

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE CONSTANTINE 3

FACULTE DE MEDECINE

LABORATOIRE CENTRAL D'ANATOMIE ET DE CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE

CHU Dr BENBADIS

5<sup>ème</sup> ANNEE DE MEDECINE

MODULE DE GYNECOLOGIE

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

LES TUMEURS DU SEIN

## PLAN

### LES TUMEURS DU SEIN (1<sup>ère</sup> partie)

- I. RAPPEL HISTOLOGIQUE
- II. LES TUMEURS BENIGNES DU SEIN
  - A. LES TUMEURS LOBULAIRES
    1. LES ADENOMES MAMMAIRES :
      - a) LES ADENOMES TUBULEUX
      - b) L'ADENOME DE LACTATION
        2. L'adenose Sclerosante :
        3. Les Adenofibromes :
        4. Les Adenofibromes Geants.
        5. La Tumeur Phyllode
    - B. LES TUMEURS GALACTOPHORQUES:
      - L'Adénome Dendritique
  - III. LES TUMEURS MALIGNES DU SEIN :
    - A. INTRODUCTION :
    - B. HISTOIRE NATURELLE :
    - C. EPIDEMIOLOGIE :
      1. Incidence :
      2. Age :
      3. Variations géographiques :
      4. Facteurs de risques
    - D. DEPISTAGE DU CANCER DU SEIN
    - E. DIAGNOSTIC ANATOMO-PATHOLOGIQUE
      1. LA CYTOLOGIE :
      2. HISTOLOGIE

## LES TUMEURS DU SEIN (2<sup>ème</sup> partie)

### CLASSIFICATION HISTOPATHOLOGIQUE DES CANCERS DU SEIN. OMS 2003

#### I. LES TUMEURS EPITHELIALES

##### A. CARCINOMES NON INFILTRANTS OU IN-SITU :

- 1) LE CARCINOME LOBULAIRE IN-SITU
- 2) LE CARCINOME CANALAIRE IN-SITU :

##### B. CARCINOME INFILTRANTS :

- 1) LE CARCINOME CANALAIRE INFILTRANT :
- 2) LE CARCINOME LOBULAIRE INFILTRANT :
- 3) LE CARCINOMES DITS DE BON PRONOSTIQUES :

- a) Carcinome Tubuleux :
- b) Carcinome mucineux ou colloïde
- c) Carcinome adénoïde kystique ou cylindrome :
- d) Carcinome cribriforme :

##### 4) LES CARCINOMES RARES :

- a) Le carcinome médullaire :
- b) Le carcinome papillaire infiltrant :
- c) Le carcinome sécrétant juvénile :
- d) Le carcinome apocrine
- e) Le carcinome métaplasique :
- f) Le carcinome riche en lipides :
- g) Le carcinome à cellules en bague à chaton :
- h) Tumeur carcinoïde ou Argyrophile :
- i) La maladie de Paget :

##### 5) LES CARCINOMES DE FORMES PARTICULIERES :

- a) Carcinome et grossesse :
- b) Les carcinomes dits inflammatoires :
- c) Le carcinome chez l'homme :

#### II. LES TUMEURS MALIGNES DU SEIN AUTRE QUE LES CARCINOMES :

1. Le sarcome phyllode
2. Les Angiosarcomes mammaire :
3. Les lymphomes malins non hodgkinien :

#### III. LES METASTASES MAMMAIRE

#### IV. LES FACTEURS PRONOSTIQUES DANS LES CANCERS INFILTRANTS DU SEIN

- A. Introduction :
- B. Facteurs pronostiques cliniques :
- C. Facteurs pronostiques histologiques
- D. Facteurs biologiques et moléculaires :
- E. Conclusion

**LES OBJECTIFS DU COURS.**

1

- Avoir des notions épidémiologique.
- Connaître le moyen de dépistage et son intérêt par le diagnostic des lésions pré néoplasiques.
- Connaître les moyens de diagnostic Anatomopathologiques.
- Connaître les types histopathologiques des tumeurs bénignes du sein.
- Connaître la classification OMS des tumeurs malignes du sein
- Connaître les facteurs pronostiques des tumeurs malignes du sein

**I. RAPPEL HISTOLOGIQUE**

Le sein est un cône à base thoracique, dont le sommet est constitué par le mamelon. Il est constitué de 10 à 15 canaux galactophoriques, s'abouchant par un pore mamelonnaire après une dilatation appelée sinus lactifère.

Les canaux se ramifient en canaux II<sup>aires</sup>, jusqu'à l'unité terminale.

L'unité terminale est constituée d'un canalicule extra-lobulaire, qui se continue par un canalicule intra-lobulaire, dans lequel se jettent plusieurs canalicules terminaux ou acini.

La paroi des acini et des canaux est constituée par une couche de cellules épithéliales reposant sur des cellules basales myo-épithéliales à activité contractile.

L'ensemble se dispose sur une membrane basale.

Les acini sont entourés d'un tissu conjonctif (tissu de soutien) lâche, tandis que le tissu conjonctif extra-lobulaire est dense et peu cellulaire.

**II. LES TUMEURS BENIGNES DU SEIN****A. LES TUMEURS LOBULAIRES****1. LES ADENOMES MAMMAIRES :**

Le terme d'adénome désigne une tumeur bénigne qui ne touche que la partie épithéliale de la glande mammaire, sans participation du tissu conjonctif. Les adénomes sont rares, on distingue :

- a. **L'ADENOME TUBULEUX :** Apparaît entre 15 ET 40 ans avec un âge moyen de 23 ans, le plus souvent l'adénome est confondu cliniquement avec l'adénofibrome. La mammographie montre une image dense, régulière de caractère bénin.

- **Macroscopie :**

Tumeur bien limitée de consistance ferme, homogène, de couleur blanchâtre. Le diamètre varie entre 1 et 4 cm.

- **Microscopie :**

Entouré d'une pseudo-capsule elle se traduit par l'apparition de nombreux canalicules de 30 à 50µ de diamètre, bordés par une double couche de cellules épithéliales et myoépithéliales.

Les cellules épithéliales sont pourvues d'un nucléole proéminent mais sans atypies. Une sclérose plus ou moins épaisse et parfois hyaline sépare les galactophores néoformés.

2

- b. **L'ADENOME DE LACTATION** : apparait comme une masse mobile sans œdème, ni écoulement mamelonnaire, chez des femmes enceintes ou qui allaitent.

➤ Macroscopie :

Tumeur encapsulée de consistance assez molle, mesurant 1 à 4 cm de diamètre. La tranche de section est jaunâtre. Il n'y a ni nécrose, ni hémorragie.

➤ Microscopie :

Se présente comme un réseau de larges alvéoles, séparés par de fines travées conjonctivo-vasculaires. La lumière est remplie par une substance spumeuse et bordée par des cellules épithéliales régulières, à cytoplasme vacuolisé, les noyaux sont petits et ronds. On peut observer des mitoses, mais jamais d'atypies.

✗ ✗ 2. **L'ADENOSE SCLEROSANTE** : ✓✓

Survient chez les femmes entre 30 et 40 ans. Se traduit cliniquement par une masse ferme, mal limitée par rapport au tissu mammaire voisin, sans rétraction cutanée ou mamelonnaire. Son diamètre varie entre 2 et 3 cm.

➤ Macroscopie :

De couleur blanc grisâtre, ferme, elle présente à la coupe des granulations brunâtre.

➤ Microscopie :

Elle apparait comme une masse épithéliale ovoidale souvent multi lobulée avec des dilatations kystiques des galactophores. Elle passe par 02 phases.

➤ La phase florissante :

Hyperplasie lobulaire, avec multiplication des cellules épithéliales qui secrètent parfois une substance éosinophile. En même temps les cellules myoépithéliales deviennent hyperplasiques, formant des travées épaisses.

➤ La phase de régression :

Disparition de la plus part des cellules myoépithéliales, apparition d'une sclérose qui dissocie et écrase les galactophores.

3. **LES ADENOFIBROMES** : ✓✓

C'est une tumeur bénigne à croissance lente. Elle constitue la 3<sup>ème</sup> pathologie du sein après le carcinome et la dysplasie kystique. C'est une tumeur de la jeune fille et de la jeune femme de moins de 40 ans.

➤ Etiologie :

Les hormones jouent un rôle favorisant. La tumeur se développe pendant la période d'activité génitale. Elle augmente de taille au cours de la grossesse et accuse des variations de volume ou de sensibilité en rapport avec le cycle œstral.

- Clinique: tumeur bien limité, ronde ou polylobée, mobile, n'entraîne jamais de rétraction.

Leur taille est variable, pouvant être volumineuse chez la jeune fille (environ 10cm de diamètre)

- Macroscopie:

C'est une masse arrondie ou lobulée, bien limitée mobile par rapport au plan superficiel et profond. De taille variable, pouvant être volumineuse. La tranche de section est blanchâtre ou rose ; avec parfois de petits kystes.

- Microscopie:

Se caractérise essentiellement par une hyperplasie du tissu palléale.

Ce dernier s'enroule autour des galactophores multipliés et les dissocie les uns des autres, cette prolifération très régulière constitue l'adénofibrome péricanalaire.

Le plus souvent l'adénofibrome est intracanaulaire, constitué de gros bourgeons palléaux qui allongent et aplatissent la lumière des galactophores.

L'épithélium subit toujours une discrète hyperplasie avec parfois pluri stratification des cellules cylindriques.

Le tissu palléal subit des modifications: épaissement, sclérose avec disparition du caractère œdémateux, présence parfois de calcifications.

- Evolution et pronostic:

La croissance est lente, mais se poursuit pour atteindre parfois un volume considérable. L'adénofibrome se stabilise ou régresse à la ménopause.

Le seul accident connu est l'infarctus suivi de nécrose parfois spontanée, le plus souvent au cours de la grossesse ou de la lactation.

#### 4. LES ADENOFIBROMES GEANTS.

- De forme multilobée et de grande taille, ils sont le propre de la jeune fille. Ils se caractérisent par un œdème myxoïde du tissu palléal, avec éléments cellulaires allongés, mélangés à des plasmocytes et mastocytes.
- Les ADF géants sont surtout de type intracanaulaire, formant de large digitations enchevêtrées bordées par un épithélium souvent hyperplasiques.
- Ils ne doivent pas être confondus avec la tumeur phyllode, car leur potentiel évolutif est très différent ;

#### 5. LA TUMEUR PHYLLODE ✓✓

Les tumeurs phylloides du sein sont rares.

Elles surviennent aux extrémités de la vie sexuelle (puberté et pré ménopause). La lactation et la grossesse n'ont aucune influence.

##### a) Clinique:

Sa croissance est rapide, elle est polylobée, mobile, indolore et ferme. La peau est parfois œdématisée, son volume peut atteindre 10 à 15 cm. Elle siège profondément dans le parenchyme.

**b) Macroscopie :**

Tumeur encapsulée, elle présente à la coupe un aspect friable blanc nacré, myxoïde avec des formations pseudo-kystiques remplis d'un liquide gélatiniforme. 4

La pression de la tumeur après section fait jaillir d'innombrable formations lobulées donnant un aspect de puzzle ou de feuille (d'où le nom de phyllode)

**c) Microscopie :**

La prolifération est épithéliale et mésenchymateuse.

- **La prolifération mésenchymateuse :** est prédominante, donnant le caractère particulier de la tumeur et en conditionne l'évolution.

La substance de fond est tantôt myxoïde, peuplée de cellules étoilées, tantôt œdémateuse, peuplée de fibroblastes.

Les fibroblastes s'agencent parfois en faisceaux, avec des noyaux volumineux, parfois mitotique donnant un aspect sarcomateux à la tumeur.

- **La prolifération épithéliale :** beaucoup moins importante.  
Les lobules sont souvent comprimés et allongés réalisant des aspects en T ou en Y.  
Les galactophores sont dilatés voir kystiques.

**d) Evolution :**

Malgré leur développement rapide ces tumeurs restent localisée à la glande mammaire et ne donnent pas de métastases mais peuvent récidiver sur place.

La distinction entre la forme bénigne et maligne n'est pas toujours aisée, elle repose sur les critères histologiques à savoir :

- L'infiltration en bordure de la glande mammaire.
- Nombre de mitoses par champs.
- Le degré d'atypie des cellules du stroma.

Malgré cela un certains nombre de tumeurs histologiquement bénignes se sont révélées malignes du fait de leur évolution, de ce fait le pronostic demeure toujours incertain.

**e) Traitement :**

L'exérèse élargie de la tumeur, qu'elle soit bénigne ou maligne est indiquée.

**B. LES TUMEURS GALACTOPHORQUES:**

**L'Adénome Dendritique ✓✓**

Entité très rare qui se développe au niveau des grands galactophores.

➤ **Clinique :**

Tumeur allongée, de petite taille, 10 à 15mm selon le grand axe, se développe surtout dans la zone sous aréolaire.

Quand la tumeur est plus volumineuse, elle prend un aspect kystique.

➤ **Macroscopie :**

Le galactophore est très dilaté avec au centre une formation rougeâtre en forme de champignon, facilement détachable et friable.

➤ **Microscopie :**

Apparaît comme une formation dendritique faite de papilles juxtaposées, centrées par une axe conjonctivo-vasculaire œdémateux et surmontées par 2 assises de cellules épithéliales et myoépithéliales ; cette forme appelée florissante va progressivement évoluer vers la sclérose, aboutissant à la formation de papilles à stroma scléreux et bordées par une seule couche de cellules cylindrique. Les cellules myoépithéliales disparaissent.

5

➤ **Evolution :**

Tumeur à haut risque, car elle peut être le point de départ d'un carcinome dendritique.

### III. LES TUMEURS MALIGNES DU SEIN :

#### A. INTRODUCTION :

Le cancer du sein est le néoplasme le plus fréquent de la femme et représente dans les pays occidentaux un problème majeur de santé publique.

Une femme sur 12 en sera atteinte à un moment de sa vie

Il constitue la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité chez la femme entre 40 et 50 ans aux USA.

En Algérie il représente le 1<sup>er</sup> cancer de la femme et de toute la pathologie cancéreuse.

Après avoir doublé entre 1980 et 2005, l'incidence semble désormais en phase de stabilisation. Plus encourageant encore, la mortalité n'a elle pas augmenté depuis 10 ans.

Ceci est le résultat d'énormes progrès, tant au niveau du dépistage que de la prise en charge médicale de la maladie. Pour preuve, aujourd'hui environ 3 cancers du sein sur 4 sont guéris en sachant que tous les types de cancers n'ont pas le même pronostic

#### B. HISTOIRE NATURELLE :

Le cancer du sein naît au niveau de la partie terminale des canalicules, il commence par la transformation et la multiplication d'une seule cellule.

Un petit nodule d'1 cm de diamètre, composé d'environ 1 milliard de cellules anormales.

Il évolue lentement et sa phase pré clinique est longue en raison de son temps de doublement moyen d'environ 100j, ce qui entraîne une durée de 07 à 08 ans entre la 1<sup>ère</sup> cellule maligne et un cancer de 5mm et 2 ans de plus pour être palpable.

Même quand il est découvert très tôt, il a déjà plusieurs années d'existence, entre 3 à 7 ans voir d'avantage.

Ainsi pendant longtemps le cancer du sein n'entraîne aucun symptôme, aucune douleur et il est trop petit pour être découvert à la radiographie.

#### C. EPIDEMIOLOGIE :

De part le monde l'épidémiologie de ce cancer a été largement étudié. De ce fait, les principaux facteurs de risque sont clairement établis.

##### 1. Incidence :

Environ 53 000 nouveaux cas annuels

Il occupe le 1<sup>er</sup> rang des cancers en termes de fréquence (33,5% de l'ensemble des nouveaux cas de cancer)

Il est à l'origine de 11 500 décès annuels

## 2. Age :

Rare avant 35 ans, l'âge moyen au diagnostic est de 61 ans  
Il existe une forte augmentation de l'incidence de 35 à 50 ans.  
75% des cancers du sein se déclarent après 50 ans

## 3. Variations géographiques :

Les taux les plus bas des cancers se retrouvent au Japon.  
Les taux les plus élevés aux USA.  
En Europe les taux les plus élevés se retrouvent au Royaume Uni et les plus faibles dans les pays de l'Est.

## 4. Facteurs de risques

➤ **L'âge :** 95% des cancers du sein surviennent après 40 ans, il est rare avant 30 ans.

➤ **Facteurs histologiques :**

Les mastopathies proliférantes augmentent le risque relatif (RR) de cancer de 1,4. Si cette mastopathie s'accompagne d'atypies, le RR est majoré à 04.

➤ **Facteurs génétiques :**

7 à 10% des cancers du sein se développent dans un contexte de prédisposition génétique avec transmission génétique autosomique dominante (transmission verticale avec un risque de 50% pour la descendance.

Les gènes sont BRCA1, BRCA2 et ATM.

➤ **Facteurs hormonaux :**

L'âge des 1<sup>ères</sup> règles, de la ménopause, de la parité, l'âge de la première grossesse et de la 1<sup>ère</sup> pilule ont une influence sur l'apparition du cancer du sein.

➤ **Facteurs alimentaires :**

L'obésité après 50 ans augmente le risque relatif de 20% et l'alcoolisme de 30%. Les femmes végétariennes semblent bien protégées.

➤ **Autres facteurs :**

Irradiations, niveau socio-économique, toxiques d'environnement.

## D. DEPISTAGE DU CANCER DU SEIN

On entend par dépistage, l'identification par un test de réalisation facile et peu coûteux, des sujets atteints, d'une affection donnée et qui sont apparemment en bonne santé.

Le dépistage n'a pas pour but de poser le diagnostic, mais seulement de repérer les femmes potentiellement porteuses d'un cancer du sein.

Les sujets qui présentent un test positif, doivent subir des examens à visé diagnostique, qui sont plus complets, plus précis et plus coûteux.

Le dépistage s'adresse à des Femme de plus de 50 ans. Mais lorsqu'il existe des antécédents familiaux ou certains facteurs de risque, cette surveillance est recommandée à partir de 30ans. 7

Le dépistage repose sur l'auto examen des seins, l'examen clinique et la mammographie à intervalle régulier de 2 ou 3 ans.

## E. DIAGNOSTIC ANATOMO-PATHOLOGIQUE

### 1. LA CYTOLOGIE :

La cytoponction mammaire est avec la clinique et la radiologie un élément essentiel du diagnostic du cancer du sein.

Qu'elle soit pratiquée par le pathologiste, le gynécologue ou le radiologue, les contraintes techniques sont les mêmes : il s'agit de ponctionner le territoire suspect qui peut être repéré avec précision par le radiologue, de ramener un matériel suffisant qui sera étalé et fixé correctement afin de permettre une analyse valable.

#### a) Technique :

➤ Si la lésion mammaire suspecte est pleine : on utilise une aiguille seule qui sera orientée dans plusieurs directions du foyer. La seringue ne sera montée que secondairement pour éjecter le matériel sur des lames propres ; ce matériel sera étalé à l'aide d'une autre lame.

➤ Si la lésion mammaire suspecte est kystique : le liquide est aspiré avec la seringue, puis cyto-centrifugé, le culot obtenu est étalé sur les lames.

La fixation se fait dans un fixateur alcool éther, pour la coloration de Papanicolaou, alors que pour la coloration de Giemsa, il faut seulement un séchage à l'air.

#### b) Résultat :

➤ Les résultats cellulaires malins apparaissent sous formes de cellules à cytoplasme très peu abondant et basophile, les noyaux sont augmentés de volume, avec pléomorphisme. Les nucléoles sont souvent hypertrophiés parfois multiples.

➤ Les résultats de la cytoponction ne sont pas toujours évidents ; le diagnostic est parfois douteux.

➤ Le pourcentage des résultats faussement négatifs est assez élevé (10 à 15%) il s'agit souvent de carcinomes bien différenciés de grade I.

### 2. HISTOLOGIE

Le diagnostic histologique repose sur plusieurs types de prélèvements :

- La carotte tissulaire : drill biopsie ou biopsie au tricut.
- La macrobiopsie.
- La chirurgie stéréotaxique.

- La tumorectomie.
- La mastectomie avec curage.
- Examen extemporané :

Il Prend une importance considérable, la technique la plus couramment utilisée consiste en des coupes de congélation à moins 30°C ; avec coloration rapide au bleu de toluidine pouvant être suivi par une coloration à l'hémalin éosine rapide.

L'intérêt de l'extemporané est de guider l'étendue du geste opératoire en précisant tout d'abord qu'il s'agit bien d'une tumeur maligne, puis de distinguer un carcinome d'un sarcome (dans ce cas l'ablation des ganglions axillaires n'est pas nécessaire)

**Colorations spéciales :** plusieurs colorations peuvent être utilisées pour aider au diagnostic : bleu alcian, PAS, Grimelius.

**Immuno-histochimie :** Ag cellulaire, Ag épithéliaux, marqueurs endothéliaux, marqueurs tumoraux, récepteurs hormonaux.

**LES TUMEURS DU SEIN (suite)****CLASSIFICATION HISTOPATHOLOGIQUE DES CANCERS DU SEIN.****OMS 2003**

I. **LES TUMEURS EPITHELIALES** : Représentent 90% des tumeurs malignes du sein.

A. **CARCINOMES NON INFILTRANTS OU IN-SITU** :

De pronostic hautement favorable, il se situe entre l'hyperplasie épithéliale et le carcinome infiltrant.

Il s'agit d'une prolifération dont les cellules ont toutes les caractères cytologiques des tumeurs malignes sans dépasser la basale, ni infiltrer le tissu conjonctif sous-jacent.

Il existe 02 types : Le carcinome lobulaire in-situ (CLIS) et le carcinome canalaire in-situ (CCIS).

1) **Le carcinome lobulaire in-situ** : représente 2% des tumeurs du sein.

➤ **Macroscopie** :

Pas de traduction macroscopique ou mammographique, de découverte fortuite au cours d'une lésion d'adénofibrome ou de mastose.

➤ **Microscopie** :

Les lobules atteints sont élargis, les cellules sont grosses peu régulières, parfois mitotiques agencées en sac à bille. Il n'existe ni nécrose, ni hémorragie.

2) **Le carcinome canalaire in-situ** :

➤ **Macroscopie** :

Aspect en vermiote dus à la nécrose intra luminale.

➤ **Microscopie** :

La prolifération donne des aspects en massifs, qui sont parfois creusés de cavités glanduliformes réalisant un aspect cribriforme. Ailleurs le centre est creusé de nécrose réalisant des aspects en comédocarcinomes.

B. **CARCINOME INFILTRANTS** :

1) **LE CARCINOME CANALAIRE INFILTRANT** :

C'est le plus fréquent, il représente 80% des carcinomes du sein. L'âge moyen de survenu est de 57 ans, il siège surtout au niveau du quadrant supéro-externe.

➤ **Macroscopie :**

Tumeur à contour étoilé dur à la coupe.

➤ **Microscopie :**

Les cellules infiltrent sous forme de travées, de cordons ou de tubes réalisant 03 formes :

- Formes hautement différenciées : elle représente 10%, constituées uniquement de tubes.
- Formes atypiques : elle représente 20%, constituées uniquement de massifs et de travées.
- Formes polymorphes : elle représente 70%, associant tubes et travées.

Le stroma est d'abondance variable, d'aspect fibreux, plus ou moins hyalinisé ou œdémateux, avec des remaniements de fibres, des foyers de nécroses et de micro calcifications, ainsi qu'un infiltrat inflammatoire mononucléé.

**2) LE CARCINOME LOBULAIRE INFILTRANT :**

Représente 5 à 15% des cancers infiltrants. Se caractérise par une présentation quasi-muette cliniquement et ou radiologiquement. Il est multicentrique dans 15 à 30% des cas.

Il est bilatéral dans 19% des cas.

➤ **Macroscopie :**

Lésion rénitente irrégulière mal limitée ; Il y'a rétraction du mamelon mais sans écoulement.

➤ **Microscopie :**

Les cellules petites à noyau rond, à cytoplasme abondant. Elles s'agencent en files indiennes ou en sacs à billes autour des lobules.

Le carcinome lobulaire infiltrant s'associe à un carcinome lobulaire in-situ du sein homolatéral dans 70% des cas.

**3) LE CARCINOMES DITS DE BON PRONOSTIQUES :**

Tubuleux, Mucineux, Adénoïde kystique et Cribriforme.

✕ a) **Carcinome Tubuleux :**

Très différencié et rare (1,2%), de petite taille l'âge moyen de survenu est 50ans.

➤ **Macroscopie :**

Tumeur de petite taille, inférieure à 10mm, d'aspect blanchâtre et étoilée.

➤ **Microscopie :**

Fait de tubes souvent ouverts, bordés par une seule couche de cellules épithéliales monomorphes, cylindrique ou cubique. Possédant souvent une gouttelette de sécrétion au pôle apical. Le noyau est peu mitotique. Le stroma est assez abondant fibro-hyalin avec parfois des micro calcifications. Ce carcinome pose un problème de diagnostic différentiel avec l'adénose sclérosante.

b) **Carcinome mucineux ou colloïde**

Il Représente 2,5% des cancers mammaires, apparaît plus chez la femme âgée en moyenne vers 60ans

➤ **Macroscopie :**

Nodule bien circonscrit à contenu gélatineux, filant à la coupe, translucide ou rougeâtre et de consistance molle.

➤ **Microscopie :**

Il est constitué de travées, cordons ou tubes, au sein d'abondantes plages mucoïde, séparées par de grêles cloisons fibreuses. Il existe parfois des plages de nécroses.

Les cellules ont peu d'atypies et une activité mitotique faible.

La substance mucoïde sécrétée est extracellulaire, colorée par le PAS et le Bleu Alcian.

Les formes non pures ont un pronostic plus réservé.

c) **Carcinome adénoïde kystique ou cylindrome :**

Tumeur rare ressemblant à celle développée au niveau des glandes salivaires.

De siège rétro mamelonnaire, elle est constituée par une population biphasique épithéliale et myoépithéliale, agencées en massifs cribriformes, avec très peu d'atypies nucléaires. Les lumières sont comblés par un matériel amorphe éosinophile (cylindre hyalin) PAS+

d) **Carcinome cribriforme :** il est constitué de travées infiltrantes, d'architecture cribriforme avec peu d'atypies. Cette forme est classée par certains auteurs dans le carcinome canalaire infiltrant.

4. **LES CARCINOMES RARES :**

a) **Le carcinome médullaire :**

Représente 1 à 6% des tumeurs du sein, il survient vers 50 ans.

➤ **Macroscopie :** Tumeur bien circonscrite molle, avec parfois des foyers de nécroses.

➤ **Microscopie :** Il est constitué de larges cordons anastomosés, sans différenciation tubulaire et fait de cellules atypiques et mitotiques. Le stroma est inflammatoire diffus, d'abondance variable constitué surtout de lymphocytes de type B, de plasmocytes et de quelques polynucléaires.

b) **Le carcinome papillaire infiltrant :** Il représente 0,3% des cancers du sein dans sa forme pure ; il survient vers 50 ans.

➤ **Macroscopie :** Tumeur souvent bien circonscrite d'aspect mou et friable, avec d'importants remaniements nécrotico-hémorragiques.

➤ **Microscopie :** Architecture papillaire, avec parfois des zones plus massives et des tubes. Les papilles sont centrées par un axe conjonctivo-vasculaire grêle.

c) **Le carcinome sécrétant juvénile :** Se voit dans plus de 60% des cas chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune.

➤ **Macroscopie :** Tumeur bien limitée, de consistance ferme, de siège rétro mamelonnaire.

➤ **Microscopie :** fait massifs cellulaires creusés de cavités micro-glandulaire, avec des espaces micro kystiques contenant du mucus. Les cellules sont à cytoplasme abondant finement granuleux. 12

Le diagnostic différentiel se pose avec l'hyperplasie épithéliale bénigne.

Le pronostic est excellent en dessous de 20 ans, avec guérison par simple exérèse. Chez l'adulte, il est agressif et traité comme un carcinome canalaire infiltrant.

d) **Le carcinome apocrine :** Tumeur rare dans sa forme pure.

➤ **Macroscopie :** tumeur de petite taille, mesure environ 5cm, elle touche surtout le quadrant supéro-externe.

➤ **Microscopie :**

Fait de cellules à cytoplasme granuleux, le noyau est vésiculeux et nucléolé, avec présence de gouttelettes sécrétoire au pôle apical PAS +. L'architecture est tubulo-glandulaire ou trabéculaire.

e) **Le carcinome métaplasique :**

Se caractérise par la présence de cellules métaplasiques de type épidermoïde, à cellules fusiforme, chondroïde, ostéoïde ou mixte.

f) **Le carcinome riche en lipides :**

Tumeur rare, représente environ 1%. Elle est constituée de cellules à cytoplasme abondant clair, contenant des vacuoles optiquement vides riches en lipides.

g) **Le carcinome à cellules en bague à chaton :**

Variante du carcinome lobulaire infiltrant. Il présente un agencement alvéolaire et s'accompagne de zone d'infiltration en files indiennes. Les cellules sont à cytoplasme abondant vacuolaire, refoulant le noyau en périphérie.

h) **Tumeur carcinoïde ou Argyrophile :** de localisation souvent sous aréolaire, assez bien limitée.

Elle est constituée de cellules monomorphes à noyau arrondi ou ovalaire et à cytoplasme granuleux (Grimelius+)

Les cellules s'agencent en cordons ou travées ou en tubes séparés par un stroma vasculaire.

i) **La maladie de Paget :** 2% des carcinomes.

Se manifeste cliniquement par une érosion ou une lésion eczématiforme.

Elle correspond à une prolifération au niveau des couches profondes de l'épiderme du mamelon de cellules volumineuse (cellules de Paget) isolées ou groupées en petits amas, pouvant s'étendre aux annexes cutanées et au revêtement cutané péri aréolaire.

Il s'y associe toujours un carcinome canalaire infiltrant.

## 5. LES CARCINOMES DE FORMES PARTICULIERES :

a) **Carcinome et grossesse :**

Chez la femme enceinte le cancer du sein est le plus fréquent des cancers. L'âge moyen se situe autour de 35 ans.

Sur le plan macroscopique et histologique il n'est pas différents des formes observées en dehors de la grossesse.

Le pronostic est plus grave à cause des retards apportés au diagnostic du fait des modifications gravidiques.

Le taux de survie à 5 ans se situe entre 23 et 49%, et à 10 ans entre 15 et 42%.

**b) Les carcinomes dits inflammatoires :**

Correspondant à une entité clinique Regroupant les carcinomes présentant des signes cliniques inflammatoires, au niveau de la peau sous jacente : œdème, rougeur, chaleur et douleur.

L'aspect macroscopique et cytologique ne diffère pas de ceux des carcinomes mammaires en général.

Ce sont surtout des Carcinomes canauxaires infiltrants avec de nombreuses embolies tumorales dans les lymphatiques du derme. Leur évolution est péjorative et le risque de métastases élevées.

**c) Le carcinome chez l'homme :**

Rare, 100 fois moins que chez la femme. Il représente 1% de tous les cancers de l'homme. Il est lié à une perturbation hormonale.

Il semble exister une incidence familiale comme pour les cancers du sein de la femme.

L'âge de survenu est plus tardif (autour de 60 ans). Il faut noter la fréquence des cancers bilatéraux et des cancers multiples.

Les types histologiques sont superposables à ceux de la femme, avec toutefois une nette fréquence des carcinomes intracanauxaires strictes.

Les métastases ganglionnaires sont moins fréquentes. Le taux de survie à 5 ans est d'environ 60%.

**II. LES TUMEURS MALIGNES DU SEIN AUTRES QUE LES CARCINOMES :** sont relativement rares. correspondent aux sarcomes développés à partir du tissu mésenchymateux mammaire.

1. **Le sarcome phyllode :** rare, moins de 1% de toutes les tumeurs du Sein ; peut survenir à n'importe quel âge.

➤ **Macroscopie :**

Il mesure de 2 à 20 cm de diamètre, plus ou moins bien limité, sans capsule, de coloration blanc-grisâtre. Les remaniements kystiques et hémorragiques sont d'autant plus fréquents que la lésion est volumineuse.

➤ **Microscopie :**

Tumeur mixte associant une composante épithéliale bénigne de faible abondance et une composante mésenchymateuse maligne qui est prépondérante.

L'évolution est dominée par l'extension locale. L'essaimage aux chaînes ganglionnaires est exceptionnel et le curage axillaire n'est pas demandé.

**2. Angiosarcomes mammaire :**

Ils sont rares mais le sein représente l'une des localisations préférentielles des sarcomes vasculaires. 14

➤ **Macroscopie :**

Masses nodulaires, mal limitées, molles, hémorragiques, de localisation profonde ou superficielle, s'étendant à la peau et lui donnant une coloration bleutée.

La taille est habituellement importante dépassant 5cm avec des remaniements nécrotiques et hémorragiques.

➤ **Microscopie :**

Les fentes vasculaires sont bordées par un endothélium anormal. Les cellules se disposent en une seule couche ou bien forment des touffes et des projections papillaires dans la lumière vasculaire.

**3. Les lymphomes malins non hodgkinien :**

Survient à tout âge, généralement unilatéral.

➤ **Macroscopie :** bien circonscrite de consistance molle, la tranche de section est homogène, de couleur blanc-rosé.

➤ **Microscopie :** Les différents types histologiques du lymphome peuvent être rencontrés, toutefois plusieurs séries rapportent une prédominance des variétés à grandes cellules ou de malignité intermédiaire.

Le pronostic est lié aux types histologiques et aux stades anatomiques.

**III. METASTASES MAMMAIRE**

Les tumeurs secondaires mammaires sont rares, elles peuvent survenir par extension, par contiguïté surtout à partir de la peau, ou par voie hématogène.

**IV. LES FACTEURS PRONOSTIQUES DANS LES CANCERS INFILTRANTS DU SEIN**

**A. Introduction :** le rôle des facteurs pronostiques est de fournir aux cliniciens des indications sur le risque local et vital encouru par les patientes. Ces indicateurs leur permettent d'adapter le traitement.

Les facteurs pronostiques sont classés en clinique, histologiques et biologiques.

**B. Facteurs pronostiques cliniques :**

1. **Age :** les femmes en post ménopause ont un pronostic beaucoup plus favorable. Les femmes de moins de 35 ans ont un risque 4 fois plus élevé de récidives locales que les femmes de plus de 55ans.

2. **La grossesse :** la survenue d'un cancer du sein en cours de grossesse et en post partum est considérée comme un facteur de mauvais pronostic.

3. **Stade TNM :** il tient compte de la taille de la tumeur, du nombre

des ganglions envahis et des métastases.

4. **La bilatéralité** : l'atteinte du 2<sup>ème</sup> sein est un facteur de mauvais pronostic. 15

### C. Facteurs pronostiques histologiques

1. **La taille tumorale** : doit être mesurée dans son plus grand Diamètre. La survie à 5 ans est de

- 90% pour une taille < 1cm.
- 75% pour une taille entre 1 et 2 cm.
- 30 à 40% pour une taille entre 2 et 5 cm.
- 25% pour une taille > 5 cm

2. **L'envahissement ganglionnaire** :

- Plus le nombre de ganglion envahi augmente, plus grand est le risque de récurrence.
- Plus la taille du ganglion envahi est grande, plus le pronostic devient réservé.
- Si la tumeur franchit la capsule ganglionnaire, le risque de récurrence augmente.

3. **Le grade histo-pronostic** :

80% des cancers du sein sont des carcinomes canaux infiltrants, ainsi des grades histo-pronostics ont été élaborés pour mieux prédire leur évolution. Le grading le plus utilisé est celui de scarff-bloom-richardson (SBR), il étudie la différenciation tubulo-glandulaire, le pléomorphisme nucléaire et l'indexe mitotique.

Le score total permet de séparer les tumeurs en 3 catégories.

Grade I : 3-4-5 points, Grade II : 6-7 points, Grade III : 8-9 points.

La survie est de 86% pour le grade I, de 70% pour le grade II et 57% pour le grade III.

4. **Le type histologique** : c'est le facteur pronostic le plus anciennement connu. Plus la tumeur est indifférenciée, plus son pronostic est péjoratif.

5. **Autres facteurs pronostiques histologiques** : tel que l'angiogénèse, les embolies tumorales et la multicentricité.

### D. Facteurs biologiques et moléculaires

1. **Les récepteurs hormonaux** : d'œstrogène et de progestérone.

L'intérêt principal des récepteurs hormonaux, réside dans leur valeur prédictive d'une réponse au traitement hormonal.

90% des malades dont les récepteurs sont négatifs ne répondent pas de traitement endocrinien.

2. **facteurs génétiques** : la présence de certains gènes constitue un facteur de mauvais pronostic : BRCA1, BRCA2, ATM, P53, C-erbB2.

**E. Conclusion :**

16

Plus de 100 facteurs pronostiques ont été décrits dans la littérature, mais le facteur le plus important reste l'examen des ganglions axillaires, qui représente l'élément fondamental pour la décision thérapeutique. S'il n'y a pas de métastases ganglionnaires, il faudra tenir compte de la taille de la tumeur, le grade histo-pronostique, et les récepteurs hormonaux.

5<sup>ème</sup> ANNEE DE MEDICINE  
MODULE DE GYNECOLOGIE  
ANATOMIE PATHOLOGIQUE

LES TUMEURS DU SEIN