traitement conservateur (92) :**

Il consiste à enlever la tumeur tout en conservant la glande mammaire.

Un traitement conservateur doit être proposé chaque fois que possible à la patiente. (Une biopsie préopératoire à visée diagnostique est recommandée par prélèvements percutanées chaque fois que cela est réalisable.)

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

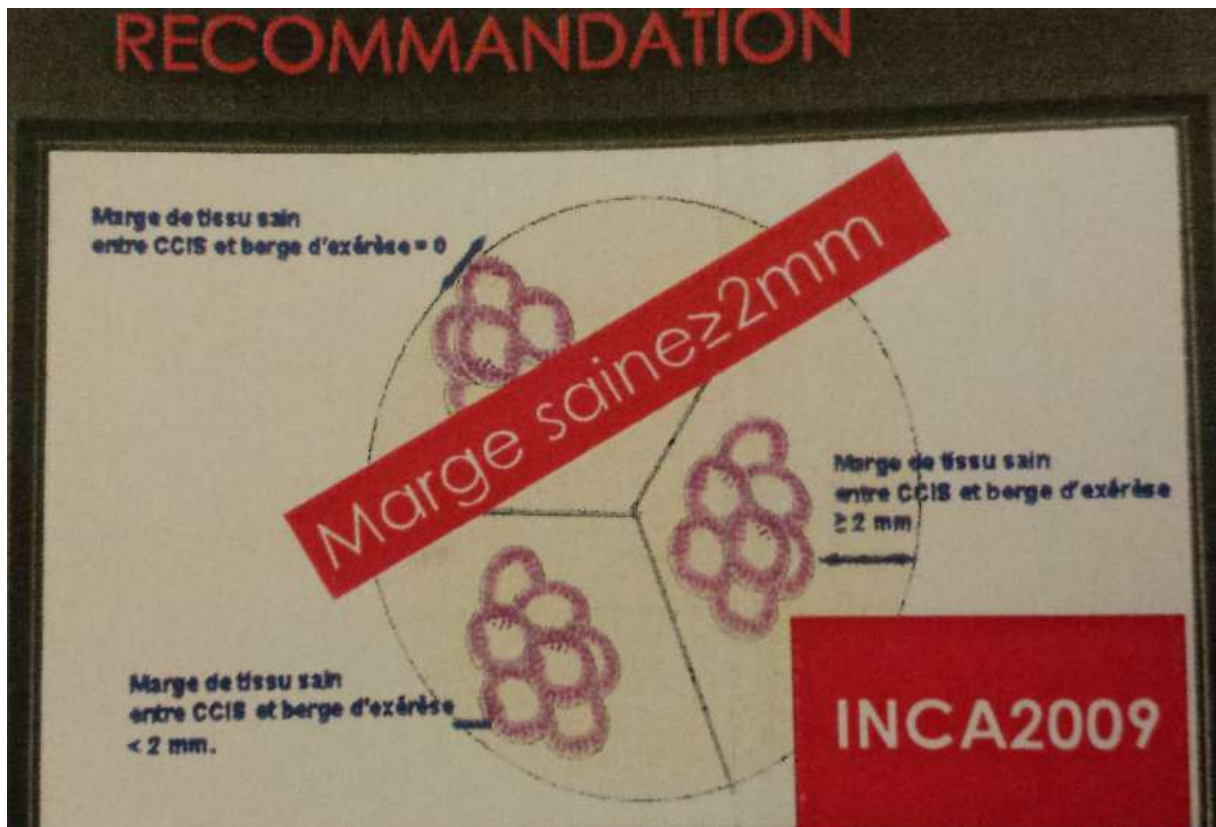
patiente des techniques d'oncoplastie permettant d'obtenir un résultat esthétique correct dans les résections larges.

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.

Dans une étude menée en 2009, pour évaluer les marges d'exérèses saines nécessaire pour éviter une reprise chirurgicale, le tableau suivant montre les différents résultats : (93)

Marges saines	Nombre de patientes	% de patientes avec récurrence	P
Marge de 1 mm	1239	10,4%	<05
Marge de 2 mm	207	5,8%	>05
Marge > 5mm	154	3,9%	

Les recommandations de l'institut national de cancer en 2009 est d'obtenir des marges saines supérieures à 2 mm. (48')



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

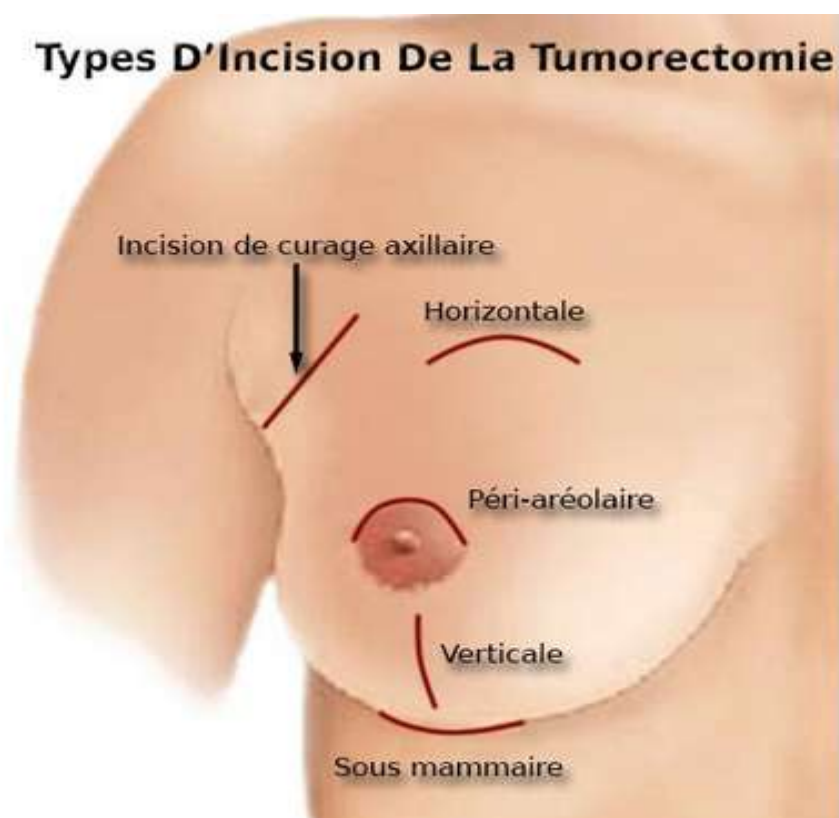
- ❖ L'incision directe en regard de la tumeur permet une exérèse complète monobloc, des recoupes si nécessaire et un remodelage glandulaire aisé. Dans la moitié supérieure du sein, une incision arciforme horizontale permet de rendre celle-ci moins visible.
- ❖ L'incision péri aréolaire est indiquée pour 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 28 : (94)** figure montrant les différents types d'incision pour réaliser une tumorectomie.

## **b. La mastectomie (92):**

Il existe 3 types :

### **❖ 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 : elle 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.

### **❖ 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.

❖ **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.

**c. l'oncoplastie (95) :**

Le but de la chirurgie oncoplastique est de permettre une exérèse carcinologique en utilisant le tissu restant pour obtenir le meilleur résultat possible. Ce qui peut être réalisé soit par une chirurgie faite uniquement sur le sein malade, soit par une chirurgie bilatérale. Les lésions de petites tailles ou de taille moyenne peuvent être traitées par une chirurgie unilatérale en respectant certaines règles d'oncoplastie. Après de larges résections, il est nécessaire d'appliquer des principes de chirurgie plastique sur les deux seins pour éviter les déformations.

La description des techniques de plastie mammaire peut se faire selon les cicatrices obtenues, l'orientation du pédicule porte mamelon, voire l'aspect de la résection glandulaire :

**Selon les cicatrices :**

Il existe trois types principaux de cicatrices obtenues. A la différence de la chirurgie plastique pure, le choix ne tient pas compte uniquement des résultats cosmétiques obtenues, mais de la situation de la tumeur. Ceci peut expliquer quelques modifications par rapport aux techniques classiques d'oncoplastie.

La plupart des techniques actuellement employées conduisent à une cicatrice dite en T inversée. Celle-ci associe trois parties : péri-aréolaire, verticale et horizontale. Cette cicatrice est retrouvée dans plusieurs types de techniques de plastie (Pitanguy, McKissock,...)

Certaines techniques ne comprennent pas de cicatrice horizontale. Son principe est basé sur la rétraction cutanée secondaire et le résultat est jugé après quelques semaines.

Enfin, la réalisation d'une seule cicatrice péri-aréolaire est possible pour les tumeurs proches du mamelon.

### **Selon la résection glandulaire :**

C'est un point important puisque la résection a pour but d'assurer l'exérèse complète de la tumeur.

Une des techniques les plus employées est celle de la résection glandulaire en « quille de bateau inversée ». L'exérèse aux dépend des quadrants inférieurs prend une forme globalement pyramidale, laissant deux colonnes qui sont rapprochés, recréant le cône glandulaire. Cette technique est utilisée en cas de tumeurs inférieures, médianes ou latérales. Le pédicule porte mamelon est supérieur.

L'exérèse en fer à cheval correspond à une exérèse des quadrants internes et externes et du tissu supra-mamelonnaire. Le pédicule porte mamelon est inférieur et donc cette résection n'est pas adaptée aux tumeurs inférieures strictement médianes.

L'exérèse centrale est imposée pour les tumeurs rétro aréolaires.

### **Selon les pédicules porte-mamelon :**

Il existe deux types de pédicules : supérieur et inférieur. L'orientation du pédicule et la résection glandulaire sont évidemment liées : un pédicule supérieur

permet des résections inférieures et un pédicule inférieur permet une résection en fer à cheval.

Il peut y avoir des rotations de ces pédicules pour s'adapter à la résection.

En oncoplastie, le premier élément à définir est bien évidemment la résection glandulaire. C'est à partir de là que se décident les incisions cutanées et le pédicule permettant d'y parvenir.

Cette oncoplastie est indiquée lorsque le volume du sein est important et que la résection glandulaire ne réduit pas considérablement le volume.

En cas de CCIS, que le traitement soit conservateur ou radical, la plastie mammaire est réalisé dans l'immédiat.



**Figure 29:**(96) les différentes techniques de chirurgie plastique

#### **d. La reconstruction mammaire (92):**

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.

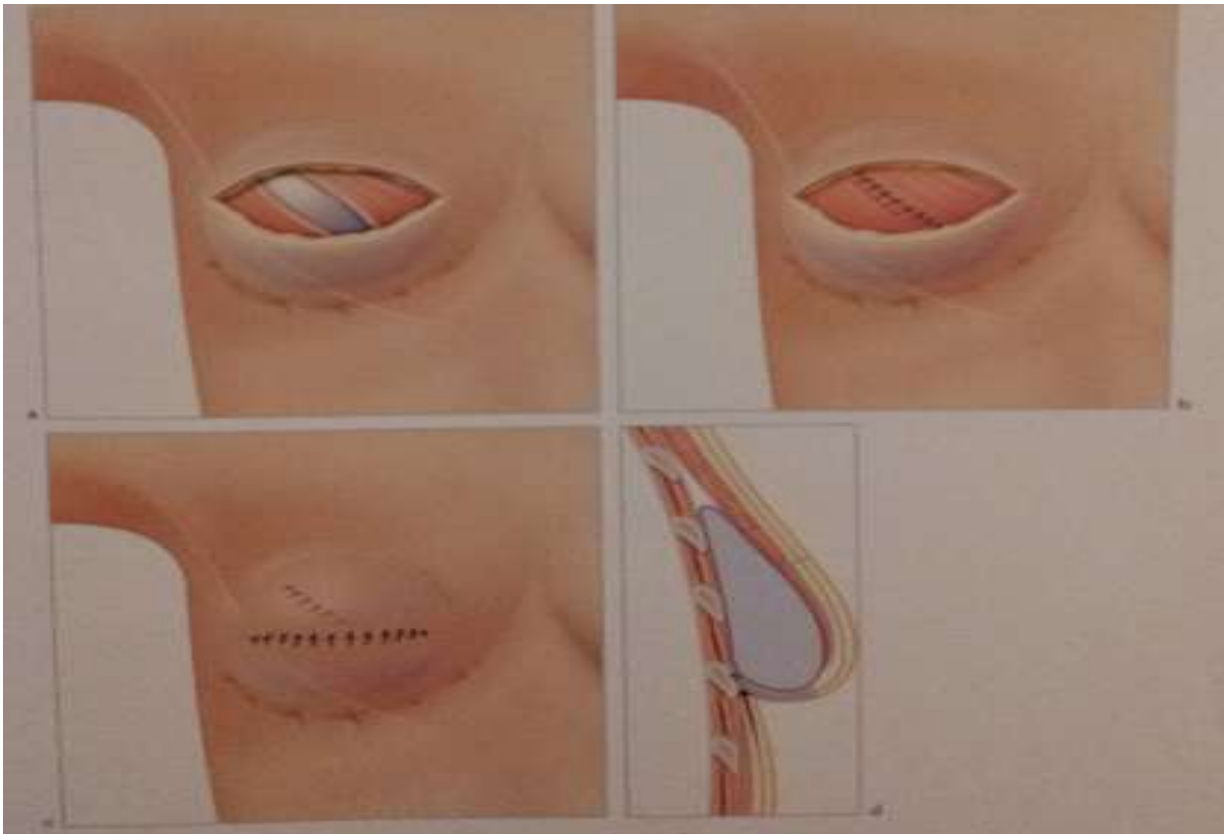
La reconstruction mammaire dont le but est d'aider la femme, doit cependant être intégrée dans un plan de traitement cohérent et multidisciplinaire. Outre le choix d'une technique le moment de cette reconstruction reste un élément de discussion. La reconstruction après mastectomie comprend la reconstruction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

❖ Les 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 réalisé avec prothèses en place), la nécessité de symétrisation controlatérale (50%).



**Figure 30 : (96) :**a) la prothèse est mise en place dans la loge rétromusculaire.

b) le muscle est fermé, la loge est étanche.

c) muscle fermé avec attraction des points qui doit rester modérée.

d) de profil, on voit que la fixation du sillon sous mammaire permet de recréer le segment III 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.

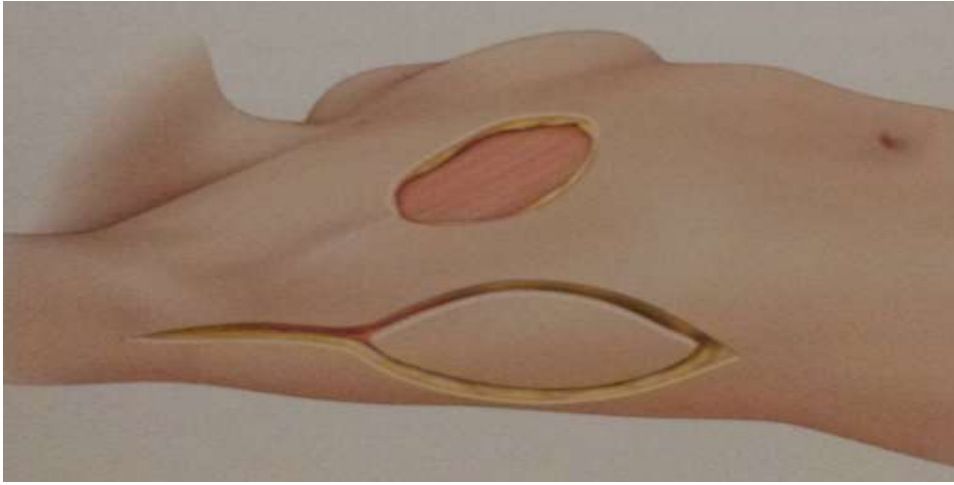
#### La reconstruction par lambeau musculo-cutané :

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

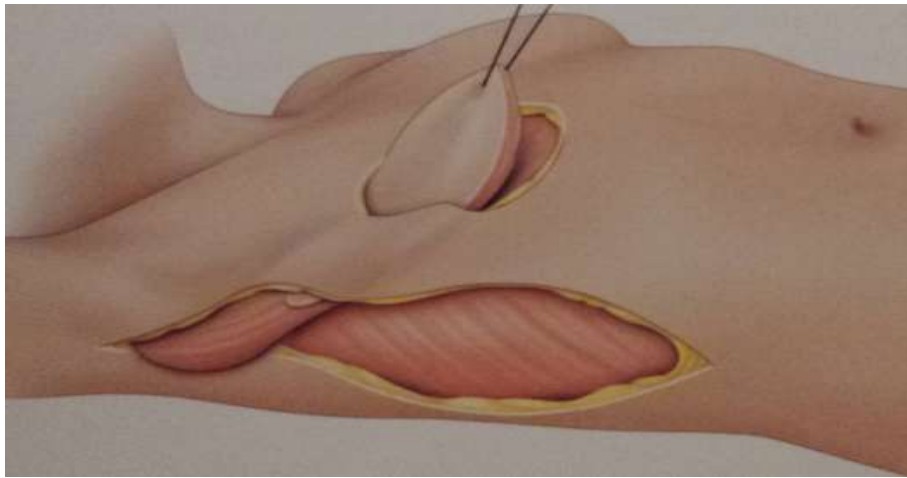
Plusieurs possibilités techniques :

- 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

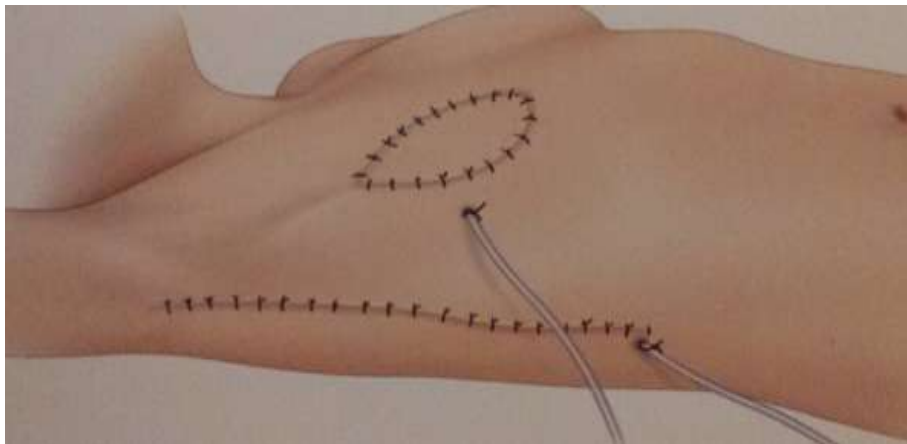
a)



b)



c)



**Figure 31** : (96) 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.

En cas de CCIS, la reconstruction mammaire peut être proposée immédiatement après mastectomie.

Cependant, aucune patiente de notre étude n'a bénéficié de reconstruction mammaire.

**e. le curage ganglionnaire :**

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

**f. La technique du ganglion sentinelle (97) :**

Le ou les ganglion(s) sentinelle (s) du creux de l'aisselle représente(nt) le premier relais ganglionnaire du sein.

Un ganglion est comme un filtre. Son travail est de bloquer certaines cellules infectées ou contaminées et de les détruire. Cela est valable pour les infections, mais les cellules cancéreuses ne peuvent être détruites. L'idée du ganglion sentinelle est de penser que les ganglions travaillent en relais, c'est à dire que les cellules atteignent le premier ganglion qui couvre une zone anatomique, puis le deuxième, puis le troisième, ... Des travaux anatomiques ont pu le prouver et cette technique a été initialement introduire pour les cancers de la peau, appelés Mélanomes.

Le ganglion sentinelle du creux axillaire est donc la "*sentinelle*" du drainage des cellules du sein.

***L'intérêt de la technique :***

L'étude des ganglions dans le cancer du sein est nécessaire pour connaître le niveau de "progression" du cancer. En effet si le cancer est uniquement local dans le sein ou régional dans les ganglions, les traitements ne seront pas les même, il est donc très important de connaître ce statut.

Avant cette technique, la seule méthode pour les connaître était le curage axillaire, c'est à dire l'ablation "complète" des ganglions, et cette chirurgie était plus à risque de conséquences secondaires : lymphoedème et douleurs neurologiques. Le ganglion sentinelle est donc une alternative, dans certaines conditions, à cette chirurgie plus importante, mais qui reste nécessaire dans certaines situations et certains cancers.

## **Indications :**

Le ganglion sentinelle est indiqué dans **certains types de cancers du sein**

Dans tous les cas, le choix de la technique est validé par des outils référentiels et lors des **réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP)**.

L'intérêt du ganglion sentinelle est surtout de pouvoir le faire analyser pendant l'intervention, c'est **l'examen extemporané**. Un médecin anatomopathologiste (spécialiste des analyses des tissus) examine le ganglion et informe le chirurgien de la présence ou non de tissu cancéreux. **Si le ganglion est négatif**, c'est à dire sain et sans cellule cancéreuse, le chirurgien ne prélève pas d'autre ganglion, et le ganglion sentinelle sera analysé plus "finement". **Si le ganglion est positif**, c'est à dire avec du tissu cancéreux, le chirurgien pratique dans le même temps de l'intervention le curage axillaire car il est important d'enlever les autres ganglions possiblement atteints eux aussi. *Parfois la lecture directe se trompe*, car la recherche de cellule cancéreuse est beaucoup plus complexe et plus "fine", justifiant des technique non disponible 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.(97)

## **2. La radiothérapie (98) :**

### **a. irradiation locale :**

#### **- Irradiation mammaire :(99)**

Après une tumorectomie, une irradiation de la glande mammaire est indiquée.

La radiothérapie est précédée d'une étape de préparation : repérage clinique et par imagerie des volumes cibles et calcul dosimétrique.

Le schéma thérapeutique de référence prévoit une dose de 50 Gy délivrée en 25 fractions de 2 Gy, 5 jours par semaine pendant 5 semaines. D'autres schémas peuvent être utilisés dans certains cas afin de raccourcir la durée totale du traitement, à condition qu'ils soient biologiquement équivalents au schéma de référence.

En cas de facteurs de risque de récurrence, tels qu'un âge inférieur à 60 ans, un grade histopronostique élevé, une atteinte des berges, une dose additionnelle de 10 à 16 Gy, encore appelée « surimpression » ou « boost », est délivrée en 1 à 2 semaines dans le lit tumoral. Elle peut être faite par irradiation externe ou par curiethérapie.

- 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.

**b. Irradiation ganglionnaire : (99)**

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

**3. le traitement systémique : (98) :**

■ l'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.

## **B. Indications :**

### **a. La chirurgie conservatrice :**

La chirurgie conservatrice suivie de radiothérapie semble devoir être considérée comme le traitement conservateur de référence des CCIS dans la majorité des cas avec cependant des taux d'échec à cinq ans autour de 10 %, alors que le traitement par chirurgie radicale permet d'obtenir un contrôle définitif de la maladie dans près de 98 % des cas. (98)

Deux essais randomisés multicentriques de référence (NSABP-17 et EORTC 10853) ont été menés afin de déterminer la meilleure stratégie de traitement conservateur du CCIS, ces études ont inclus un nombre significatif de patientes et ont privilégié une chirurgie conservatrice suivie ou non de radiothérapie pour les

lésions de moins de 3 cm (100, 101, 102, 103, 104), à condition d'avoir des berges saines.

Une autre étude menée par Barillot et al en 2004 (105) a montré qu'après chirurgie conservatrice exclusive :

- le taux de récurrence sur le mode in situ est de 20% à 7 ans.
- et le taux de récurrence sur le mode invasive est de 43,4%.

Alors qu'après chirurgie conservatrice avec radiothérapie :

- le taux de récurrence sur le mode in situ est de 10–12% à 7 ans et de 7–10% à 5 ans.
- et le taux de récurrence invasive est de 58%.

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.

Dans notre étude, huit patientes sur neuf ont bénéficié d'un traitement conservateur en première intention, la décision chez cinq d'entre elles était de compléter le geste par une mastectomie, 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.

#### **b. 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.

Le tableau suivant résume les différentes études réalisées pour déterminer le taux de récurrence après chirurgie radicale sur des périodes de contrôles différentes (106).

Résultats de la mastectomie dans le traitement des CCIS (séries incluant plus de 100 patientes)

Auteurs	Période d'étude	n	Suivi Médian (mois)	TO (%)	RL (%)
Jourdain et al.	1974-1990	142	60	NP	1 (0,7)
Ciatto et al.	1968-1989	210	66	NP	3 (1,4)
Silverstein et al.	1979-2000	326	81	76	2 (0,6)
Cutuli et al.	1985-1992	145	91	31	3 (2,1)
Fourquet et al.	1967-1996	100	92	NP	3 (3)
Tunon de Lara et al.	1971-1995	208	94	NP	5 (2,6)
Ward et al.	1979-1983	123	120	20	1 (0,8)
Petit et al.	1967-1983	127	120	NP	9 (7,5) <sup>a</sup>
Kimme et al.	1970-1976	101	138	59	1 (1)
Cataliotti et al.	1979-1995	130	144	NP	5 (3,8)

TO, formes infracliniques (détection mammographique exclusive) ; RL, récurrence locale

<sup>a</sup> Cette série inclut également des mastectomies sous-cutanées.

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). (107, 108, 109, 110)

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 récurrences locales : 54 in situ et 75 invasives ou micro-invasives.

Les taux de récurrence locales sont de 2% pour celles qui ont bénéficié de mastectomie, de 31% pour celles qui ont bénéficiés de chirurgie conservatrice et de 13% pour celles ayant bénéficié de chirurgie conservatrice + radiothérapie locale (111).

#### Résultats dans les trois groupes de traitement (recul médian : 7 ans)

Résultats	M (177)	CS (190)	CS+RT (515)	P
RL :				
Total	4 (2%)	59 (31%)	66 (13%)	< 0,0001
In situ	0	28 (15%)	26 (5%)	< 0,0001
Invasives	4 (2%)	31 (16%)	40 (8%)	< 0,001
Délai médian de RL (mois)	53	41	55	NS
RG	0	3 (2%)	9 (2%)	NS
Métastases	3 (1%)	5 (3%)	7 (1%)	NS

M : mastectomie ; CS : chirurgie conservatrice ; CS+RT : chirurgie conservatrice + radiothérapie ; RL : récurrence locale (pariétale ou intramammaire) ; RG : récurrence ganglionnaire (axillaire) ; NS : non significatif

Dans notre série : 6 patientes ont bénéficié d'une mastectomie, et seulement 3 ont bénéficié de traitement conservateur. Celles qui ont bénéficié du traitement conservateur ont été opérées durant les trois dernières années.

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 (92) :

- 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.

Dans notre étude, la mastectomie a été réalisée en première intention chez une seule patiente qui avait de petits seins qui contrastait avec la réalisation d'un traitement conservateur.

### **c. La reprise chirurgicale en fonction des marges d'exérèse(92) :**

**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.

Lors de l'obtention de l'histologie définitive, il est convenu de réaliser une reprise chirurgicale si les limites superficielles, profondes ou latérales de la tumorectomie sont à moins de 2 mm de la lésion.

Plusieurs études (92') ont été menées pour déterminer les marges d'exérèse pouvant être considérées comme négatives. Le tableau suivant résume ces différentes études ainsi que le taux de récurrence locale en fonction de la taille des berges et de leurs états : envahis ou sain :

Berges	Auteur	Nombre de patientes	Suivi médian	RL%/ BERGES -	RL%/ BERGES +
Positive VS négative	Fisher et al	299	60	4	10
	Vincini2001	442	93	9	24
Négative>1mm	Holland et al ;1998	129	35	2	36
	Cheng et al ;1997	232	45	4	5
	Silverstein et al ;1999	173	92	15	29
négative>2mm	Vicini et al ;2001	148	86	6	13
	Weng et al ;2000	88	100	4	31
	Solin et al ;2001	418	113	9	24
négative>10mm	Silverstein et al ;1999	413	92	3	29

L'attention a été attirée à l'étude de Weng et al, et de Solin et al qui ont considéré les marges >2mm comme négatives et après un suivi médian supérieur à celui des autres études : le taux de récurrence locale est très faible en comparaison avec les autres études.

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). (92)

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. (92')

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.

#### **d. 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%) (92).

L'envahissement ganglionnaire représente un des facteurs pronostique 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 (112).

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 immuno-histochimique 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% (112).

Yi et al ont déterminé sur une série de 624 patientes avec CCIS ou microinvasion, l'incidence des ganglions sentinelles métastatiques en fonction du

diagnostique 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). (113)

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. (114)

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 intracanalair e 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) (92) :

- si une mastectomie est prévue dans la prise en charge chirurgicale de première intension.
- si la taille du cancer intracanalair e estimée est supérieure à 30 mm.
- s'il s'agit d'un cancer intracanalair e de haut grade.
- s'il existe une suspicion de micro invasion radiologique et/ou histologique sur le bilan pré chirurgical.

Dans notre étude, aucune des patientes n'a bénéficié de curage axillaire ni de la technique du ganglion sentinelle.

### **e. la radiothérapie :**

La radiothérapie postopératoire conserve un rôle fondamental dans le cancer du sein. Après chirurgie conservatrice, elle réduit de 50 à 70% le risque de récurrence locale pour les cancers canalaire in situ comme pour les cancers infiltrants. Cela a été confirmé par plusieurs essais randomisés et trois méta-analyses.

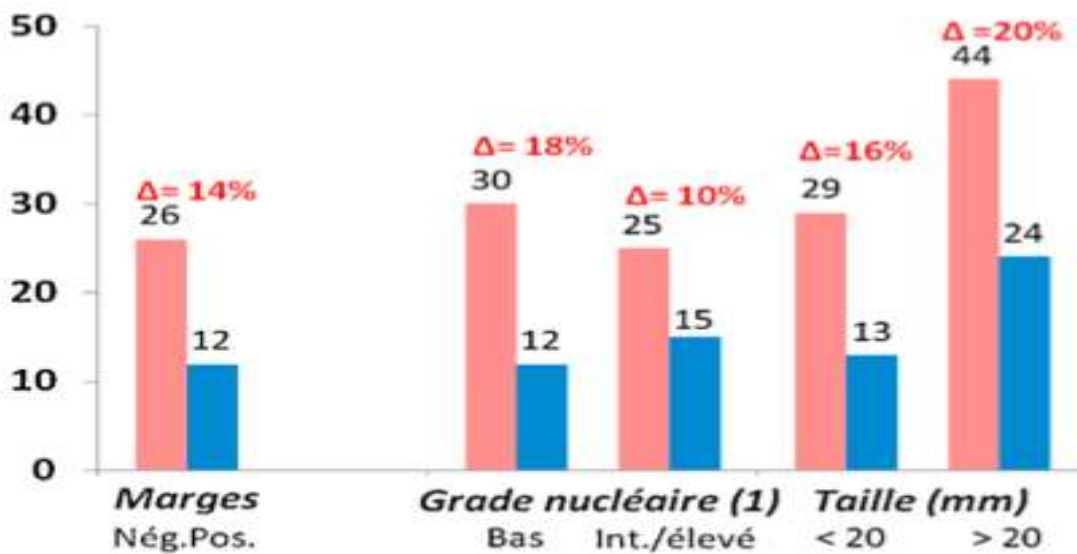
Son indication est posée quel que soit la taille lésionnelle, le grade, l'âge, l'état des berges de résections et la taille de la marge. (115, 116, 117).

La radiothérapie après traitement conservateur permet de diminuer le taux de récurrence locale. Une méta-analyse des quatre essais randomisés comparant tumorectomie versus tumorectomie plus radiothérapie (concernant 3600 patientes) montre que la radiothérapie réduit le taux de récurrence locale de 50% mais ne modifie pas la survie globale (118).

La mastectomie guérit 98% des patientes, les récurrences surviennent généralement du fait d'un foyer de carcinome invasif occulte.

Dans la littérature, on retrouve le fait que les populations avec lésions de CCIS de grande taille ont des taux de récurrence plus élevés que celles avec lésions de petite taille.

La figure suivante (115) est le résultat d'une méta-analyse qui montre l'impact de la radiothérapie sur le taux de récurrence locale à dix ans, après chirurgie conservatrice dans les CCIS, ceci en fonction de l'état des berges, du grade nucléaire et de la taille tumorale.



1: patientes avec marges saines

Rose : sans radiothérapie

Bleu : avec radiothérapie

**Figure 32 :** (115) résultat d'une méta-analyse qui montre l'impact de la radiothérapie sur le taux de récurrence locale après chirurgie conservatrice.

On note sur le résultat de la figure que le taux global de récurrence locale est passé de 28.1% sans radiothérapie à 12.9% avec radiothérapie, ce qui confirme que la radiothérapie réduit le risque de récurrence locale à presque 50%.

Le taux d'irradiation varie en fonction de l'état des berges :

- Si les marges chirurgicales sont suffisantes, il faut une radiothérapie mammaire de 45 à 50 Gy en 25 à 28 fractions et 5 à 5,5 semaines. Jamais d'irradiation ganglion.
- Si les marges sont insuffisantes et en absence de reprise chirurgicale, outre l'irradiation mammaire, il faut une surimpression du lit tumoral jusqu'à une dose comprise entre 60 et 70 Gy. Cependant ceci n'est pas une unanimité.

Deux études prospectives du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel

Project (NSABP) ont confirmé le taux élevé de récurrence pour les cas traités par chirurgie seule par rapport à ceux qui ont reçu une radiothérapie complémentaire: l'essai randomisé de Fisher et al (119) a montré dans une population de 790 patientes que le taux actuariel de récurrence était de 20,9 % à 5 ans, après chirurgie seule, et de 10,4 % après chirurgie plus radiothérapie, et surtout un taux de récurrence invasive 3,6 fois plus grand (10,5 % contre 2,9 %); et l'étude de Fisher et al(120) n'a inclus que 48 patientes mais a enregistré avec un recul deux fois plus long un taux de 43 % de récurrence après tumorectomie seule, contre 7 % avec chirurgie suivie d'irradiation.

Ces taux de récurrence précoce très élevés sont d'autant plus significatifs que la plupart des cas traités par tumorectomie seule étaient des cas de pronostic favorable sélectionnés pour la plupart selon les critères de Lagios (121): tumeurs détectées uniquement par radiographie, d'un diamètre inférieur à 25 mm, avec des limites d'exérèse saines, sans microcalcifications résiduelles sur les mammographies postopératoires.

Solin et al ont revu l'évolution de 21 cas sélectionnés selon ces mêmes critères et traités par tumorectomie suivi de radiothérapie; avec un recul médian de 103 mois, aucune récurrence n'est apparue dans cette série (122).

Parallèlement, d'autres études ont essayé d'individualiser des patientes à bas risque de récurrence locale pour lesquelles la radiothérapie pouvait être omise (123, 124, 125).

Les deux principaux facteurs de récurrences locales après traitement conservateur pour un CCIS sont un âge ne dépassant pas 40 ans et une marge d'exérèse de moins de 2mm; le haut grade nucléaire, le sous type comédocarcinome et une taille lésionnelle de plus de 2cm semblent aussi augmenter

le risque de récurrence locale, mais n'ont pas été rapporté dans plusieurs études (126, 115, 127).

Silverstein et son équipe ont essayé d'établir un score : le Van Nuys pronostic Score, à partir de données rétrospectives pour essayer de définir une population à bas risque pouvant ne pas recevoir de radiothérapie complémentaire après chirurgie conservatrice. Une marge d'exérèse d'au moins 10 mm était le facteur protecteur principal mais cela est souvent irréalisable en pratique (128). En effet, dans l'étude multicentrique française PRACCIS, seules 15% des patientes traitées par chirurgie conservatrice exclusive avaient pu avoir une telle marge d'exérèse. La majorité des marges étaient comprises entre 3 et 10mm et 32% étaient de moins de 3mm. (129)

**La radiothérapie reste donc le standard après chirurgie conservatrice au vu des données de la littérature.** (126, 115, 130)

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. (131)

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. (132)

La décision de l'abstention de la radiothérapie ne peut éventuellement être prise qu'en réunion de concertation pluridisciplinaire, 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 (130).

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

**f. la chimiothérapie :**

La chimiothérapie n'a pas d'indication dans le traitement du CCIS (92).

**g. L'hormonothérapie :**

Les résultats de l'essai randomisé américain NSABP B17, qui a comparé un groupe de patiente ayant bénéficié d'une tumorectomie seule et un autre groupe ayant bénéficié d'une tumorectomie suivie de radiothérapie, et l'essai randomisé NSABP B24 qui a comparé un groupe de patiente ayant bénéficié d'une tumorectomie+ radiothérapie et un autre groupe ayant bénéficié de tumorectomie +radiothérapie+ tamoxifène, montrent l'intérêt d'ajouter du tamoxifène en adjuvant dans les CCIS.

- ❖ Le risque de rechute locale à cinq ans est de 25% en cas de tumorectomie simple, 13% en cas de tumorectomie et radiothérapie, et 8% en cas de tumorectomie, radiothérapie et tamoxifène. (133,134)

Certains auteurs (135, 136) 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. (137, 138)



## **C. Complications du traitement (98):**

### **a. complications de la chirurgie :**

Après une chirurgie, les principales complications concernent :

- les troubles de la cicatrisation (hématomes, infections) ;
- les séquelles esthétiques ;
- les douleurs locales doivent être systématiquement prévenues en postopératoire. Les douleurs résiduelles sont systématiquement évaluées et traitées.

### **b. complication de la radiothérapie :**

#### ❖ Complications précoces (inférieures à 6 mois) :

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

#### ❖ Complications tardives :

Les séquelles ne peuvent survenir qu'au niveau des volumes irradiés. Les plus fréquentes sont : fibrose, télangiectasies, séquelles esthétiques, douleurs, pneumopathie radique (le plus souvent asymptomatique) et toxicités cardiaques.

### **c. Complications du traitement systémiques :**

#### ❖ Hormonothérapie :

L'hormonothérapie peut entraîner des troubles vasomoteurs.

L'utilisation du tamoxifène est notamment associée à une augmentation de risque de cancer de l'endomètre et d'accident thromboembolique.

L'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase et la suppression de la synthèse ovarienne des œstrogènes chez la femme jeune sont notamment associées à un risque d'ostéoporose nécessitant une surveillance par ostéodensitométrie (au début du traitement puis à intervalles réguliers) et le cas échéant la mise en route d'un traitement.

L'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase s'accompagne souvent de douleurs articulaires.

#### **D. Suivi (139):**

- SURVEILLANCE APRES TRAITEMENT CONSERVATEUR

1. Examen clinique annuel.

2. Imagerie.

- Première mammographie de contrôle à 6 mois de la fin de la radiothérapie adjuvante.
- Mammographie et échographie bilatérales annuelles.

Situations particulières :

- Pour les femmes jeunes, une surveillance clinique biannuelle les 5 premières années est recommandée.
- Chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1/BRCA2 ou à haut risque de cancer du sein, une surveillance par IRM mammaire bilatérale annuelle est recommandée.
- Si la surveillance est difficile par mammographie et échographie (sein très dense ou très remanié et femme jeune < 40 ans), une surveillance par IRM mammaire peut être discutée.

▪ SURVEILLANCE APRES MASTECTOMIE

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 CCIS traités.
- Il n'y a aucune indication du dosage des marqueurs tumoraux sériques.

# PRONOSTIC

## A. Récidive :

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

Les facteurs de risque de récidive sont nombreux :

- Un âge inférieur à 60 ans est un facteur de risque de récidive locale.

L'âge apparaît être un facteur pronostic qui ressort dans les études avec un risque de récidive plus élevé chez la femme jeune. Mais ces femmes ont souvent une maladie associant les autres facteurs de mauvais pronostic, c'est-à-dire haut grade nucléaire, nécrose, multifocalité qui complique l'évaluation de l'âge comme un facteur pronostic indépendant (140).

- Un CCIS de haut grade est de moins bon pronostic avec un taux de récidive plus élevé qu'un CCIS de bas grade.
- La taille de la tumeur contribue au pronostic, le Van Nuys Pronostic Index est composé de 3 facteurs prédictifs de récidive et donc permet d'indiquer les moyens thérapeutiques adaptés.

Li et Al dans une analyse de 37692 femmes trouvaient en comparant les foyers étendus contre les foyers de petite taille, un risque relatif de récidive locale de 1,3. Les lésions de haut grade et/ou avec comédonécrose sont également plus à risque de récidive locale (141, 142).

- les récepteurs hormonaux : ils ont été moins analysés pour le CCIS que pour le carcinome invasif mais certaines études ont démontré un risque moins élevé de récurrence avec des récepteurs positifs aux œstrogènes.

La surexpression de l'oncoprotéine HER2 serait également un facteur lié à une augmentation du risque de récurrence (RR=1,5 - 3,7) dans quelques petites études. La possibilité d'un traitement adjuvant par Herceptine est en cours d'évaluation. Actuellement, ni la recherche de surexpression de HER2, ni le dosage des récepteurs hormonaux ne sont recommandés dans la prise en charge du CCIS.

Néanmoins et malgré ses risques différents, le traitement du CCIS est pratiquement toujours le même, c'est-à-dire, soit mastectomie soit tumorectomie et radiothérapie. Certains auteurs actuellement remettent en cause la radiothérapie adjuvante dans certains cas de CCIS de très bon pronostic (143).

La principale question pour la prise en charge du CCIS est de savoir quelle patiente plus à risque de récidiver sur un mode invasif. Par rapport au carcinome invasif, les études concernant les facteurs pronostiques du CCIS sont peu nombreuses, nécessitent un suivi à très long terme, manquent d'homogénéité du fait de l'absence de classification histologique consensuelle et sont particulièrement axées sur les traitements conservateurs.

Avec un traitement conservateur et la radiothérapie adjuvante, le taux de récurrence locale varie de 9 à 19% pour une période de suivi de 10 à 15 ans selon les études (144, 145). Dans la moitié des cas, ces récurrences se font sur un mode invasif avec un risque de métastases à distance allant de 11 à 27% (18). Il n'y a pas d'études comparant la survie après récurrence invasive versus tumeur primitive de même stade, taille et grade.

→ Le Van Nuys Pronostic Index : (146)

Vu que le médecin traitant se trouve devant un dilemme qui est celui de choisir entre traitement conservateur et mastectomie et indiquer ou s'abstenir de la radiothérapie, certains médecins de l'université de southern california a proposé un score appelé : le Van Nuys Pronostic index.

C'est est une combinaison des 3 facteurs prédictifs de récurrence locale : taille de la tumeur, épaisseur des marges, caractéristiques histologiques (grade nucléaire, comédonécrose), chacun de ces facteurs est marqué de un à trois points, et la somme totale des valeurs pour les trois paramètres a été considéré comme une indication de la probabilité de récurrence locale. Le tableau suivant résume cette classification :

paramètres	1 point	2 points	3 points
Van Nuys classification	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
Berges saines	>ou = à 10 mm	1-9 mm	< 1mm
Taille de la lésion	<ou= 15 mm	16-40 Mm	>41mm

Groupe 1 : CCIS qui n'est pas de haut grade nucléaire sans nécrose.

Groupe2 : CCIS qui n'est pas de haut grade nucléaire avec nécrose.

Groupe3 : CCIS de haut grade nucléaire avec ou sans nécrose.

Il résulte un score allant de 3 à 9 permettant d'adapter le traitement afin de diminuer les risques de récurrences :

Score 3-4 : traitement chirurgical seul.

Score 5–6–7 : indication d'une radiothérapie adjuvante (diminution du risque de récurrence locale de 17%).

Score 8–9 : indication d'une mastectomie.

## **B. Mortalité :**

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 (147).

Le CCIS 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. Une étude rétrospective réalisée aux Etats –Unis à partir d'une base de données du SEER programme (National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and Ends Results) montre un taux de mortalité chez les femmes de plus de 40 ans qui ont eu un diagnostic de CCIS entre 1984 et 1989 de 1,9% à 10 ans (148). 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 CCIS a progressé en carcinome invasif en cas d'exérèse incomplète ou soit un carcinome invasif de novo s'est développé dans le sein.

# DEPISTAGE

Le dépistage en cancérologie consiste à détecter une lésion maligne avant qu'elle ne soit connue par des symptômes. Le cancer du sein répond aux critères définis par l'organisation mondiale de la santé pour qu'une maladie puisse être dépistée: (149)

- c'est un cancer fréquent, premier cancer féminin dans les pays industrialisés.
- c'est un cancer grave, première cause de mortalité féminine par cancer.
- son histoire naturelle est connue et son pronostic dépend du volume tumoral au moment du diagnostic. (150)
- la prise en charge des lésions détectées a été évaluée et est éprouvée, tant sur le plan du diagnostic que du traitement des cancers dépistés.
- on dispose d'un test, la mammographie, qui, sous réserve d'une assurance de qualité, est sensible et spécifique, supportable pour la population, et d'un coût acceptable.
- l'impact du dépistage sur la mortalité par cancer du sein a été étudié par de multiples essais, randomisés ou non, d'envergure et de méthodologie variables, qui permettent d'estimer la part respective des inconvénients et des avantages du dépistage. (151)

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

Le surdiagnostic concerne surtout les cas de cancers « in situ ». On considère qu'environ un cancer in situ sur trois serait susceptible de ne pas évoluer et correspondrait donc à un surdiagnostic. (152)

La Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM) a estimé en 2012 le surdiagnostic global du cancer du sein à environ 10 % des cas (152) et a conclu que cela ne remettait pas en cause les bénéfices du dépistage organisé.

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

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

# CONCLUSION

Le CCIS, encore appelé carcinome intracanalair est défini comme une prolifération de cellules malignes à l'intérieur des canaux galactophores, sans franchissement de la membrane basale détectable en microscopie optique.

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.

L'histologie a également un rôle fondamental dans le diagnostic, car 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.

Quelques 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.

Les facteurs influençant la récurrence sont: l'âge inférieur à 40 ans, le haut grade du CCIS, la présence de comédocarcinome et les berges d'exérèses non saines.

La surveillance post opératoire est basée sur un examen clinique et une échomammographie annuelle pour détecter une récurrence précoce.

Le dépistage organisé reste le moyen de détecter ce cancer à un stade précoce pour adopter une prise en charge adéquate permettant de réduire le risque de récurrence ou d'invasion.

# ANNEXE

## Annexe 1 : classification BIRADS ACR

Le résultat de mammographie est classé selon la classification des radiologues américains « Birads ACR » maintenant adoptée par le système de dépistage français, qui comporte six catégories avec des anomalies très précisément décrites.

**Birad ACRO** : la mammographie est incomplète et des examens complémentaires sont nécessaires pour classer l'examen dans les catégories sus-citées : agrandissement mammographique sur une zone donnée, ou échographie complémentaire.

**Birad ACR1** : mammographie strictement normale sans aucune anomalie même bénigne, surveillance standard tous les deux ans.

**Birad ACR2** : mammographie bénigne avec une/des image(s) typiquement classées bénignes, surveillance standard.

**Birad ACR3** : mammographie comportant une anomalie de signification incertaine mais bénigne à plus de 95%, un contrôle à 4 ou 6 mois est alors recommandé, une biopsie ou cytoponction ne sera pratiquée que dans des cas très particuliers (risque important de cancer du sein en raison d'antécédents particuliers).

**Birad ACR4** : mammographie comportant une lésion douteuse nécessitant biopsie ou cytoponction (ou chirurgie d'emblée si biopsie impossible). Cette lésion est maligne dans environ 40% des cas.

La 4e édition (2003) du guide BI-RADS a fourni des catégories plus précises du risque de cancer mammaire dans les BIRADS Catégorie 4 créant trois sous-catégories :

**La catégorie 4A** désigne « les lésions avec faible suspicion de malignité .pour ce groupe, une lésion bénigne à l’histologie est attendue et sera considérée ».

**La catégorie 4B** concerne « les lésions qui ont un niveau de suspicion intermédiaire de malignité. Le suivi et la corrélation histologique sont d’une grande importance dans ce sous-groupe car le résultat attendu peut être autant bénin que malin ».

**La catégorie 4C** désigne « les lésions modérément suspectes sans, toutefois des signes classiques de malignité. Le résultat histologique de la malignité est attendu et un résultat concluant à la bénignité sera discordant ».

BI-RADS :	Critères morphologique:
4A – une probabilité faible de malignité	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Une masse solide partiellement circonscrite avec des caractéristiques ultrasonores bénignes</li> <li>2. Des calcifications amorphes en amas</li> </ol>
4B – une probabilité intermédiaire de malignité	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Une masse solide partiellement circonscrite avec des caractéristiques ultrasonores suspectes</li> <li>2. Des calcifications amorphes segmentaires, les calcifications grossières hétérogènes en amas (&gt; 0,5 mm)</li> </ol>
4C –un risque modéré de malignité mais non classique	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Une masse solide irrégulière mal définie avec des caractéristiques ultrasonores malignes</li> <li>2. Des calcifications fines polymorphes en amas (&lt;0,5 mm)</li> <li>3. Une distorsion architecturale – structure radiaire</li> </ol>

Tableau 4: Critères morphologiques des sous-groupes ACR4.

**Birad ACR5** : la mammographie comporte des anomalies très suspectes, qui s’avéreront malignes dans plus de 95% des cas.

**Birad ACR 6** : cancer prouvé histologiquement.

## ANNEXE 2 : classification de Le Gal

<i>Type Le Gal</i>	<i>Aspects mammographiques</i>	<i>Interprétation</i>
<i>Type 1</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Microcalcifications annulaires rondes à centre clair radio-transparentes.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Elles correspondent dans tous les cas à une pathologie bénigne de galactophorite ectasiant, de microkyste, de liponécrose, dépôts calciques stratifiés circulaires dans l'épaisseur de la paroi de galactophores dilatés.</li></ul>
<i>Type 2</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Microcalcifications punctiformes, rondes, pleines, radio-opaques, aux contours réguliers et arrondis,</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dans 20% des cas, il s'agit de lésions malignes ;</li><li>• dans 20% des cas, il s'agit de lésions frontières ;</li><li>• dans 60% des cas, il s'agit de lésions bénignes.</li></ul>
<i>Type 3</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Microcalcifications poussiéreuses, trop fines pour préciser leur forme elles donnent une image de semis de poudre calcaire.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Des lésions bénignes (50%) ;</li><li>• Des lésions malignes (50%)</li></ul>
<i>Type 4</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Microcalcifications punctiformes irrégulières aux contours anguleux, différents d'une microcalcification à l'autre.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dans 70% des cas, il s'agit de lésions malignes</li></ul>
<i>Type 5</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Microcalcifications vermiculaires, elles ont la forme d'un bâtonnet souvent irrégulier.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 100 % de lésions malignes; dans la majorité des cas, il s'agit d'un comédo-carcinome.</li></ul>

# RESUME

## Résumé :

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 micropapillaire), son grade tumoral et la présence ou non de comédonécrose.

Seulement 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 visible sur l'échomammographie.

L'histologie a également un rôle fondamental dans le diagnostic, car permet d'orienter vers la bénignité ou malignité de la lésion, ainsi que de prononcer le grade nucléaire de l'anomalie.

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.

Il n'y a pas d'indication au curage axillaire, le ganglion sentinelle est indiqué chaque fois qu'il y a une suspicion de microinvasion.

Nous allons rapporter 9 observations de patientes qui ont été prises en charge au service de Gynéco Obstétrique I du CHU de Fès entre le mois de mai de l'année 2009 et le mois de décembre de l'année 2014.

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

## Summary:

DCIS is defined by the abnormal proliferation of epithelial cells which does not exceed the basal membrane ductulo – glandular system. It is described by its architectural features (solid, cribriform, papillary and micropapillary), his tumor grade and the presence or absence of comédonécrose

Only 10% of DCIS were discovered before a clinical abnormality : palpable mass, sero- bloody nipple discharge or Paget's disease

It occurs most often as microcalcifications home, more or less associated with visible opacity on échomammographie

Histology also has a fundamental role in the diagnosis because allows towards benignity or malignancy of the lesion , as well as pronencer nuclear grade of the anomaly

First–line treatment is conservative surgery with radiotherapy , mastectomy is indicated if the lesion is extended in case of small breasts or in consultation with the patient

There is no indication in the axillary dissection, the sentinel node is indicated whenever there was a suspicion of microinvasion

We will report 9 cases of patients who were supported in Obstetrics and Gynecology Service of the University Hospital of Fez I between May of 2009 and December of 2014.

The main objective of the study was to determine the diagnostic modalities and different therapeutic methods.

## الملخص

يعرف سرطان الأقنية في الموقع عن انتشار غير طبيعي للخلايا الظهارية التي لا تتجاوز الغشاء القاعدي -الغدي. يوصف حسب معالمه المعمارية (الصلابة، مثقب، و حليمي)، حسب درجة خطورة الورم ووجود أو عدم وجود نخر.

تم اكتشاف 10٪ فقط من سرطان الأقنية في الموقع بعد الفحص السريري: كتلة ملموسة ، إفرازات الحلمة المصلية الدموية أو مرض باجيت.

ويحدث ذلك غالبا عند وجود تحجرات صغيرة، قد تكون مرتبطة بعنمة ظاهرة في الفحص بالصدى.

علم الأنسجة لديه أيضا دورا أساسيا في التشخيص لأنه يسمح بإظهار لطف او خبث الورم و كذلك صنفه النووي .

العلاج يعتمد بالدرجة الأولى على الجراحة المحافظة مع العلاج الإشعاعي، أما استئصال الثدي إذا كان الورم منتشرًا أو في حالة وجود حجم صغير للثدي أو في حالة موافقة المريضة.

ليس هناك ما يشير إلى التشريح الإبطي ، تستعمل عقدة الحارس كلما كان هناك شك في اقتحام الثدي بالورم.

سنقدم تقريرا 9 حالات من المرضى اللواتي تم تتبعهم في مصلحة النساء و التوليد بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس بين مايو من عام 2009 وديسمبر عام 2014 .

وكان الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو تحديد طرائق التشخيص وأساليب علاجية مختلفة .

# BIBLIOGRAPHIE

1. **KEY TJ, VERKASALO.** 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.** Épidémiologie des cancers du sein de la femme jeune en Afrique du Nord. 32èmes Journées de la SFSPM, Strasbourg, novembre 2010.
4. **S Giard .**CCIS, EMC Gynecologie, 865–A–30,2001
5. **BRIGITTE MAUROIS, PIERRE KAMINA**  
Anatomie chirurgical du sein  
Cancer du sein de Jean–Philippe Brettes, Carole Mathelin, Béatrice Gairard, Jean Pierre Bellocq 2007 page de 2 à 10.
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. repère médical , article 121 – année 2014
11. **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
12. **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.
13. **YASUI Y, POTTER JD.** The shape of age–incidence curves of female breast cancer by hormone–receptor status. *Cancer Causes Control* 1999;10:431–7.

14. **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.
15. **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
16. **Key T, Verkasalo P, Banks E.** Epidemiology of breast cancer. *Lancet oncology* 2001 ; 2 : 133-140
17. **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;198:769-67
18. **de M,I,MacGrogan G.** 5management of breast epithelial atypia). *Ann Pathol* 2007; 27: 182-94
19. **STRATTON MR, RAHMAN N.** The emerging landscape of breast cancer susceptibility. *Nat Genet* 2008, 40(1): 17-22.
20. **DUROCHER F, GUENARD F.** Inherited susceptibility to breast cancer: accomplishments and challenges. In: *Molecular genetics of cancer. Research Signpost*; 2005: 9-93.
21. **SJOBLOM T, JONES S, WOOD LD.** The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science* 2006; 314; 268-74.
22. **STOPPA-LYONNET, M.H. STERN.** Prédispositions génétiques aux cancers : actualités et perspectives en 2010. *Pathologie Biologie* 58 (2010) 324-330
23. **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
24. **Page DL,Dupont WD ,Rogers LW, Rados MS ;** Atypical hyperplastic lésions of the female breast. *Cancer* 1985 ;55 :2698-708

25. **Page DL, Rogers LW** .Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. *Hum Pathol* 1992 ; 23 : 1095–7
26. **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
27. **Tavassoli FA, Devilee P** . International agencee for research on cancer. World Health Organisation , Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. IAPS Press ; 2003
28. **Lakkhani SR** . The transition from hyperplasia to invasive carcinoma of the breast. *J Pathol* 1999 ; 187 : 272–8
29. **Kellof GF, Sigman C** . Assessing intraepithelial neoplasia and drug safety in cancer preventive drug development. *Nat Rev Cancer* 2007 ;7 :508–18
30. **Burstein HJ,Polyak K, Wong JS et al** . Ductal carcinoma in situ of the breast. *New England Journal of Medicine* 2004 ; 350 :1430–1441
31. **Kuerer HM, Albarracin CT,Yang WT et al** . Ductal carcinoma in situ : state of the science and Roadmap to advance the fiel. *Journal of clinical oncology* 2009 ; 27 :279–288
32. **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
33. **Max XJ, Salunga, Tuggle JT et al** . Gene expression profiles of huan breast cancer progression. *Proc natl acad sci USA* 2003 ;100 : 5974–5979
34. **Standards Options Recommandations** 2005

35. Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. The Consensus Conference Committee. *Cancer* 1997;80:1798–802.
- 35'. ANABIBLE. laboratoire d'anatomie pathologique du CFB de Caen et du CHPC de Cherbourg
36. Holland R, Peterse JL, Millis RR, Eusebi V, Faverly D, van d, V, et al. Ductal carcinoma in situ: a proposal for a new classification. *Semin Diagn Pathol* 1994;11:167–80.
37. Tavassoli FA, Man Y. Morphofunctional features of intraductal hyperplasia, atypical intraductal hyperplasia, and various grades of intraductal carcinoma. *The Breast Journal* 1995;1:155–62.
38. Ottesen GL, Graversen HP, Blichert-Toft M, Zedeler K, Andersen JA. Ductal carcinoma in situ of the female breast. Short-term results of a prospective nationwide study. The Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Am J Surg Pathol* 1992;16:1183–96.
39. Poller DN, Silverstein MJ, Galea M, Locker AP, Elston CW, Blamey RW, et al. Ideas in pathology. Ductal carcinoma in situ of the breast: a proposal for a new simplified histological classification association between cellular proliferation and c-erbB-2 protein expression. *Mod Pathol* 1994;7:257–62.
40. Lagios MD, Margolin FR, Westdahl PR, Rose MR. Mammographically detected duct carcinoma in situ. Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. *Cancer* 1989;63:618–24.
41. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, Barth A, Gierson ED, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 1995;345:1154–7.

42. Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ [editorial]. *Hum Pathol* 1997;28:1221–5.
43. Ringberg A, Nordgren H, Thorstensson S, Idvall I, Garmo H, Granstrand B, et al. Histopathological risk factors for ipsilateral breast events after breast conserving treatment for ductal carcinoma in situ of the breast—results from the Swedish randomised trial. *Eur J Cancer* 2007;43.
44. C J Fouché, F Tabareau, P Michenet, P Lebas, E G Simon. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* (2011) 40, 314–322
45. Azzopardi JG. *Problems in Breast Pathology*. London: W.B. Saunders; 1979.
46. Holland R, Hendriks JH. Microcalcifications associated with ductal carcinoma in situ: mammographic–pathologic correlation. *Semin Diagn Pathol* 1994;11:181–92.
47. Burstein HJ, Polyak K, Wong JS et al. Ductal carcinoma in situ of the breast . *New England Journal of Medicine* 2004 ;350 :1430–1441
48. P Fourneret et al. *Cancer et radiothérapie* 10 (2006) 550–558
- 48'. Pr A.Fdili: prise en charge d'un cas de CCIS; staff de sénologie. Année 2012
49. 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.
50. R.A.Sahr .CCIS: role potential de la biologie moleculaire. Année 2013: 45–53
51. 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

52. **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
53. **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
54. **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
55. **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
56. **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
57. **Ringberg A, Anagnostaki L, Anderson H, et al .** Cell biological factors in ductal carcinoma in situ of the breast–relationship to ipsilateral local recurrence and histopathological characteristics. *Eur J Cancer* 2001 ;37 :1514–22
58. **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
59. **Witkiewicz AK, Freydin B, Chervoneva I, et al.** Stromal CD 10 and SPARC expression in ductal carcinoma in situ, patients predicts disease recurrence. *Cancer Biol Ther* 2010 ;10 :391–6

60. **Claus EB, Chu P, Howe CL, et al.** Pathobiologic finding in DCIS of the breast : morphologic features, angiogenesis , HER-2/neu and hormone receptors. *Exp Mol Pathol* 2001;70 :303-16
61. **Barnes NL, Khavari S, Boland GP, et al.** Absence of HER 4 expression predicts recurrence of ductal carcinoma in situ of the breast. *Clin Cancer Res* 2005 ;11 :2163-8
62. **R.A.Sakr.** Carcinomes canaires in situ du sein : rôle potentiel de la biologie moléculaire ; année 2012
63. **Meijnen et coll..** *BJC* 2008
64. **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
65. thèse : mastopathie et risque de cancer du sein : corrélation radio-histologique. Mlle hajar Mehdi . Année 2009
66. **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.
67. **LEONARD G.D., SWAIN S.M.** Ductal carcinoma in situ, complexities and challenges. *J Natl Cancer Inst* 2004, 96, 12: 906-920
68. **Dr Delphine COLLOMB.** CCIS : aspect des lésions en imagerie conventionnelle. CHU Grenoble. Juin 2011
69. **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
70. **HARRIS A.T.** Case 41: ductal carcinoma in situ. *Radiol* 2001, 221: 770-773
71. **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

72. **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
73. **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
74. **GILLES R., RAFRANI B., GUINEBRETIER J.M., MEUNIER M., LUCIDARME O., TARDIVON A.A.** Ductal carcinoma in situ: MR imaging: histopathologic correlation. *Radiol* 1995, 196: 415-419
75. **RIZZATO G, GUISEPETTI GM, BONIFACIO A, CHERSEVANI R, BALDASSARE S, RANIERI E.** BREAST ULTRASOUND. BOLOGNA: EDITORIALE GRASSO,
76. **SILVERSTEIN MJ, GAMAGAMI P, COLBURN WJ ET AL.** NONPALPABLE BREAST LESIONS: DIAGNOSIS WITH SLIGHTLY OVERPENETRATED SCREEN-FILM MAMMOGRAPHY AND HOOK WIRE-DIRECTED BIOPSY IN 1,014 CASES. *RADIOLOGY* 1989; 171:633-8 14
77. **SILVERSTEIN MJ, GAMAGAMI P, MASETTI R, LEGMANN MD, CRAIG PH, GIERSON ED.** RESULTS FROM A MULTIDISCIPLINARY BREAST CENTER. ANALYSIS OF DISEASE DISCOVERED. *SURG ONCOL CLIN N AM* 1997; 6:301-14
78. **HELVIE MA, IKEDA DM, ADLER DD.** LOCALIZATION AND NEEDLE ASPIRATION OF BREAST LESIONS: COMPLICATIONS IN 370 CASES. *AM J ROENTGENOL* 1991; 157:711-4
79. **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.

80. 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
81. FONDRINIER E, LORIMIER G. CURRENT MANAGEMENT OF DUCTAL CARCINOMA IN SITU. EUR J SURG ONCOL 1998; 24:155-6
82. PERRY N, BROEDERS M, DE WOLF C ET AL. EUROPEAN GUIDELINES FOR QUALITY ASSURANCE IN BREAST CANCER SCREENING AND DIAGNOSIS. ANN ONCOL 2008; 19:614-22
83. CHARPIN C, BONNIER P, HABIB MC ET AL. X-RAYING OF SLICED SURGICAL SPECIMENS DURING SURGERY: AN IMPROVEMENT OF THE HISTOLOGICAL DIAGNOSIS OF IMPALPABLE BREAST LESIONS WITH MICROCALCIFICATIONS. ANTICANCER RES 1992; 12:1737-46
84. SCHWARTZ GF, CARTER DL, CONANT EF, GANNON FH, FINKEL GC, FEIG SA. MAMMOGRAPHICALLY DETECTED BREAST CANCER. NONPALPABLE IS NOT A SYNONYM FOR INCONSEQUENTIAL. CANCER 1994;73:1660-5
85. MIRAS T, SEFFERT P, MEHDI A. LES LESIONS MAMMAIRES INFRA CLINQUES. A PROPOS D'UNE ETUDE RETROSPECTIVE DE 261 CAS. J GYNECOL OBSTET BIOL REPROD 2000;29:469-77
86. JOURNAL NATIONAL MAROCAIN DE PRESENTATION ET CONTROL DU CANCER 2004 MINISTERE DE LA SANTE MAROCAINE.
87. 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
88. NEWSTEAD GM, BAUTE PB, TOTH HK. INVASIVE LOBULAR AND DUCTAL CARCINOMA: MAMMOGRAPHIC FINDINGS AND STAGE AT DIAGNOSIS. RADIOLOGY 1992; 184:623-7

89. CHEREL P, BECETTE V, HAGAY C. STELLATE IMAGES: ANATOMIC AND RADIOLOGIC CORRELATIONS. EUR J RADIOL 2005; 54:37-54
90. ZONDERLAND HM, COERKAMP EG, HERMANS J ET AL. DIAGNOSIS OF BREAST CANCER: CONTRIBUTION OF US AS AN ADJUNCT TO MAMMOGRAPHY. RADIOLOGY 1999; 213:413-22
91. REFERENTIEL ONCOPACA-CORSE: PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ADULTES ATTEINTS D'UN CANCER DU SEIN NON METASTATIQUE, VERSION JUILLET 2008
92. J CLIN ONCOLOGY 2009
- 92'. LE FRANC JP , CAGNAT JUSTINE .CHIRURGIE CONSERVATRICE DE CCIS ET CCIS : BERGES ET MARGES D'EXERESE. CHU PITIE SALPETIERE. ANNEE 2013
93. DR SAFIA TAIEB ; GYNECOLOGUE OBSTETRICIENNE
94. E FONDRIER, P REMOUE , C VANNIER , N PAILLOCHER , ONCOPLASTIE ET CHIRURGIE CONSERVATRICE DES CANCERS DU SEIN , ANNEE 2010
95. ALFRED FITOUSSI .CHIRURGIE DU CANCER DU SEIN : TRAITEMENT CONSERVATEUR, ONCOPLASTIE ET RECONSTRUCTION. ANNEE 2011
96. GAUTHIER DHALLUIN, CHIRURGIE GYNECOLOGIQUE ET MAMMAIRE DE CHARANTE, 2013
97. INSTITUT NATIONAL DE CANCER, GUIDE DES AFFECTIONS DE LONGUE DUREE 30, CANCER DU SEIN, JANVIER 2010
98. CCIS. RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES. OCTOBRE 2009
99. BIJKER N, PETERSE JL, DUCHATEAU L, JULIEN JP, FENTIMAN IS, DUVAL C, ET AL.RISK FACTOR FOR RECURRENCE AND METASTASIS AFTER BREAST CONSERVINGTHERAPYFORDUCTALCARCINOMAINITU:ANALYSISOFEUROPEAN ORGANISATIONFORRESEARCHANDTREATMENTOFCANCERTRIAL10853.JCLIN ONCOL 2001;19:2263-71.
100. BIJKER N, PETERSE JL, DUCHATEAU L, ROBANUS-MAANDAG EC, BOSCHCA,DUVALC,ETAL.HISTOLOGICALTYPEANDMARKEREXPRESSIONOF THE PRIMARY TUMOR COMPARED WITH ITS LOCAL RECURRENCE AFTER BREAST

CONSERVING THE ROPYFORDUCTALCARCINOMAINSITU.BRJCANCER2001;84: 539-44.

101. FENTIMAN IS, BIJKER N. AN UPDATE ON EUROPEAN ORGANIZATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER TRIAL 10853 FOR DUCTAL CARCINOMA IN SITU OF THE BREAST. 2D EDITION. IN: SILVERSTEIN MJ, RECHTA, LAGIOS M, EDITORS. DUCTAL CARCINOMA IN SITU OF THE BREAST. PHILADELPHIA: LIPPINCOTTWILLIAM ANDWILKINS; 2002. P. 447-52.
102. 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.
103. JULIEN JP, BIJKER N, FENTIMAN IS, PETERSE JL, DELLEDONNE V, ROUANET P, ET AL. RADIOTHERAPY IN BREAST-CONSERVATIVE TREATMENT FOR DUCTAL CARCINOMA IN SITU:FIRST RESULTS OF THE EORTC RANDOMISED PHASE III TRIAL 10853. LANCET 2000;355:528-33.
104. I BARILLOT, B CUTULI ,L ARNAULD ; CANCER ET RADIOTHERAPIE 2009
105. I BARILLOT ET AL . CANCER RADIOTHERAPIE 2004 : 9-20
106. CATALIOTTIL,DISTANTEV,ORZALESIL,BIANCHIS,CIATTOS,SIMONCINIR. THE FLORENCE EXPERIENCE. 2D EDITION. IN: SILVERSTEIN MJ, RECHT A, LAGIOS M, EDITORS. DUCTAL CARCINOMA IN SITU OF THE BREAST. PHILADELPHIA: LIPPINCOTTWILLIAM ANDWILKINS; 2002. P. 348-53.
107. 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 ANDWILKINS; 2002. P. 367-72.

108. SILVERSTEIN MJ. THE VAN NUYS/USC EXPERIENCE BY TREATMENT. 2D EDITION. IN: SILVERSTEIN MJ, RECHTA, LAGIOS M, EDITORS. DUCTAL CARCINOMA IN SITU OF THE BREAST. PHILADELPHIA: LIPPINCOTT WILLIAM AND WILKINS; 2002. P. 337-42.
109. 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.
110. 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
111. 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 REVIEW. EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 2007; 43:993-1001
112. 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
113. 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
114. 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 MONOG 2010;2010:162-77

115. **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
116. **SOLIN LJ,** SELECTING INDIVIDUALIZED TREATMENT FOR PATIENTS WITH DUCTAL CARCINOMA IN SITU OF THE BREAST: THE SEARCH CONTINUES. J CLIN ONCOL 2012;30:577–659
117. **Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL et al.** Breast– conserving surgery with or without radiotherapie in women with ductal carcinoma in situ: a meta–analysis of randomized trials. Radiation oncology 2007; 2–28
118. **FISHER B, COSTANTINO J, REDMOND C, FISHER E, MARGOLESE R, DIMITROV N ET AL.** LUMPECTOMY COMPARED WITH LUMPECTOMY AND RADIATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF INTRADUCTAL BREAST CANCER. N ENGF JMED 1993 ; 328 : 1581–6
119. **FISHER ER, LEEMING R, ANDERSON S, REDMOND C, FISHER B.** CONSERVATIVE MANAGEMENT OF INTRADUCTAL CARCINOMA (DCIS) OF THE BREAST. J SURG ONCOL 1991 ; 47 : 130–47
120. **LAGIOS MD.** DUCT CARCINOMA IN SITU: PATHOLOGY AND TREATMENT. SURG CLIN NOAH AMERICA 1990 ; 70 : 853–7 1
121. **SOLIN LJ, MC CORMICK B, RECHT A, HAFPTY BG, TAYLOR ME, KUSKE RR ET AL.** MAMMOGRAPHICALLY DETECTED, CLINICALLY OCCULT DUCTAL CARCINOMA IN SITU TREATED WITH BREAST CONSERVING SURGERY AND DEFINITIVE BREAST IRRADIATION. CUNCER I SCI AM 1996 ; 2 : 1.58–6
122. **ROMESTAING P.** CCIS DE MOINS DE 5MM: POUR LA RADIOTHERAPIE POST OPERATOIRE. GYNECOL OBST FERTIL 2012;40:387–9
123. **PUNGLIA RS, BURNSTEIN HJ, WEEKS JC,** RADIATION THERAPY FIR DUCTAL CARCINOMA IN SITU. A DECISION ANALYSIS. CANCER 2012;118:603–11

124. HUGHES LL, WANG M , PAGE DL , GRAY R , SOLIN LJ, DAVIDSON NE, ET AL .  
LOCAL EXCISION ALONE WITHOUT IRRADIATION FOR DUCTAL CARCINOMA IN  
SITU OF THE BREAST A TRIAL OF THE EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY  
GROUP . J CLIN ONCOL 2009;27:5319-24
125. GROUPE DE TRAVAIL INCA-SFSPM. CANCER DU SEIN IN SITU . BOULOGNE:  
INSTITUT NATIONAL DE CANCER DISPONIBLE A L'ADRESSE : WWW. E-CANCER.FR  
. 2012
126. 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 GREAT TUMOR RECURRENCES IN PATIENTS WITH DUCTAL  
CARCINOMA IN SITU AFTER LOCAL EXCISION . J CLIN ONCOL 2012;30:600-7
127. SILVERSTEIN MJ , BUCHANAN C , DUCTAL CARCINOMA IN SITU : VAN NYUS  
PROGNOSTIC INDEX AND THE IMPACT OF MARGIN STATUS. BREAST 2003;  
97:301-10
128. CUTULI B , LEMANSKI C, FOURQUET, DE LAFONTAN B, GIARD S LANCRENON S,  
ET AL. CCIS: CARACTERISTIQUES HISTOPATHOLOGIQUES ET TRAITEMENT:  
ANALYSE DE 1289 CAS. BULL CANCER 2010; 97:301-10
129. CUTULI B , CCIS DE MOINS DE 5MM : POUR LA RADIOTHERAPIE POST  
OPERATOIRE. GYNECOL OBSTET FERTIL 2012; 40:384-6
130. BIGANZOLI L, WILDIERS H, OAKMAN C, MAROTTI L ET AL. MANAGEMENT OF  
ELDERLY PATIENTS WITH GREAT CANCER : UPDATED RECOMMANDATIONS OF  
THE INTERNATIONAL SOCIETY OF GERIATRIC ONCOLOGY AND EUROPEAN  
SOCIETY OF BREAST CABCER SPECIALISTS. LANCET OCOL 2012 ; 13 : 148-60
131. SIESLING S ,VAN DE POLL FRANCE LV, JOBSEN JJ ET AL. EXPLANATORY IN THE  
NETHERLANDS 1990-2001 ; THE BREAST CANCER 2007 ;16 :606-14

132. 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
133. FISHER B , LAND S , MAMOUNAS E, DIGNAM J , 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
134. SAKORAFAS GH, FARLEY DR. OPTIMAL MANAGEMENT OF DUCTAL CARCINOMA IN SITU OF THE BREAST. SURG ONCOL 2003;12:221-40.
135. MOKBEL K. TOWARDS OPTIMAL MANAGEMENT OF DUCTAL CARCINOMA IN SITU OF THE BREAST. EUR J SURG ONCOL 2003;29:191-7
136. 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
137. 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.
138. SOCIETE FRANCAISE DE SENOLOGIE ET DE PATHOLOGIE MAMMAIRE; RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELS SUR LE CCIS, OCTOBRE 2009
139. Vicini FA, Recht A. Age at diagnostis and outcome for women with ductal carcinoma in situ of the breast: a critical review of the literature. Journal of clinical oncology. 2002;20:2736-2744
140. Li CI, Malone KE, Saltzman BS et al. Risq of invasive breast carcinoma among women diagnosed with ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ

141. **Warren JL, Weaver DL, Boklage T et al.** The frequency of ipsilateral second tumors after breast conserving surgery for DCIS: a population based analysis. *Cancer* 2005; 104:1840–1848
142. **Silverstein M, Recht A, Lagios M et al.** Image detected breast cancer: State of the art diagnostic and treatment. *Journal of American college of surgeons.* 2009;209:504–520
143. **Schouten van der Velden AP, Van Vugt R, Van Duck J.** Local recurrence after different treatment strategies for DCIS of the breast; a population based study in the east Netherlands. *International journal of radiation, oncology, biology, physics.*2007; 703–710
144. **Boyages J, Delaney G, Taylor R;** Predictors of local recurrence after of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Cancer* 1999; 85:616–628
145. **Gilleard, O., Goodman, A., Cooper, M., Davies, M., Dunn, J.,** The significance of the Van Nuys prognostic index in the management of ductal carcinoma in situ. *World Journal of Surgical Oncology* 2008 6:61.
146. **institut national du cancer, institut national de la santé et de la recherche médicale.** Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010. Rapport technique. Avril 2010
147. **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
148. **Wilson JM, Jungner L.** Principles and practice of screening for disease. World Health Organisation. WHO Public Health Paper 1986, n°4
149. **Koscielny S, Tubiana M, Valleron AJ.** A stimulation model of the natural history of human breast cancer. *Br J Cancer* 1985; 52: 511–524

150. Hurley SF, Kaldor JM. The benefits and risks of mammographic screening for breast cancer. *Epidemiol Rev* 1992; 14: 101–130
151. Cancer du sein : Surdiagnostic, surtraitement – A la recherche de nouveaux équilibres, 33<sup>e</sup> Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire, Marseille, 9–11 novembre 2011