



**HAL**  
open science

## Classification moléculaire dans la maladie de Paget mammaire : par approche immunohistochimique

Ahmed Boudahi

► **To cite this version:**

Ahmed Boudahi. Classification moléculaire dans la maladie de Paget mammaire : par approche immunohistochimique. Anatomie, Histologie, Anatomopathologie [q-bio.TO]. 2021. dumas-03551178

**HAL Id: dumas-03551178**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03551178v1>**

Submitted on 1 Feb 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

ANNEE 2021

**CLASSIFICATION MOLECULAIRE DANS LA MALADIE  
DE PAGET MAMMAIRE, PAR APPROCHE  
IMMUNOHISTOCHIMIQUE**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN  
MÉDECINE SPÉCIALITÉ ANATOMIE ET CYTOLOGIE  
PATHOLOGIQUES

SOUS LA DIRECTION DU PROFESSEUR Henri SEVESTRE

Soutenu le 18 Octobre 2021

Par Ahmed BOUDAHI

JURY :

Professeur Henri SEVESTRE

Président

Professeur Denis CHATELAIN

Assesseur

Professeur Patrice FARDELLONE

Assesseur

Docteur Michèle LAMURAGALIA

Assesseur

## **REMERCIEMENTS :**

Au professeur Henri SEVESTRE, merci pour votre disponibilité et votre gentillesse inoubliable. Vous avez toujours su me donner confiance en moi. Merci.

Au professeur Denis CHATELAIN, merci pour tous les efforts d'enseignement que vous faites pour nous, les internes.

Au professeur Patrice FARDELLONE et le docteur Michele LAMURAGLIA, merci pour avoir accepté de consacrer de votre temps pour juger mon travail par votre expertise.

A toute ma famille, particulièrement mes parents qui m'ont donné à moi et mes frères et sœurs toutes leurs vies. Jamais je ne serais vous remercier comme il se doit.

Au docteur Christophe ATTENCOURT, merci pour ta disponibilité et tous les efforts d'enseignement que tu fais pour nous, les internes.

A toute l'équipe du service d'anatomopathologie au CHU d'Amiens.

## **LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES**

ADP: adénopathie  
CCIS : carcinome canalaire in-situ  
CISH: chromogenic in-situ hybridation  
GGS ganglion sentinelle  
GI: grade intermédiaire  
HES: hématoxyline-éosine-safran  
HG: haut grade  
IHC: immunohistochimie  
IBC : invasive breast carcinoma  
MPS : maladie de Paget du sein  
NV non vu  
NOS: not otherwise specified (sans autre indication)  
PAM: plaque aréolo-mamelonnaire  
QSE : quadrant supéro-externe  
RO : récepteurs aux œstrogènes  
RP : récepteurs à la progestérone  
UQE : union des quadrants externes  
UQS : union des quadrants supérieures

# **TABLE DES MATIERES**

## **I) RESUME**

## **II) INTRODUCTION**

## **III) MATERIEL ET METHODES**

1. Type d'étude
2. Sélection des cas, critères d'inclusion et d'exclusion :
  - 2.1 Sélection des cas
  - 2.2 Critère d'inclusion
  - 2.3 Critères d'exclusion
3. Considérations éthiques
4. Recueil de données cliniques
5. Plan d'étude
6. Technique d'immunohistochimie et d'hybridation in situ
7. Interprétation des marquages immunohistochimiques
8. Définition de sous type moléculaire par immunohistochimie

## **IV) RESULTATS**

1. Nombre de cas
2. Caractéristiques cliniques et prise en charge des patients
  - 2.1 Présentation clinique et bilan sénologique préopératoire
  - 2.2 Bilan d'extension
  - 2.3 Prise en charge thérapeutique
3. Lecture des comptes rendus anatomopathologiques
4. Examen histologique
  - 4.1 Maladie de Paget du sein
  - 4.2 Carcinome mammaire sous-jacent
5. Etude immunohistochimique et par hybridation in-situ
6. Sous type moléculaire

## **V) DISCUSSION**

1. Généralités
2. Poser le diagnostic de la maladie de Paget du sein
  - 2.1 Quel prélèvement pour poser le diagnostic de MPS
  - 2.2 Examen histologique
  - 2.3 Techniques complémentaires pour diagnostiquer une MPS
3. Diagnostics différentiels
  - 3.1 Cellule de Toker
  - 3.2 Dermatite atopique ou de contact
  - 3.3 Adénomatose érosive du mamelon
  - 3.4 Adénome syringomateux du mamelon
  - 3.5 Métaplasie malpighienne de canaux galactophore
  - 3.6 Hyperkératose des mamelons
  - 3.7 Cancer inflammatoire du sein
  - 3.8 Mélanome
  - 3.9 Maladie de Bowen
  - 3.10 Carcinome basocellulaire
4. Bilan sénologique (clinique et imagerie)
5. Le sous-type moléculaire
6. Autre classification moléculaire
7. Pathogenèse
8. Traitement
  - 8.1 Chirurgie
  - 8.2 Radiothérapie
  - 8.3 La thérapie photodynamique (PDT)
  - 8.4 Traitements systémiques
9. Pronostic

## **VI) Limites d'étude**

## **VII) CONCLUSION**

## **VI) REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## **I) RESUME**

### **CONTEXTE :**

La maladie de Paget du sein est accompagnée le plus souvent par un carcinome mammaire sous-jacent (invasif et/ou in-situ).

La répartition de différents sous-types moléculaires dans le carcinome mammaire invasif est bien connue, mais elle est moins connue dans la maladie de Paget du sein.

### **OBJECTIFS :**

Examiner la répartition des sous-types moléculaires dans la maladie de Paget du sein et la comparer à celle du carcinome mammaire concomitant.

### **MATERIEL ET METHODES :**

Nous avons examiné 24 cas de maladie de Paget de sein et de carcinome mammaire l'accompagnant, à l'aide d'une coloration histologique standard (HES) et une étude immunohistochimique de l'expression de RO, RP, Ki67 et Her2.

### **RÉSULTATS :**

La MPS était accompagnée d'un carcinome mammaire sous-jacent dans 87.5% de cas. Le CCIS était de HG dans 93.33% de cas. Le carcinome invasif était de grade SBR II dans 64.70% de cas et de grade SBR III dans 29.41% de cas.

Dans la maladie de Paget, on a observé un sous-type moléculaire Her2 enrichi dans 14 cas (58.33% de cas), un sous-type moléculaire luminal B dans 6 cas (25% de cas), un sous-type moléculaire de type basal-Like dans 2 cas (8.33% de cas) et un sous-type moléculaire de type luminal A dans 2 cas.

Le CCIS montrait le même sous-type moléculaire que la maladie de Paget concomitante dans 13 cas (86.66 % de cas). La composant invasive du carcinome mammaire montrait le même sous-type moléculaire que la maladie de Paget dans 13 cas (76.47% de cas).

### **CONCLUSIONS :**

Les sous-types moléculaires Her2 enrichi et luminal B sont les sous-types le plus fréquents dans la maladie de Paget mammaire et dans le carcinome mammaire l'accompagnant, à la différence du carcinome mammaire sans MPS où le sous-type moléculaire luminal A prédomine.

Il existe une concordance entre le sous-type moléculaire de la MPS et celui du carcinome mammaire l'accompagnant. Cette concordance renforce la théorie de l'épidermotropisme comme origine de la MPS.

## II) INTRODUCTION

Le cancer du sein est la localisation la plus fréquente du cancer chez la femme en Europe de l'Ouest, avec une incidence estimée à 85-90 cas /100000 femmes.

Malgré que son incidence décroît régulièrement depuis les années 2000 probablement en raison d'une diminution de l'utilisation du traitement hormonal de substitution, il reste tout de même la première cause de mortalité par cancer chez la femme (1).

La maladie de Paget du sein est définie par l'envahissement de l'épiderme du mamelon et parfois l'aréole par des cellules carcinomateuses d'aspect glandulaire. C'est une affection rare, représentant 1 à 4,3% de tous les cancers du sein (2). Elle s'accompagne le plus souvent (82-100%) d'un carcinome mammaire sous-jacent in-situ et/ou invasif (3),(4).

La maladie de Paget du sein touche principalement les femmes âgées entre 50 et 70 ans et elle est presque toujours unilatérale. Des cas bilatéraux ont été rapportés et de rares cas ont été décrit chez l'homme ou sur un sein ectopique.

Cliniquement, la maladie de Paget du sein se présente par un aspect eczématiforme du mamelon évoluant vers un aspect ulcéré et/ou croûteux, s'étendant parfois à l'aréole et rarement à la peau autour. Le mamelon est souvent rétracté et il existe souvent un écoulement mamelonnaire.

Des modifications eczématiformes du mamelon sont décrites depuis le moyen âge, mais c'est Sir James PAGET le premier qui a fait le lien entre ces modifications du mamelon et le cancer du sein. Dans son rapport original de 1874, il a décrit chez 15 femmes âgées entre 40 et 60 ans, des lésions eczématiformes du mamelon associé à un carcinome mammaire sous-jacent. En 1881, THIN a montré que cette lésion du mamelon est caractérisée par la présence de cellules glandulaires malignes dans l'épiderme.

La pathogenèse de la maladie de Paget du sein est peu comprise. Il existe deux théories pour l'expliquer, la première est celle de l'épidermotropisme, selon laquelle des cellules cancéreuses naissent dans la glande mammaire puis migrent



dans les canaux galactophores vers l'épiderme. La deuxième théorie est celle de la transformation, elle suggère que les cellules cancéreuses de la maladie de Paget sont issues d'une transformation locale de cellules épidermiques et plusieurs hypothèses sont avancées pour la cellule d'origine (kératinocyte, cellule de Toker,...).

Même s'il existe des tumeurs mammaires primitives autre que les adénocarcinomes (lymphome, sarcome, métastase mammaire), elles sont rares. Le cancer du sein est dans près de 95% un adénocarcinome.

Chronologiquement, la première classification des cancers du sein est morphologique, elle est basée sur l'aspect histologique en coloration standard, mais sa valeur pronostique est limitée car près de 80 % des cancers du sein sont des adénocarcinomes de type NOS. Cette classification regroupe dans une même catégorie des cancers de sein avec des pronostics et des sensibilités thérapeutiques différents.

Le grade histopronostique de Scarff, Bloom et Richardson (SBR) modifié en 1991 par Elston et Ellis et l'expression de RO et RP ainsi que l'étude d'amplification de HER2 sont aussi des marqueurs pronostiques et théranostiques importants. Les RO et RP permettent de prédire la réponse à l'hormonothérapie et le statut d'amplification Her2 permet de prédire un pronostic et surtout la réponse aux thérapeutiques anti-Her2.

En continuant toujours dans cette voie de classification des cancers en sous-groupe plus homogène afin améliorer la prise en charge de patientes et d'éviter les sur- traitement et sous-traitement, le début des années 2000 a vu émerger une nouvelle classification des cancers du sein basée sur l'analyse du transcriptome, appelée classification moléculaire intrinsèque. Cette nouvelle classification apporte un vrai plus en termes de prédiction de pronostic et de réponse aux thérapeutiques et s'est imposé en pratique quotidienne (5).

Les études transcriptomiques ne sont pas toujours accessibles en routine, une approche immunohistochimique de cette classification a été proposée. Elle se base principalement sur l'étude d'expression de RO, RP, Her2 et Ki67, avec une bonne corrélation entre les études transcriptomiques et l'approche immunohistochimique (5).

Durant les années qui ont suivi l'apparition de cette classification moléculaire, de nombreuses études ont été menées permettant de bien établir la répartition des différents sous-types moléculaires dans le carcinome mammaire invasif, mais la répartition des différents sous-types moléculaires dans la maladie de Paget du sein est moins bien étudiée.

L'objectif principal de cette étude est d'examiner la répartition des différents sous-types moléculaires dans la maladie de Paget du sein, en utilisant une approche immunohistochimique.

Cette étude permettra aussi de comparer le sous-type moléculaire de la maladie de Paget du sein à celui du carcinome mammaire sous-jacent quand il est identifié.

### **III) MATERIEL ET MÉTHODES :**

#### **1. Type d'étude :**

Il s'agit d'une étude non interventionnelle, rétrospective, monocentrique, entre janvier 2007 et janvier 2021.

Tous les patients ont été pris en charge dans le service de chirurgie gynécologique du CHU d'Amiens.

Les prélèvements viennent du service d'anatomopathologie du CHU d'Amiens.

#### **2. Sélection des cas, critères d'inclusion et d'exclusion :**

##### **2.1 Sélection des cas :**

Les cas de maladie de Paget ont été identifiés dans les archives du service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU d'Amiens en utilisant le logiciel Diamic.

Tout d'abord, une recherche sur logiciel de gestion d'archives (logiciel Diamic) en utilisant le code ADICAP maladie du Paget du sein (A7B7) pour la lésion et le code de prélèvement mammaire "GS" pour la localisation et la fourchette d'enregistrement de Janvier 2007 à Janvier 2021.

Une nouvelle recherche a été effectuée sur le logiciel Diamic en utilisant le code ADICAP pathologie maligne (X7A0) pour la lésion et le code de prélèvement mammaire "GS" pour la localisation et la fourchette d'enregistrement de Janvier 2007 à Janvier 2021.

Cette recherche a permis de présélectionner tous les compte-rendus d'examen anatomopathologiques de tous les prélèvements prise en charge pour pathologie maligne du sein dans le service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU d'Amiens entre Janvier 2007 à Juin 2021. 5053 compte rendu ont été présélectionnés. Ces comptes-rendus ont été ensuite examinés un par un à la recherche de cas de maladie de Paget du sein ce qui a permis d'identifier d'autres cas de MPS qui n'étaient pas correctement enregistrés dans le logiciel de gestion d'archive Diamic. 24 patients ont été sélectionnés.

## **2.2 Critère d'inclusion :**

Le critère d'inclusion est d'avoir une maladie de Paget du sein.

## **2.3 Critères d'exclusion :**

Un seul critère d'exclusion : absence du prélèvement ou prélèvement insuffisant pour réaliser l'étude immunohistochimique nécessaire à la détermination de sous-type moléculaire.

Tous les patients sélectionnés ont été inclus dans l'étude.

## **3. Considération éthique :**

Ce projet est enregistré au sein du registre interne de la DRCI au CHU d'Amiens sous le numéro **PI2021\_843\_0184**. Toutes les données de ce projet ont été anonymisées.

#### **4. Recueil de données cliniques :**

Les données cliniques pertinentes concernant le bilan mammaire, bilan d'extension et la prise en charge thérapeutique pour chaque patient, étaient obtenues par consultation du système informatique de gestion des données des patients au CHU d'Amiens (logiciel DxCare).

#### **5. Plan d'étude :**

Le plan de l'étude était de réexaminer le dossier anatomopathologique (compte-rendu et les lames) pour chaque patient. Ainsi les lames de coloration histologique standard (HES) ont donc été examinés deux fois (une première lecture par un pathologiste lors de la prise en charge diagnostic de routine et une deuxième lecture dans le cadre de ce travail).

Concernant la MPS, pour chaque patient on a sélectionné un prélèvement du mamelon et/ou l'aréole avec une MPS.

Concernant le carcinome mammaire sous-jacent, pour chaque patient, on a sélectionné un ou deux prélèvements comportant les deux composantes du carcinome mammaire (invasive et in-situ) lorsqu'elles sont présentes.

Au niveau de la maladie de Paget, l'étude immunohistochnique a été réalisée par les anticorps anti-RO, anti-RP, anti-Her2, anti-Ki67 et anti-CK7 pour tous les cas. Au niveau du carcinome mammaire sous-jacent l'étude immunohistochnique a été réalisée par les anticorps anti-RO, anti-RP, anti-Her2, anti-Ki67.

Ces immunomarquages ont été réalisés sur la composante in-situ et invasive lorsqu'il y en a une.

En cas de Her2 de score 2+, l'étude immunohistochnique a été complétée par une technique d'hybridation in-situ (CISH) à la recherche d'amplification d'Her2.

## **6. technique d'immunohistochimie d'hybridation in-situ (CISH) :**

### **Immunohistochimie :**

Les techniques immunohistochimiques ont été réalisés sur l'automate Benchmark ultra (Ventana, Roche Medical Systems) en utilisant :

Anticorps anti-récepteur d'œstrogène (clone : SP1 ; fournisseur : Ventana; dilution : pré-dilué)

Anticorps anti-récepteur de progestérone (clone :1E2 ; fournisseur : Ventana; dilution : pré-dilué)

Anticorps anti-Ki67 (clone : SP6 ; fournisseur : Diagomic; dilution : 100)

Anticorps anti-Her2 (clone : 4B5 ; fournisseur : Ventana ; dilution : pré-dilué)

Anticorps anti-CK7 (clone :0V-TL 12/30 ; fournisseur : Dako; dilution : 100).

### **Hybridation in-situ :**

On utilise le cocktail de sondes INFORM Her2 DUAL ISH Probe Cocktail pour détecter l'amplification de Her2.

Détection de la sonde spécifique à Her2 marquée au dinitrophenyl (DNP) par l'aide du kit de détection Ultraview SISH DNP de Ventana.

Détection de la sonde spécifique au chromosome 17 marquée au digoxigénine (DIG) par l'aide du kit de détection Ultraview SISH DIG de Ventana.

Technique appliquée sur coupe de 4 micromètres d'épaisseur à partir de bloc de tissu formolé et inclus en paraffine.

## **7. Interprétation des marquages immunohistochimiques:**

### **RO et RP :**

L'interprétation de RO et RP tenait compte de pourcentage de noyaux marqués avec un seuil de positivité à 10% (6).

## **Her2 :**

On a suivi les recommandations de l'ASCO/CAP 2018 (7) pour la détermination de statut Her2 par technique immunohistochimique :

- En cas de marquage fort et complet dans >10% des cellules: score 3+ (positive, Her2 surexprimée)
- En cas de marquage faible à modéré, complet dans >10% des cellules ; ou fort, complet dans <10% des cellules : score 2+ (Statut Her2 équivoque)
- En cas de marquage faible, incomplet dans <10% des cellules : score 1 (Her2 négative)
- En cas d'absence de marquage : score 0 (Her2 négative)

Les cas de Her2 équivoque sont examinés par hybridation in-situ (CISH) à la recherche d'amplification de Her2.

## **Ki67 :**

Une estimation de pourcentage de noyaux de cellules tumorales marqués.

## **7. Grade de Scarff, Bloom et Richardson (SBR) modifié par Elston et Ellis**

Il dépend de trois critères (la différenciation tumorale en glandes, les atypies nucléaires et le compte des mitoses par mm<sup>2</sup>) avec un score de 1 ou 2 ou 3 pour chaque critère. La somme de ces scores forme le score final qui définit le grade :

- Somme des trois scores de 3 à 5 : grade I
- Somme des trois scores de 6 ou 7 : grade II
- Somme des trois scores de 8 ou 9 : grade III

## **8. Définition de sous-type moléculaire par approche immunohistochimique :**

Le sous-type moléculaire a été déterminé en utilisant une approche immunohistochimique selon les recommandations de la conférence de St Gallen de 2011(8):

- Sous-type luminal A : RO positif et/ou RP positif et Ki67 bas (<14%) et Her2 négative.
- Sous-type luminal B : RO positif et/ou RP positif et Her2 surexprimée ou bien Ki67 élevé (>14%).
- Sous-type Her2 enrichi : Her2 positive et RO négatif et RP négatif.
- Sous-type basal-like : Her2 négative et RO négatif et RP négatif.

## **IV) RESULTATS**

### **1. Nombre de cas :**

Les cas de maladie de Paget ont été identifiés dans les archives du service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU d'Amiens en utilisant le logiciel Diamic.

Dans un premier temps, une recherche sur logiciel de gestion en utilisant le code ADICAP "A7B7" pour la lésion et le code "GS" pour la localisation à la fourchette d'enregistrement de Janvier 2007 à Janvier 2021. Cette recherche a permis d'identifier 10 cas de maladie de Paget du sein.

Dans un deuxième temps, l'examen de tous les comptes-rendus anatomopathologiques de tous les prélèvements prises en charge pour pathologie maligne du sein dans le service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU d'Amiens entre Janvier 2007 à Juin 2021, a permis d'identifier 14 autres cas de MPS.

Au total 24 cas de maladie de Paget sélectionnés et inclus dans l'étude.

## **2. Caractéristiques cliniques et prise en charge des patients inclus dans l'étude**

Nous avons inclus dans cette étude 24 patients âgés de 49 ans à 90 ans avec un âge moyen de 66 ans. Il y avait 23 femmes âgées de 49 ans à 90 ans avec un âge moyen de 65.47 ans et un homme âgé de 79 ans.

La maladie de Paget était unilatérale dans tous les cas, touchant le sein gauche dans 62,2% de cas.

### **2.1 Présentation clinique et bilan sénologique préopératoire :**

(Ces données sont résumées dans le tableau 1)

Dans 17 cas (70.83 % de cas) la maladie de Paget du sein était suspectée dès l'examen clinique, elle se présentait par aspect érythémateux, crouteux ou ulcéré du mamelon et parfois l'aréole. Un écoulement mamelonnaire était rapporté chez 2 patientes et une rétraction du mamelon rapportée chez 3 patientes.

Dans 7 cas (29.17 % de cas), la maladie de Paget du sein était découverte fortuitement sur pièce d'exérèse pour un carcinome mammaire.

Le bilan sénologique consistait en un examen clinique des seins, une mammographie et une échographie mammaires bilatérales complétées parfois une IRM mammaire.

Ce bilan a mis en évidence dans le même sein que la maladie de Paget :

- Une masse tumorale du sein dans 13 cas (56,52% des cas)
- Des microcalcifications dans 6 cas (26.08% des cas)
- Absence de substratum lésionnel sous-jacent dans 4 cas (17,39% des cas). Parmi ces patientes, une patiente a eu une IRM qui retrouve une hypertrophie de la PAM sans tumeur évidente, une autre a eu une IRM mais qui n'était pas interprétable et deux autres n'ont pas eu d'IRM.

Les données de ce bilan étaient manquantes pour une patiente.

Le sein controlatéral ne présentait de lésion suspecte que dans un seul cas (microcalcification ACR5 à droite et une masse ACR5 à gauche).



CAS	age*	PRESENTATION CLINIQUE	mammographie + echographie (+/-IRM mammaire)
CAS 1	52	Deux masse du sein droit au niveau du QIE et QIE. Pas de lésion du mamelon cliniquement.	Atteinte multicentrique du SD, ACR 5.
CAS 2	90	Aspect érosif du mamelon Dt évoluant depuis 3 mois avec masse rétroaréolaire. Adénopathie axillaire homolatérale suspecte.	Opacité au QSE du SD. ACR5.
CAS 3	89	Aspect inflammatoire du sein dt avec aspect inflammatoire et ulcéré du mamelon dt.	Opacité de 3 cm de QSE du SD. ACR 5.
CAS 4	49	En 2006 : Mastectomie gauche avec conservation de l'étui cutané pour CCI NOS. En 2009 : Récidive ganglionnaire (9N+/16) En 2019 apparition d'une plaque érythémateuse de 3 cm à distance de l'aréole du sein gauche.	En 2006 : microcalcification étendues situés à l'UQI du SG, ACR5.
CAS 5	48	Ecoulement avec aspect crouteux du mamelon gauche, depuis 1 à 2 mois avec lésion indurée de 2cm environ, rétro-mamelonnaire gauche,	Mammographie et echographie: Epaissement mamelonnaire gche, sans masse, ACR5. IRM mammaire : Sein gauche inflammatoire, avec tumeur etromamelonnaire envahissant la peau et adénopathie axillaire gauche.
CAS 6	54	Découverte à l'autopalpation d'une masse de 4.5 cm à l'union des QS du SG avec rétraction cutanée en regard. Pas de lésion du mamelon cliniquement.	Opacité stellaire UQS du SG, ACR 5.
CAS 7	72	Lésions croûteuses du mamelon gauche depuis plusieurs mois	Lésion stellaire rétromamelonnaire du SG, ACR 4
CAS 8	56	Lors d'un bilan d'AEG : découverte masse rétro-aréolaire de 4 cm de SG. Pas de lésion du mamelon cliniquement.	masse de 3 cm, rétro-aréolaire du SG, ACR5.
CAS 9	87	Lésion crouteuse du mamelon gche	Pas de substratum lésionnel du SD et SG : ACR 2. IRM : ininterprétable
CAS 10	47	Aspect inflammatoire et indurée de la PAM gche de 2 cm GA, traité initialement comme un abcès mais échec du traitement médicale conduit à la réalisation d'une BP de la lésion qui pose le diagnostic de MPS.	Hypertrophie du mamelon gche isolée sans masse. IRM : lésion retromamelonnaire avec Hypertrophie globale de la plaque aréolaire, BIRADS4 . Sans lésion mammaire sous-jacente
CAS 11	79	Tuméfaction rétro-aréolaire du SD de 30mm de GA. Pas de lésion du mamelon cliniquement.	SD : masse rétro-aréolaire de 30 mm avec signes de néoangiogénèse.

Tableau 1 (1/2): présentation clinique et bilan sénologique. \* âge en année, au moment du diagnostic

CAS	age*	PRESENTATION CLINIQUE	mammographie + echographie (+/-IRM mammaire)
CAS 12	64	Nodule du QII du SG fistulisé à la peau, Pas de lésion du mamelon cliniquement.	Masse ACR5 du QII du SG, avec micro-calcifications
CAS 13	63	Masse rétro-aréolaire de 2 cm fixée à la peau avec rétraction mamelonnaire du SD.	Masse spiculée rétro mamelonnaire de 20mm dans le SD, associée à un foyer de micro calcification polymorphe, ACR5.
CAS 14	84	Volumineuse masse mammaire palpable de 80mm chez une patiente démente. Pas de lésion du mamelon cliniquement.	Opacité spiculés avec rétraction cutanée dans le SG, ACR 5
CAS 15	74	Lésion erythémteuse et squameuse de la PAM Gche. Premiere biopsie évoque un aspect de prurigo ou de lésion bulleuse. Devant l'echec de traitement symptomatique, une nouvelle biopsie réalisée mis en evidence une MPS.	Calcifications rétroaréolaires dans le SG, ACR5.  IRM : pas de lésion mammaire sous-jacente.
CAS 16	87	Lésion erythémteuse et squameuse du mamelon et l'areole droits.	Lésion ACR 5 du SD sans masse individualisée.
CAS 17	64	Lors de dépistage, découvert d'un de foyer de microcalcifications QSE SD (ACR5). Pas de lésion du mamelon cliniquement.	Microcalcifications QSE du SD. ACR5,
CAS 18	51	Masse de 20 mm UQS du SD avec rétraction mamelonnaire	Rétractation du mamelon du SD avec une zone de distorsion du parenchyme mammaire à UQS, ACR5.
CAS 19	89	Lsion eczématiforme du mamelon gauche	Information manquante
CAS 20	76	Lésion erosive, suintante et prurigineuse du mamelon Gche évoluant depuis 8 mois.Pas de masse.	Pas de substratum lésionnel pour SG et SD ( ACR1 SD et SG)
CAS 21	61	Lésion erythemateuse de 8 cm du sein droit englobant le mamelon et l'aréole et s'étendant à la peau autour.	Pas de substratum lésionnel sous jacent IRM nonréalisé ( ne tolere pas prcubitus)
CAS 22	56	Tumorectomie pour CCI de UQE Gche. 1 an plus tard apparition d'ecoulement mamelonnaire et lésion eczématiforme du mamelon	Microcalcifications à l'UQE sein G, ACR5
CAS 23	59	Masse à l'UQS du SD. Pas de lésion du mamelon cliniquement.	Large foyer de microcalcifications à UDS du SD, ACR 5. Zone de distorsion architecturale de moins de 2 cm dans le SG, ACR5.
CAS 24	82	Tumeur retroaréolaire avec retraction du mamelon du SG	Distorsion architecturale retroaréolaire du SG, ACR 5.

Tableau 1 (2/2): présentation clinique et bilan sénologique. \* âge : en années, au moment du diagnostic)

## 2.2 Bilan d'extension

Le bilan d'extension montre :

- Présence de métastases ganglionnaires axillaires dans 14 cas parmi 23 cas.
- Présence de métastases à distance dans 5 cas (métastases hépatiques, cérébrales, osseuses) parmi 23 cas.
- Dans un cas, les données relatives au bilan d'extension étaient manquantes.

## 2.3 Prise en charge thérapeutique

(Ces données sont résumées dans le tableau 2 et représentées dans le diagramme 1)

Dans cette série, un seul patient était un homme, il a bénéficié d'un traitement par mastectomie avec détection du GGS (absence de métastase dans le GGS) et surveillance simple sans traitement adjuvant.

5 patientes n'ont pas bénéficié d'un traitement chirurgical. Deux d'entre elles par opposition de leur part aux thérapeutiques proposés, et elles ont bénéficié de soins de confort. Deux autres patientes étaient au stade métastatique au moment du diagnostic, elles ont bénéficié d'une radiothérapie antalgique et une chimiothérapie adjuvante. Une patiente présentait un cancer inflammatoire du sein, après une chimiothérapie néoadjuvante peu efficace par Taxol, la patiente s'opposait au traitement chirurgical et à la chimiothérapie. Elle a bénéficié de soins de confort et de radiothérapie palliative.

12 patientes ont bénéficié d'une mastectomie. 9 d'entre elles ont reçu aussi une radiothérapie et/ou chimiothérapie adjuvante et 4 patientes ont bénéficié d'une surveillance active sans traitement adjuvant.

4 patientes ont été traitées par "pamectomie". Deux d'entre elles ont reçu une radio-chimiothérapie adjuvante et 2 patientes ont reçu une radiothérapie adjuvante.

Une patiente a été traitée par une tumorectomie accompagnée d'une radio-chimiothérapie. Une patiente a été traitée par une tumorectomie puis "pamectomie".

Toutes les patientes qui présentaient une surexpression de Her2 ont bénéficié d'un traitement anti-Her2 et toutes les patiente qui présentaient une expression de récepteurs aux hormones ont bénéficié d'une hormonothérapie.

CAS	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	CAS	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE
CAS 1	Mastectomie totale dt avec curage ganglionnaire axillaire dt Chimiothérapie adjuvante (TAXOL) PERTUZUMAB et TRASTUZUMAB Hormonothérapie	CAS 13	Pamectomie dt Chimiothérapie adjuvante (FEC 100 et TAXOL) Radiothérapie adjuvante. Hormonothérapie.
CAS 2	Mastectomie totale droite avec curage ganglionnaire axillaire droit. La patiente refuse le traitement adjuvant proposé (Chémiothérapie par TAXANES, Herceptin et radiothérapie)	CAS 14	Mastectomie totale gche et picking ganglionnaire gche Hormonothérapie (comorbidités++)
CAS 3	Chimiothérapie néo adjuvante par Taxol : peu efficace. La patiente ne souhaitait pas d'autres explorations ni intervention Radiothérapie externe palliative et soins de confort	CAS 15	Pamectomie gche Radiothérapie adjuvante
CAS 4	Mastectomie totale gauche avec conservation de l'étui cutané et GGS En 2009 : Curage ganglionnaire axillaire, radiothérapie et chimiothérapie adjuvante (TAXOTERE) HERCEPTIN En 2019 : repise chirurgicale cutanée mammaire puis chimiothérapie adjuvante (	CAS 16	Mastectomie totale Dt et GGS Dt Surveillance simple
CAS 5	Chimiothérapie (FEC) Hormonothérapie d'entretien Radiothérapie antalgique (métastases osseuses)	CAS 17	Mastectomie totale dt avec GGS dt Surveillance simple,
CAS 6	Mastectomie totale gche et curage axillaire gche Chimiothérapie adjuvante (FEC100 et TAXOTERE) Radiothérapie adjuvante Hormonothérapie (arrêtée pour intolérance)	CAS 18	Mastectomie totale dt avec conservation de l'étui cutané et GGS dt Chimiothérapie adjuvante Radiothérapie adjuvante
CAS 7	Pamectomie gche curage ganglionnaire axillaire gche Chimiothérapie adjuvante (TAXOTERE et ENDOXAN) HERCEPTIN Radiothérapie adjuvante Hormonothérapie	CAS 19	Exérèse du mamelon gauche, Exerese incomplete Absentention thérapeutique (souhait de la patiente)
CAS 8	Mastectomie totale gche et curage ganglionnaire axillaire gche Chimiothérapie adjuvante (Endoxan®) Radiothérapie adjuvante Hormonothérapie (FEMARA)	CAS 20	Pamectomie gche Radiothérapie adjuvante
CAS 9	Soins de confort (souhait de la patiente et validé par une consultation oncogériatrique)	CAS 21	Chimiothérapie adjuvante (TAXOTERE) HERCEPTIN Radiothérapie à visée antalgique
CAS 10	Tumorectomie gche Chimiothérapie adjuvante (FEC 100, taxol) Herceptin Radiothérapie adjuvante Hormonothérapie	CAS 22	Tumorectomie gche Surveillance simple Pamectomie un an plus tard (la patiente refus de mastectomie)
CAS 11	Mastectomie totale dt avec curage ganglionnaire axillaire dt Chimiothérapie Adjuvante (TAXOL-ENDOXAN) Radiothérapie Hormonothérapie	CAS 23	Mastectomie totale Dt avec exérèse de ganglion sentinelle Dt Tumorectomie Gche avec curage axillaire Gche Chimiothérapie adjuvante (FEC 100 et TAXOTERE) HERCEPTIN Radiothérapie adjuvante Hormonothérapie
CAS 12	Mastectomie totale gche avec un curage ganglionnaire axillaire gche Chimiothérapie adjuvante (FEC 100 et TAXOL) Radiothérapie adjuvante Hormonothérapie	CAS 24	Mastectomie totale gche avec curage ganglionnaire axillaire gche Radiothérapie adjuvante Hormonothérapie

Tableau 2 : prise en charge thérapeutique.

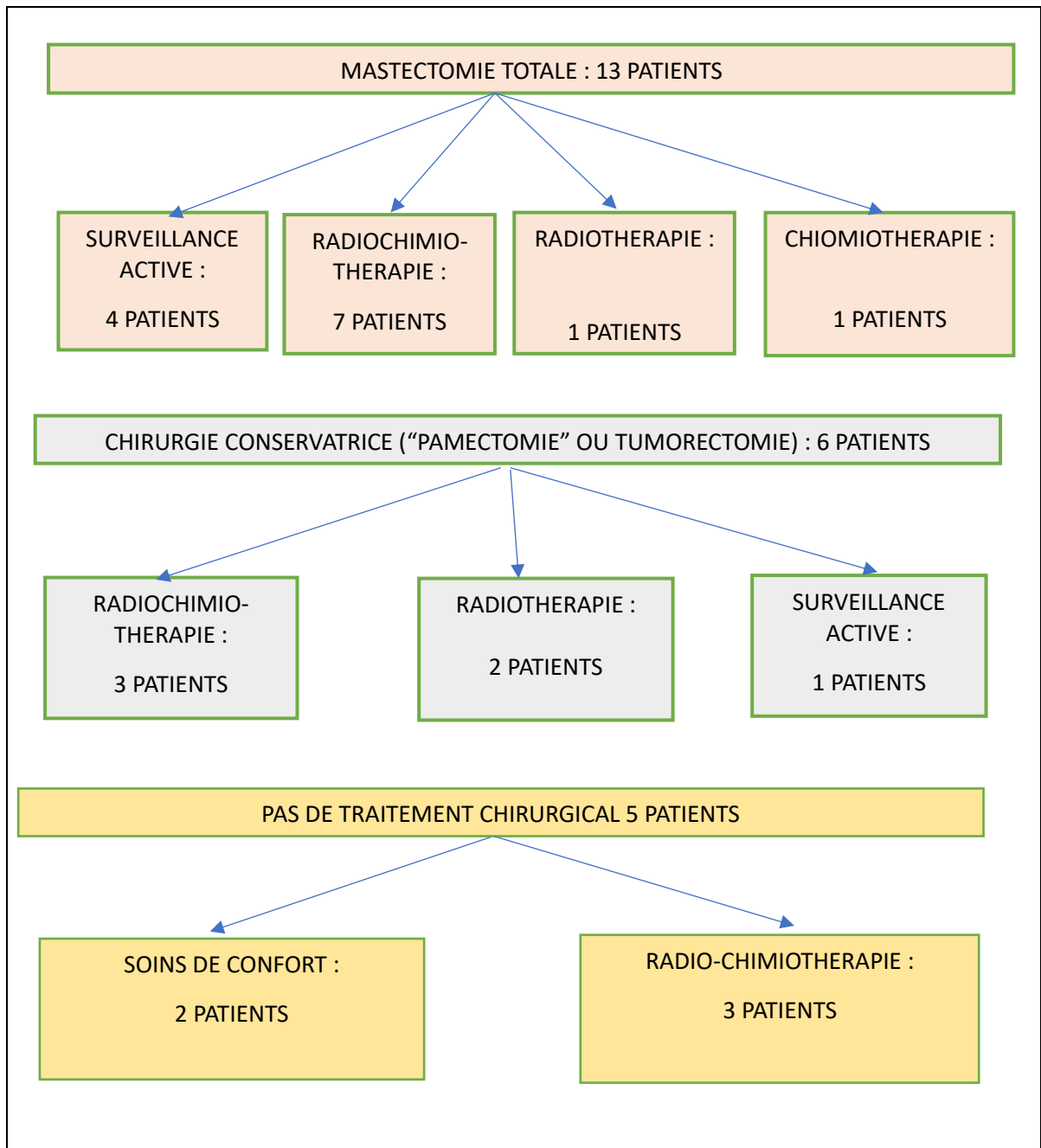


Diagramme 1 : prise en charge thérapeutique.

### 3. Lecture des comptes rendus anatomopathologiques de la maladie de Paget :

Nous avons relu les comptes rendus anatomopathologiques des prélèvements mammaires et mamelonnaires de tous les patients inclus dans cette étude.

Dans 15 cas (62.5% des cas) le diagnostic de MPS a été posé par une coloration standard (HES) seule. Dans 9 cas (37.5% des cas) le diagnostic a été confirmé par une étude immunohistochimique.

Nous avons constaté que lorsque la MPS est de découverte fortuite sur pièce d'exérèse pour carcinome mammaire, le diagnostic de MPS a été posé le plus souvent (6 cas sur 7) par une coloration histologique standard (HES) sans technique complémentaire. Alors que lorsque s'agit d'une biopsie pour suspicion de MPS, le diagnostic de MPS a été toujours confirmé par une étude immunohistochimique.

Lorsqu'une étude immunohistochimique est réalisée, l'immunomarquage par CK7 est toujours utilisé. D'autres immunomarquages sont moins souvent utilisés (GATA3 ; SOX10 ; CK20 ; PS100 ; ...), cela dépendait des diagnostics évoqués à la coloration standard et des habitudes du pathologiste.

#### **4. Examen histologique :**

##### **4.1 Maladie de Paget du sein :**

On a observé au niveau du mamelon une prolifération tumorale intra-épidermique, s'étendant parfois à l'aréole.

Au sein de l'épiderme, les cellules tumorales sont le plus souvent localisées dans les couches basale et parabasale. Elles sont souvent regroupées en amas de quelques cellules 'aspect pagétoïde' et se dispersent entre les kératinocytes aussi (Figure 1 et 2). Rarement, elles forment des structures glandulaires acinaires intra-épidermiques. (Figure 3).

Les cellules sont de grande taille (plus grandes que les kératinocytes). Le cytoplasme est abondant, de coloration pale et vacuolisé par de multiples vacuoles peu visibles, de taille et forme variables. Cet aspect vacuolaire du cytoplasme est observé aussi dans les lésions de carcinome canalaire in-situ sous-jacent. Le noyau est élargi, vésiculeux et de contour irrégulier avec un ou plusieurs nucléoles proéminents (figure 4).

La coloration par le Bleu Alcian, colore le cytoplasme et souligne mieux le caractère multi-vacuolaire du cytoplasme.



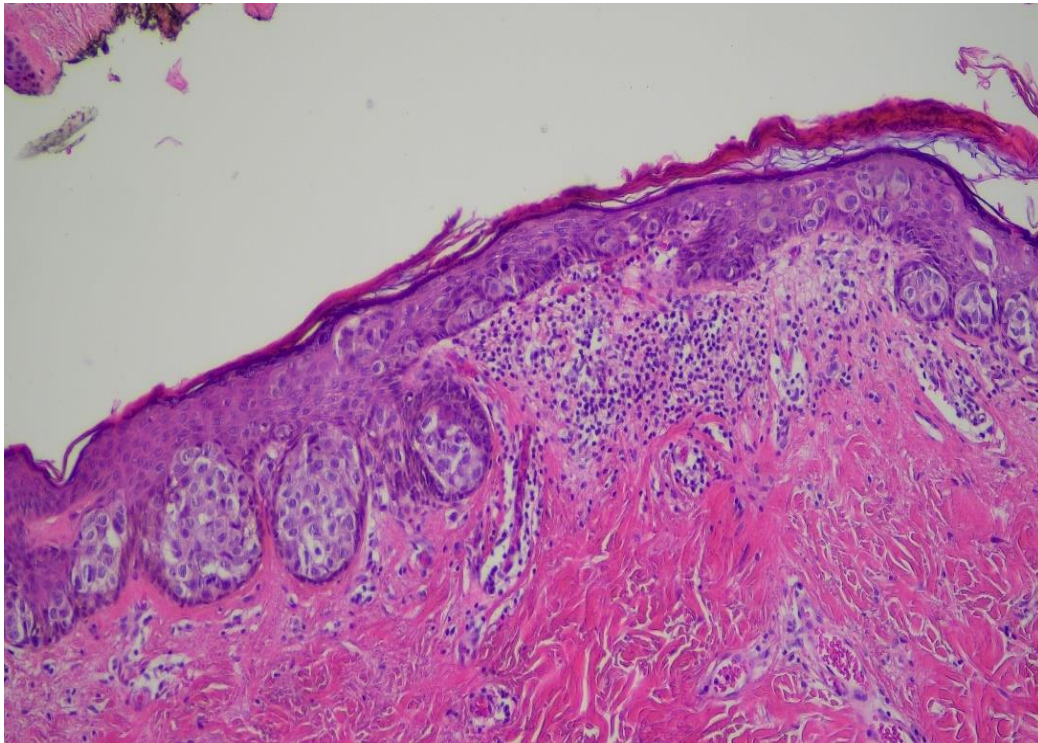


Figure 1 : MPS, prolifération tumorale intra-épidermique d'architecture pagétoïde.

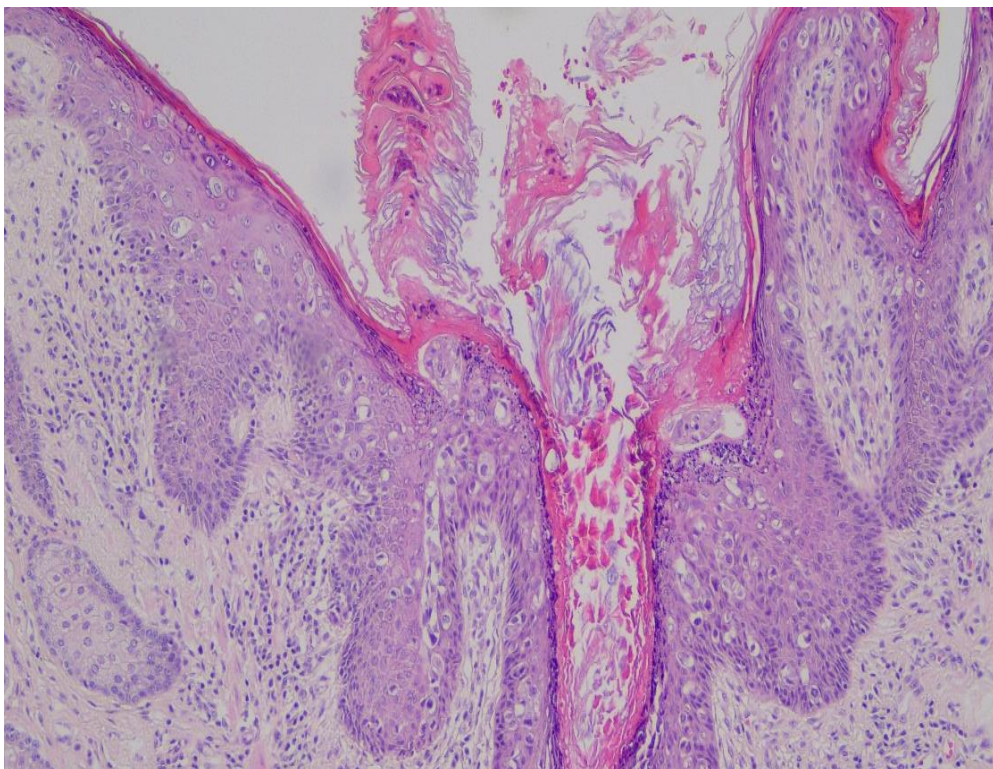


Figure 2: MPS, prolifération tumorale intra-épidermique dispersée entre les kératinocytes



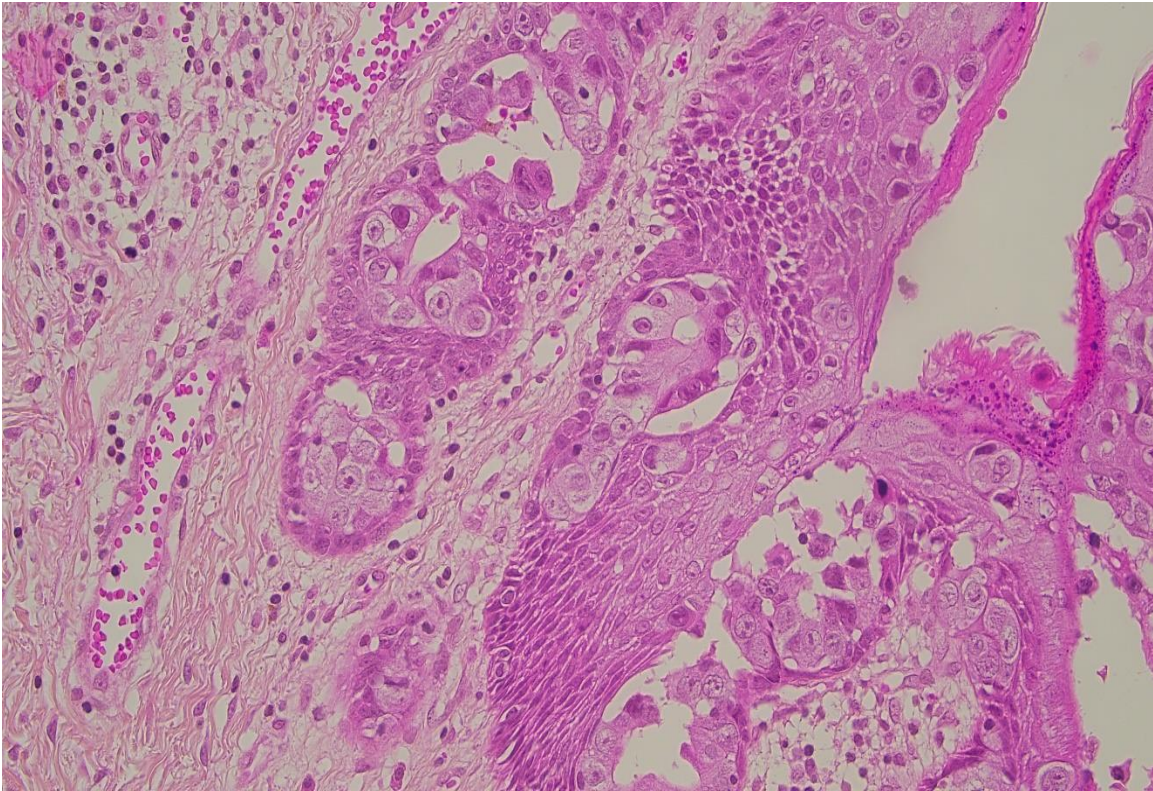


Figure 3 : MPS, prolifération tumorale intra-épidermique d'architecture glandulaire acinaire.

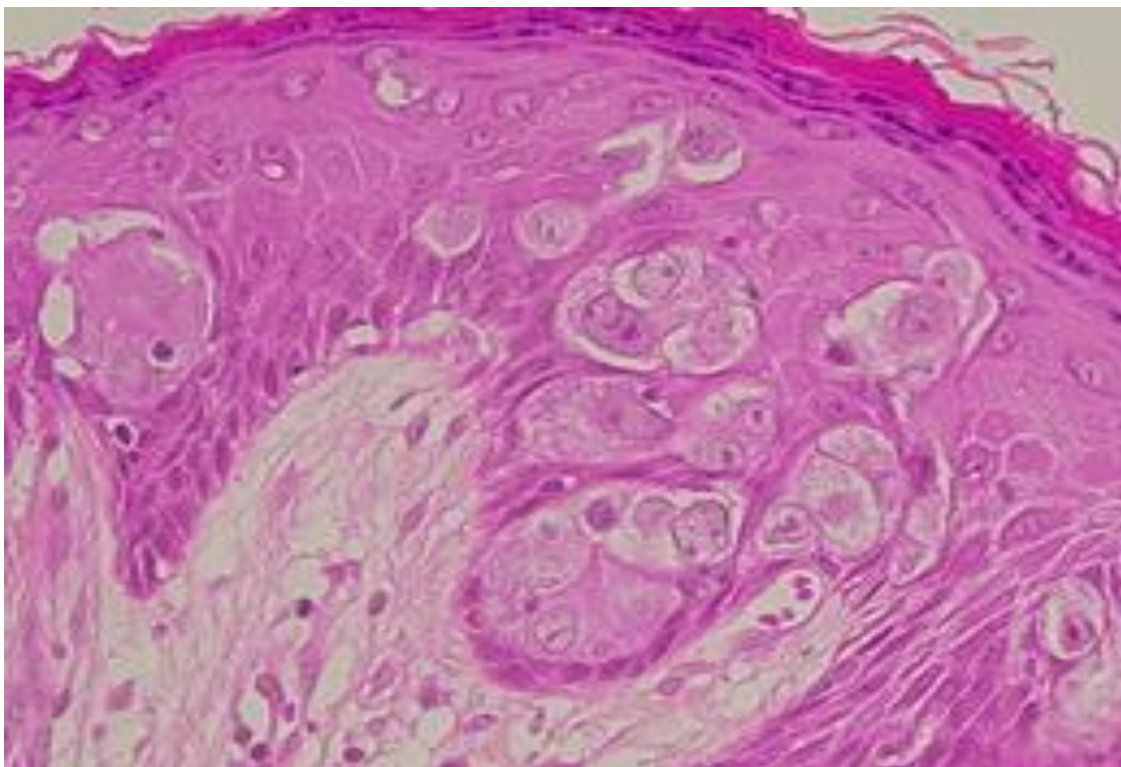


Figure 4 : MPS, le cytoplasme des cellules tumorales est vacuolisé et le noyau est vésiculeux et nucléolé.



L'épiderme est souvent ulcéré rendant parfois le diagnostic difficile surtout avec la rareté de cellules tumorales dans certains cas et les changements régénératifs qui subissent les kératinocytes après une ulcération, mimant parfois des cellules carcinomateuses.

Le derme est particulièrement riche en structure capillaires. Il est le siège d'un infiltrat inflammatoire mononucléé (figure 5).

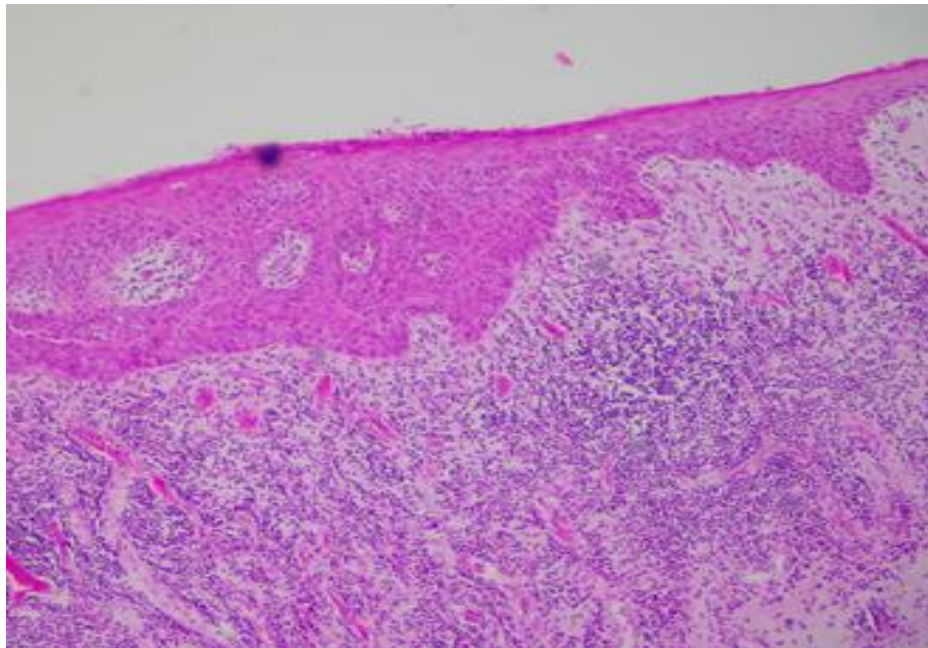


Figure 5 : MPS, le derme est particulièrement riche en structures vasculaires, congestives.

#### **4.2 Carcinome mammaire sous-jacent :**

(Ces résultats sont résumés dans le tableau 3 et représentés dans le diagramme 2).

Dans 21 cas (87.5% de cas), la maladie de Paget du sein était accompagnée d'un carcinome mammaire sous-jacent (dans le même sein).

Dans 15 cas (62.5% de cas), la maladie de Paget du sein était accompagnée d'un carcinome mammaire sous-jacent de type CCIS. Le CCIS était de haut grade dans 14 cas (figure 6) et de grade intermédiaire dans 1 cas. Parmi les 15 cas de MPS avec CCIS, les lésions de CCIS étaient visibles dans la zone rétro-mamelonnaire dans 12 cas (80% de cas).

Dans 17 cas (70.83% de cas), la maladie de Paget du sein était accompagnée d'un carcinome mammaire sous-jacent invasif de type NOS, de grade SBR III dans 5 cas, de grade SBR II dans 11 cas et de grade SBR I dans un cas.

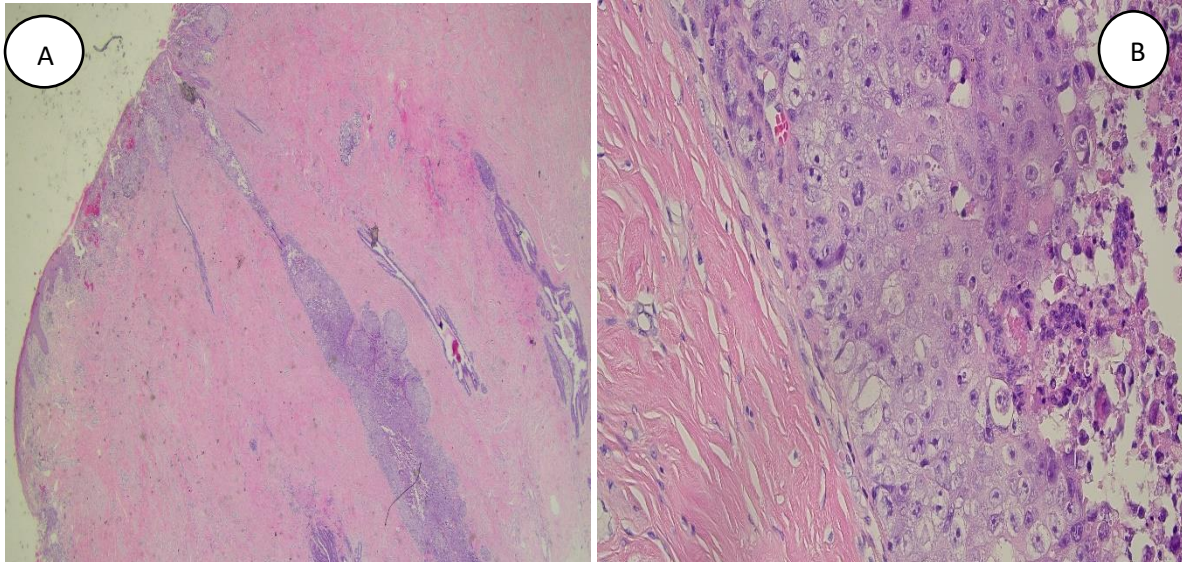


Figure 6 : (A) CCIS de localisation rétro-mamelonnaire. La lésion de CCIS dans le canal galactophore est en continuité avec la MPS. (B) CCIS de HG, les atypies sont marquées avec nécrose intracanalair.

## 5. Etude immunohistochimique et par hybridation in-situ :

(Ces résultats sont résumés dans le tableau 5).

### CK7 :

Dans tous les cas de MPS, CK7 montrait un marquage cytoplasmique et membranaire dans au moins 95% de cellules tumorales.

### Les récepteurs des œstrogènes (RO) :

Les RO était négatif dans 9 cas (7.5% des cas) de MPS, dans 9 cas (60% des cas) de CCIS et dans 9 cas (52.9% des cas) de carcinome mammaire invasif.

### Les récepteurs de la progestérones (RP) :

Les RP était négatifs dans 10 cas (41.6% des cas) de MPS, dans 10 cas (66.6% des cas) de CCIS et dans 7 cas (41.17% des cas) de carcinome mammaire invasif.

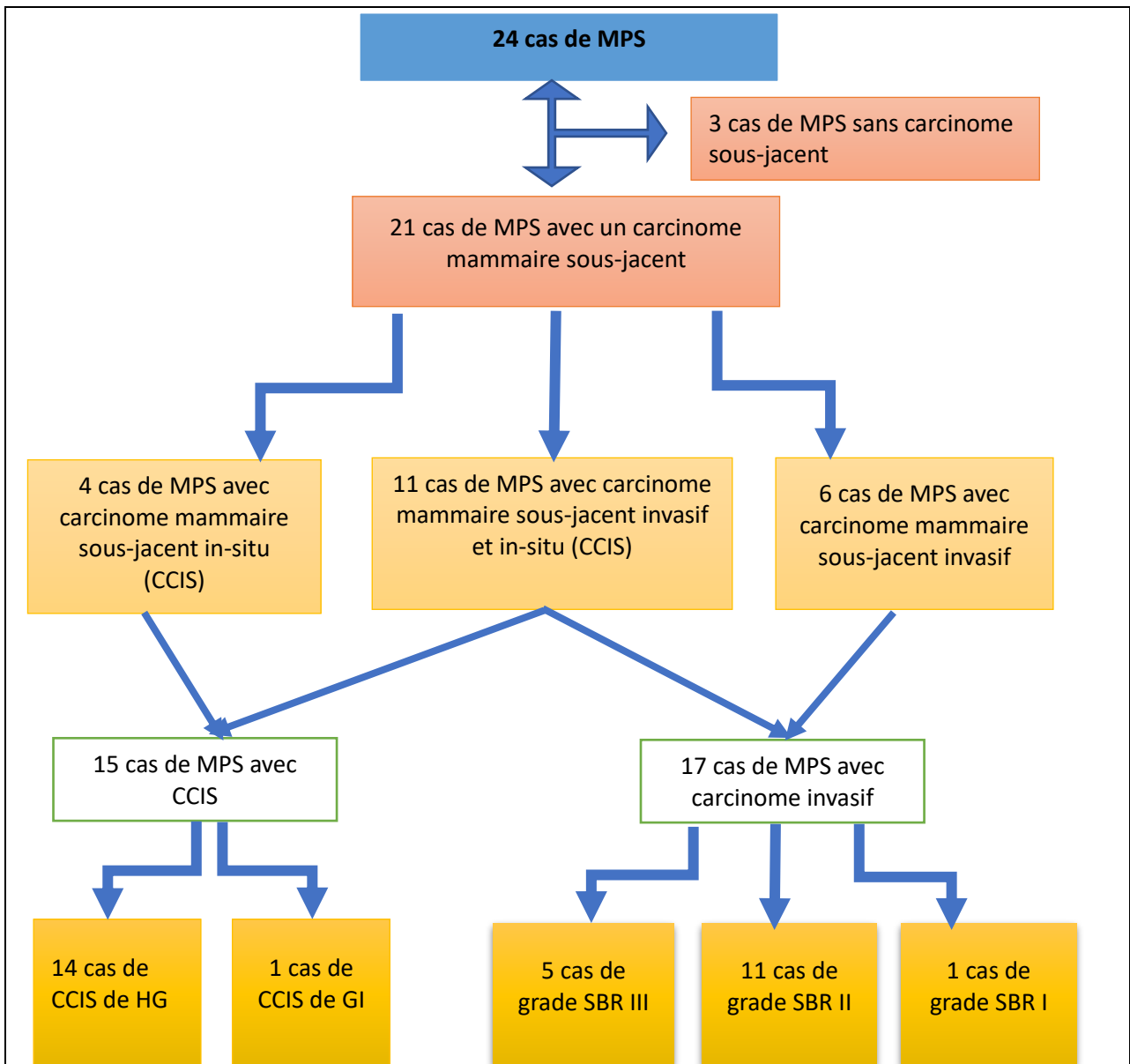


Diagramme 2 : caractéristiques des carcinomes mammaires accompagnant la maladie de Paget dans une série de 24 patients.

**Ki67 :**

Dans la MPS, l'index de prolifération Ki67 variait entre 5% et 80%. Dans le CCIS il variait entre 5% et 80% et entre 5% et 70% dans le carcinome invasif.

**Her2 :**

On a observé une surexpression de Her2 dans 20 cas (83.33% des cas) de MPS, dans 12 cas (80% des cas) de CCIS et dans 10 cas de carcinome mammaire invasif (58.82% des cas).



La relecture des lames d'immunohistochimie lors de ce travail montrait des résultats concordants avec ceux du diagnostic de routine sauf pour un cas où Her2 était considéré comme négative (score 1+) lors de lecture de diagnostic initial mais la relecture de la lame lors de ce travail, montre des plages tumorales avec un marquage complet et fort de score 3+. Une étude par hybridation in-situ confirmait ce résultat en montrant une amplification de Her2 (figure 7).

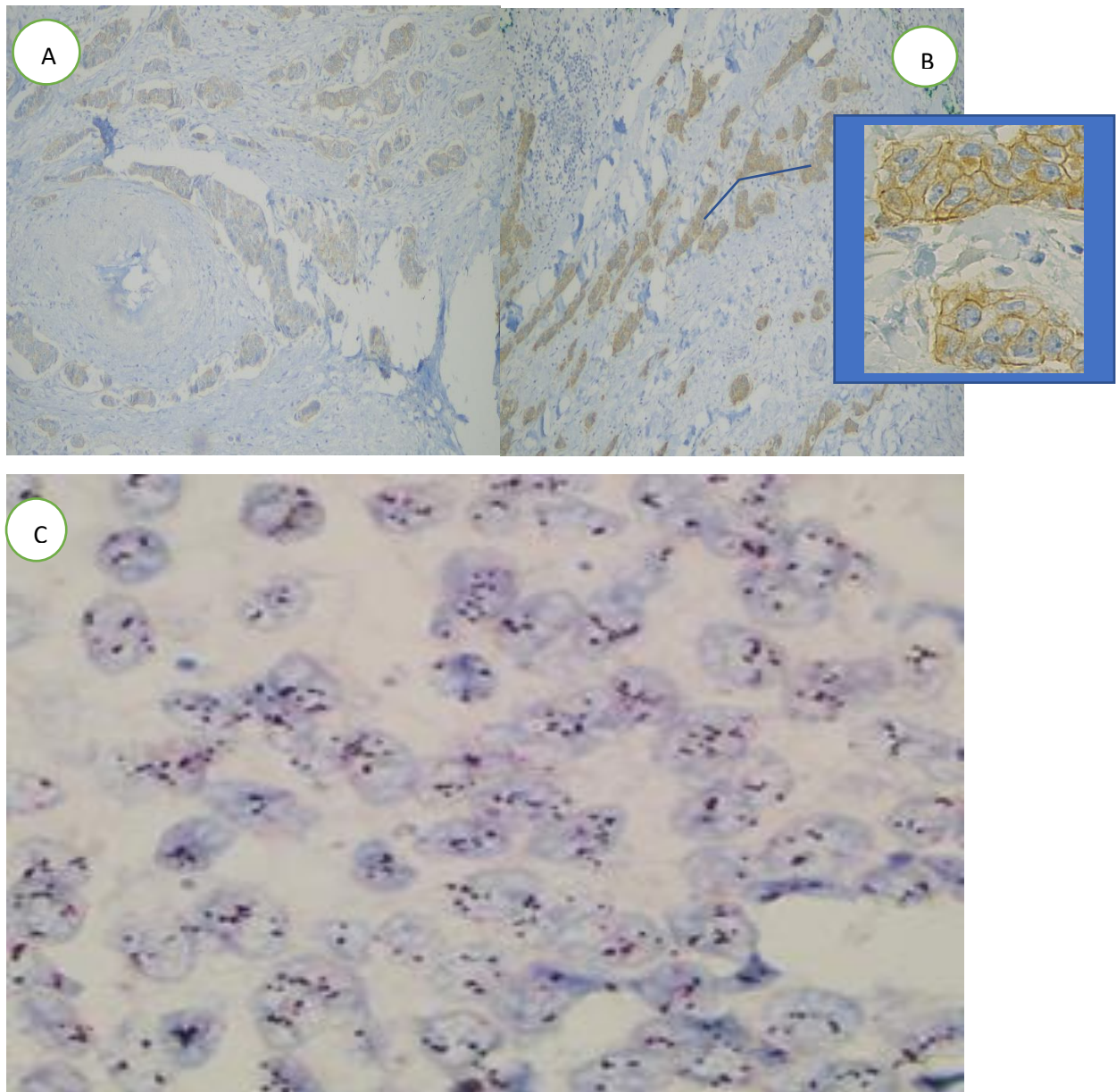


Figure 7 : a) Her2 en IHC, score 1+ ; b) Her2 en IHC score 3+ ;  
c) CISH, amplification de Her2.

CAS	CARCINOME MAMMAIRE :				CARCINOME MAMMAIRE :		M	N
	LOCALISATION	TYPE HISTOLOGIQUE	GRADE SBR	TAILLE EN CM (GA)	TYPE	LOCALISATION		
CAS 1	3 foyers multicentrique	NOS	II	0,4 à 2,9	CCIS de HG	rétro-mamelonnaire	M1	N3
CAS 2	rétro-mamelonnaire	NOS	III	3,5	CCIS de HG	peripherique dans les 4 quadrans	M0	N2
CAS 3	QSE	NOS	II	2	NV	NV	M0	N0
CAS 4	NV	NV	NV	NV	CCIS de HG avec comédonecrose	peripherique dans les QII et QIE	M0	N2
CAS 5	rétro-mamelonnaire	NOS	II	2	NV	NV	M1	cN1
CAS 6	UQS	NOS	I	4,5	CCIS DE GI	peripherique	M0	N2
CAS 7	rétro-mamelonnaire	NOS	II	2,5	CCIS de HG	retro-mamelonnaire	M0	N1
CAS 87	rétro-mamelonnaire	NOS	III	2,5	CCIS de HG	rétro-mamelonnaire	M0	N2
CAS 9	NV	NV	NV	NV	NV	NV	cM0	cN0
CAS 10	rétro-mamelonnaire	NOS	III	1,6	CCIS de HG	rétro-mamelonnaire	M0	N0
CAS 11	rétro-mamelonnaire	NOS	II	3,5	NV	NV	M0	N1
CAS 12	QII	NOS	III	3,5	NV	NV	M0	N1
CAS 13	rétro-mamelonnaire	NOS	II	2,3	CCIS de HG	rétromamelonnaire et rétro-aréolaire	M0	N1
CAS 14	rétro-mamelonnaire	NOS	II	6	NV	NV	M1	N1
CAS 15	NV	NV	NV	NV	CCIS de HG	retro-mamelonnaire	M0	N0
CAS 16	NV	NV	NV	NV	CCIS de HG	rétro-mamelonnaire	M0	N0
CAS 17	QSE	NOS	II	< 0,1	CCIS de HG	QSE et en retromamelonnaire	M0	N0
CAS 18	UQSD	NOS	II	2	CCIS de HG	périphérique et rétromamelonnaire	M0	N0
CAS 19	NV	NV	NV	NV	CCIS de HG	retromamelonnaire	M0	N0
CAS 20	NV	NV	NV	NV	NV	NV	M1	N1
CAS 21	NV	NV	NV	NV	NV	NV	M1	N1
CAS 22	UQE	NOS	II	0,2	CCIS de HG	périphérique et rétromamelonnaire	Mx	Nx
CAS 23	UQS	NOS	III	2,5	CCIS de HG	périphériques et rétromamelonnaire	M0	N0
CAS 24	rétro-aréolaire	NOS	II	4	NV	NV	M0	N1

Tableau 3 : Caractéristiques des carcinomes mammaires accompagnant la maladie de Paget dans une série de 24 patients. (NV : non vu)

## 6. Sous type moléculaire :

(Ces résultats sont résumés dans le tableau 5 et le diagramme 3).

Le sous-type moléculaire luminal A est défini par RO positif et/ou RP positif et Ki67 bas et Her2 négative.

Le sous-type moléculaire luminal B est défini par RO positif et/ou RP positif et Ki67 élevé ou Her2 surexprimée. Le sous-type moléculaire Her2 enrichi est défini par Her2 surexprimée et RO négatif et RP négatif. Le sous-type moléculaire basal-like est défini par Her2 négative et RO négatif et RP négatif.

Dans la maladie du Paget, on a observé :

Un sous-type moléculaire Her2 enrichi dans 14 cas (58.33% de cas) (figure 8),

Un sous-type moléculaire luminal B dans 6 cas (25% de cas) (figure 9)

Un sous-type moléculaire de type basal-Like dans 2 cas (8.33% de cas).

Un sous-type moléculaire de type luminal A dans 2 cas (8.33% de cas).

La répartition des sous-types diffère entre les formes symptomatiques et les formes de découverte fortuite de la MPS. On note une nette prédominance de sous-type Her2 enrichi dans les formes symptomatiques. Le tableau 4 résume la répartition des sous-types moléculaires dans la MPS en fonction de la présentation clinique, du grade SBR et des éléments du stade TNM 2017.

		Luminal A	Luminal B	Her2	Basal-like
Présentation clinique	MPS symptomatique	1	3	11	2
	MPS de découverte fortuite	1	3	3	0
SBR	SBR I	1	0	0	0
	SBR II	1	3	6	1
	SBR III	0	0	3	2
T*	T1	0	1	3	0
	T2	2	4	4	1
	T3	0	1	0	0
	T4	0	1	0	0
M*	M0	2	6	10	1
	M1	0	1	3	1
N*	N0	0	1	7	1
	N1	1	4	3	0
	N2 ou N3	1	1	3	0

Tableau 4 : répartition des sous-types moléculaires dans MPS en fonction de la présentation clinique de la MPS du grade SBR et classification TNM (\* TNM 2017).

Le CCIS montre le même sous-type moléculaire que la maladie de Paget concomitante dans 13 cas (86.66 % de cas). Dans 2 cas le CCIS montre un sous-type moléculaire différent de celui de la maladie de Paget, le CCIS était de sous-type luminal-B et la MPS de sous-type Her2 enrichi.

La composante invasive du carcinome mammaire montre le même sous-type moléculaire que la maladie de Paget dans 13 cas (76.47% de cas). Dans trois cas la MPS montre un sous-type Her2 enrichi et la composant invasive montre un sous-type luminal B et dans un cas la MPS montre un sous-type basal-like et la composant invasive montre un sous-type luminal B.

Dans la MPS comme dans le CCIS, le sous-type Her2 enrichi prédominait, suivi par le sous-type luminal B.

Dans le carcinome invasif, le sous-type luminal B. prédominait, suivi par le sous-type Her2 enrichi.

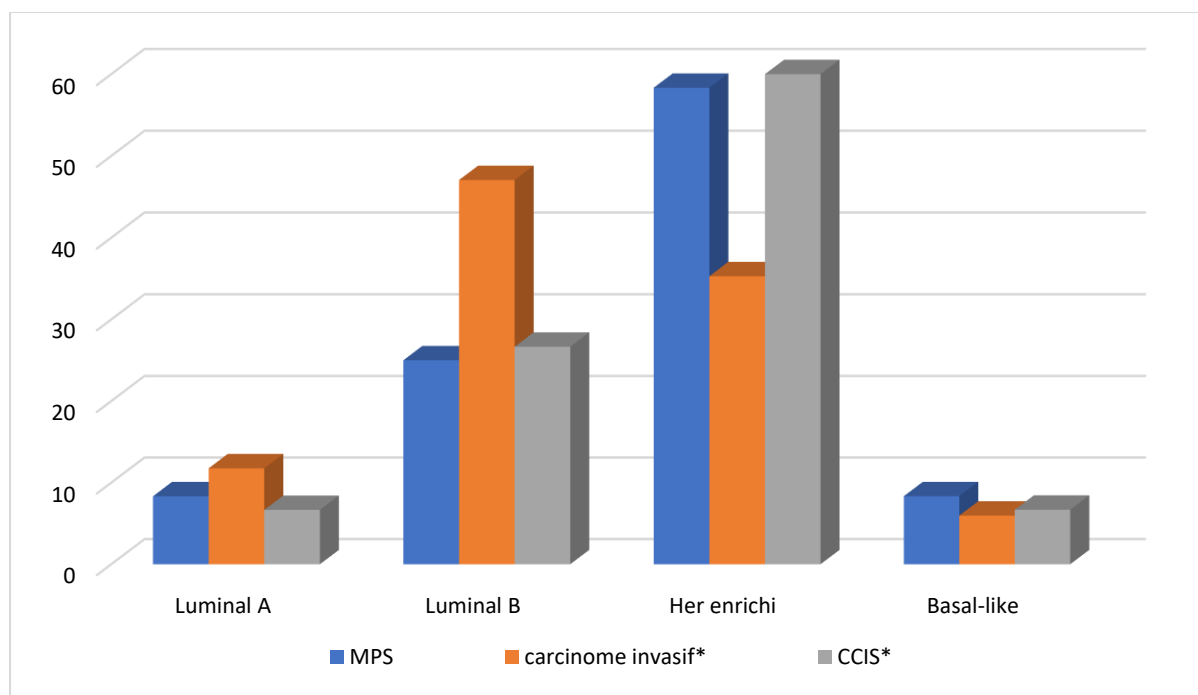


Diagramme 3 : répartition des sous-types moléculaires dans la MPS, le CCIS et le carcinome invasif l'accompagnant. (\* accompagnant la MPS dans le même sein)

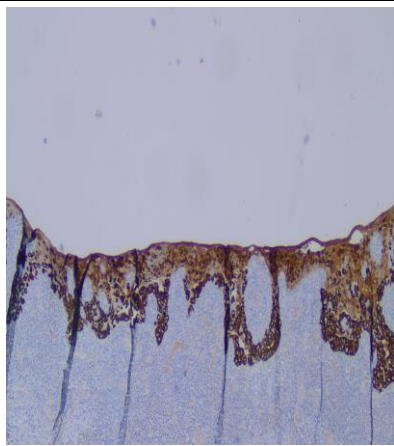
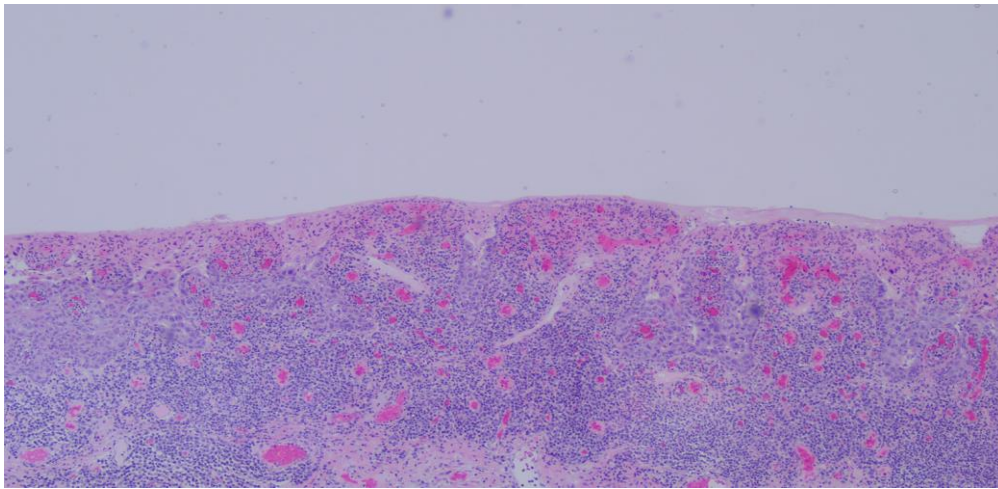
CAS	Composant	profilé IHC				STM
		RO	RP	Ki67	Her2	
CAS 1	MPS	0	0	30	3	Her2 enrichi
	CCIS	0	0	5	3	Her2 enrichi
	IBC	5	0	70	3	Her2 enrichi
CAS 2	MPS	0	0	70	3+	Her2 enrichi
	CCIS	0	0	50	3+	Her2 enrichi
	IBC	0	0	65	3+	Her2 enrichi
CAS3	MPS	0	0	60	3	Her2 enrichi
	CCIS	AB	AB	AB	AB	AB
	IBC	0	0	30	0	Her2 enrichi
CAS 4	MPS	30	0	25	3	Her2 enrichi
	CCIS	0	0	20	3	Her2 enrichi
	IBC	AB	AB	AB	AB	AB
CAS 5	MPS	0	0	RC	CISH -	Basal-like
	CCIS	AB	AB	AB	AB	AB
	IBC	80	50	20	0	Luminal B
CAS 6	MPS	50	50	5	0	Luminal A
	CCIS	50	30	10	0	Luminal A
	IBC	90	90	7	0	Luminal A
CAS 7	MPS	50	10	30	3	Luminal B
	CCIS	90	50	15	3	Luminal B
	IBC	100	25	15	3	Luminal B
CAS 8	MPS	50	0	RC	3	Luminal B
	CCIS	50	10	5	3	Luminal B
	IBC	100	0	10	3	Luminal B
CAS 9	MPS	30	0	10	3	Luminal B
	CCIS	AB	AB	AB	AB	AB
	IBC	AB	AB	AB	AB	AB
CAS 10	MPS	20	20	30	3	Her2 enrichi
	CCIS	90	0	50	3	Her2 enrichi
	IBC	70	0	5	3	Her2 enrichi
CAS 11	MPS	90	90	10	3	Luminal B
	CCIS	AB	AB	AB	AB	AB
	IBC	90	90	10	3	Luminal B
CAS 12	MPS	100	5	0	0	Luminal B
	CCIS	AB	AB	AB	AB	AB
	IBC	100	25	25	0	Luminal B
CAS 13	MPS	0	0	10	3	Her2 enrichi
	CCIS	95	80	30	0	Luminal B
	IBC	95	80	25	0	Luminal B
CAS 14	MPS	50	50	10	3	Luminal B
	CCIS	AB	AB	AB	AB	AB
	IBC	100	70	25	3	Luminal B
CAS 15	MPS	0	1	40	3	Her2 enrichi
	CCIS	0	0	20	3	Her2 enrichi
	IBC	AB	AB	AB	AB	AB
CAS 16	MPS	0	0	30	3	Her2 enrichi
	CCIS	0	0	40	3	Her2 enrichi
	IBC	AB	AB	AB	AB	AB
CAS 17	MPS	0	0	40	3	Her2 enrichi
	CCIS	0	0	20	3	Her2 enrichi
	IBC	0	0	RC	3	Her2 enrichi
CAS 18	MPS	0	0	90	3	Her2 enrichi
	CCIS	0	0	80	3	Her2 enrichi
	IBC	0	0	10	0	Basal-like
CAS 19	MPS	0	0	20	0	Basal-like
	CCIS	0	0	10	0	Basal-like
	IBC	AB	AB	AB	AB	AB
CAS 20	MPS	0	0	70	3	Her2 enrichi
	CCIS	AB	AB	AB	AB	AB
	IBC	AB	AB	AB	AB	AB
CAS 21	MPS	0	0	60	3	Her2 enrichi
	CCIS	AB	AB	AB	AB	AB
	IBC	AB	AB	AB	AB	AB
CAS 22	MPS	0	0	80	3	Her2 enrichi
	CCIS	0	0	40	3	Her2 enrichi
	IBC	0	0	45	3	Her2 enrichi
CAS 23	MPS	10	10	20	3	Her2 enrichi
	CCIS	15	15	20	3	Luminal B
	IBC	90	70	30	3	Luminal B
CAS 24	MPS	100	100	5	1	Luminal A
	CCIS	AB	AB	AB	AB	AB
	IBC	95	95	5	1	Luminal A

Tableau 5 : expression immunohistochimique de RO, RP, Ki67 et Her2 ainsi que le sous-type moléculaire dans la MPS et le carcinome mammaire l'accompagnant.

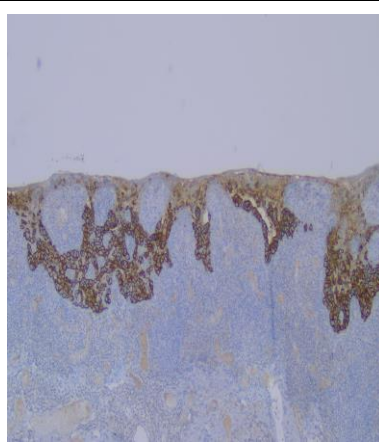
(IBC : invasif breast carcinoma ; RC : rares cellules tumorales évaluables ; CISH- : CISH négative ; Ab : absent)



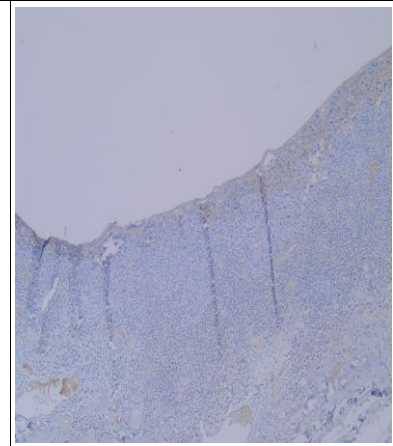
HES : infiltration massive de l'épiderme par des cellules tumorales, regroupées en amas.



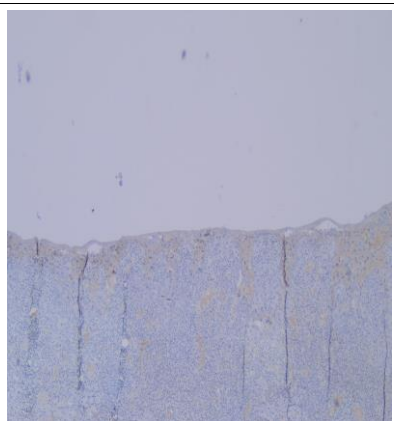
CK7 positive



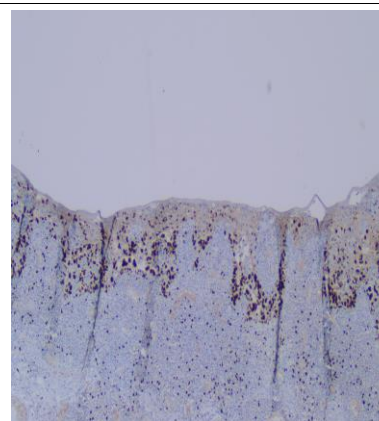
Her2 : positive (score 3+)



RO négative (0%)



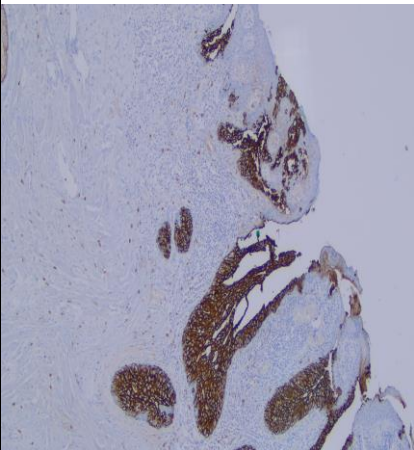
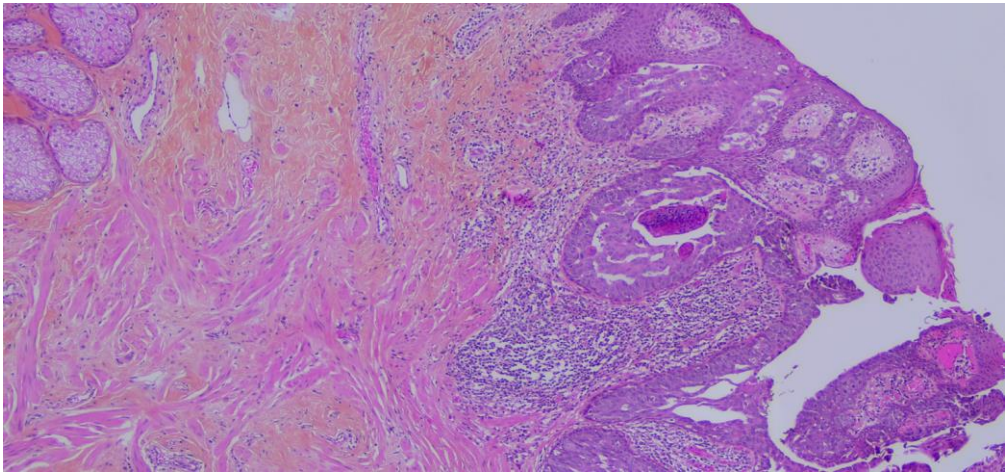
RP négative (0%)



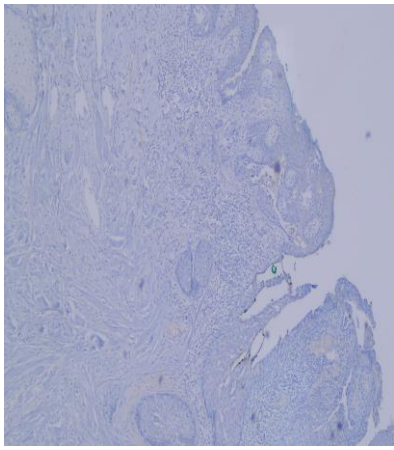
Ki67 à 60% et marque des noyaux ascensionnés

Figure 8 : maladie de Paget du sein, profil immunohistochimique de sous-type moléculaire Her2 enrichi

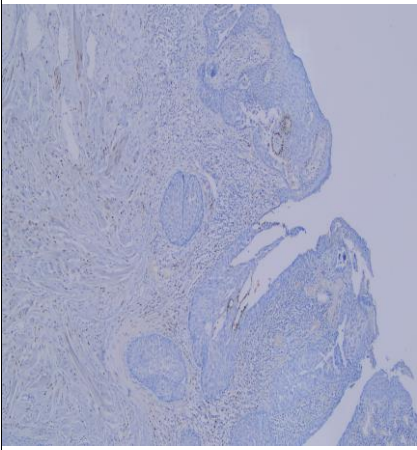
HES : infiltration massive de l'épiderme par des cellules atypiques, regroupées en amas.



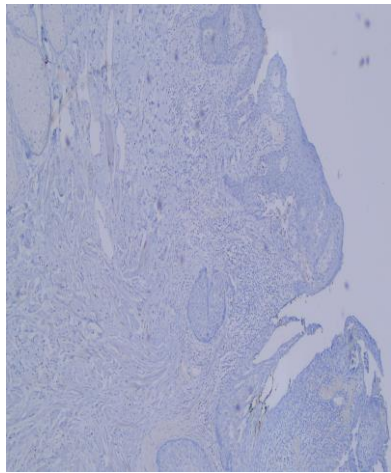
CK7 positive



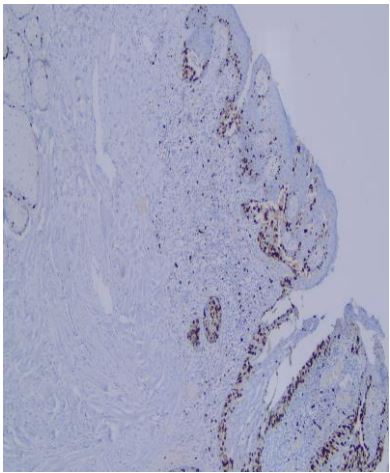
Her2 négative (score 0)



RO négative (0%)



RP négative (0%)



Ki67 à 30%

Figure 9 : maladie de Paget du sein, profil immunohistochimique de sous-type moléculaire basal-like

## V) DISCUSSION

### 1. Généralités :

Il s'agit d'une étude non interventionnelle, rétrospective monocentrique afin d'étudier la répartition des différents sous-types moléculaires dans la MPS, en utilisant une approche immunohistochimique.

L'étude permettra aussi de comparer le sous-type moléculaire de la MPS à celui du carcinome mammaire sous-jacent lorsqu'il y en a un.

Notre étude s'est portée sur 24 patients, un homme de 79 ans et 23 femmes âgées de 49 ans à 90 ans avec un âge moyen de 65.47 ans.

La maladie de Paget est une présentation rare du cancer du sein (1 à 4,3 % de cancer du sein). L'incidence de la maladie de Paget avec cancer sous-jacent a diminué aux États-Unis depuis 1988, alors que l'incidence de la maladie de Paget sans cancer sous-jacent est restée relativement stable. (9).

La maladie de Paget touche principalement les femmes ménopausées, au cours de la cinquième ou sixième décennie de vie (âge moyen de 57 ans). Elle a été observée chez des hommes et de rares cas ont été rapportés chez des adolescentes (10)

Elle se présente comme une plaque érythémateuse, bien limitée, érosive ou ulcérée et parfois kératosique et squameuse, intéressant le mamelon et/ou l'aréole, et rarement la peau adjacente (photo 1 et 2). Il existe souvent un écoulement mamelonnaire et/ou une rétraction du mamelon.

En raison de ses caractéristiques et d'éventuelle résolution temporaire avec ou sans application de corticostéroïdes topiques, la MPS peut être confondue avec une affection cutanée bénigne telle qu'une dermatite de contact, retardant ainsi le diagnostic et la prise en charge, ce que peut constituer une perte de chance car la MPS s'accompagne le plus souvent d'un carcinome mammaire sous-jacent.





*Photo 1 : Une femme de 56 ans, sein gauche. Erythème avec érosion de la plaque aréolo-mamelonnaire. (Source : patholgyoutline.com)*

Photo 2 : MPS du sein, aspect érythémateux, squameux et crouteux de la PAM

Source : [https://www.uvt.rnu.tn/resourcesuvt/cours/atlas\\_dermato/atlas/pagetfin.htm](https://www.uvt.rnu.tn/resourcesuvt/cours/atlas_dermato/atlas/pagetfin.htm)

Dans notre étude nous avons rencontré un cas d'une patiente qui présentait une lésion érythémateuse et squameuse de la PAM gauche. Une première biopsie retrouvait un épiderme ulcéré mais pas de cellules tumorales ou d'élément suspect de malignité. Un diagnostic de prurigo ou de pathologie bulleuse a été proposé et un traitement symptomatique par des corticoïdes topiques a été appliqué. Devant l'absence d'amélioration, une nouvelle biopsie a été réalisée, mettant en évidence un épiderme infiltré par des cellules tumorales glandulaires atypiques, compatible avec une maladie de Paget.

Parfois, la maladie de Paget du sein est découverte fortuitement sur pièce d'exérèse, surtout pour un carcinome mammaire, sans traduction clinique au niveau du mamelon ni de l'aréole.

Dans notre étude nous avons rencontré 7 cas (sur 24 cas) avec une maladie de Paget du sein découverte fortuitement. Elle n'a pas été évoquée dans le dossier clinique avant la chirurgie ni dans les renseignements cliniques communiqués pour l'analyse du prélèvement sur lequel elle est découverte.

## **2. Poser le diagnostic de la maladie de Paget du sein**

### **2.1 Quel prélèvement pour poser le diagnostic de MPS**

Le diagnostic de la maladie de Paget peut être posé à partir d'une biopsie wedge, d'une biopsie superficielle en « shaving », d'une biopsie punch ou pièce d'exérèse emportant la plaque aréolo-mamelonnaire.

Parmi les prélèvements biopsiques, la biopsie wedge est la méthode la plus adaptée pour poser le diagnostic car l'épiderme est représenté adéquatement et la biopsie est susceptible d'inclure une partie des canaux galactophores afin d'évaluer la présence d'un CCIS. La biopsie par shaving est moins susceptible de contenir un nombre suffisant de cellules de Paget, en particulier lorsque la surface de la lésion est ulcérée. Bien qu'une biopsie punch inclue le derme sous-jacent et éventuellement une partie d'un canal, il y a souvent peu d'épiderme à examiner donc elle peu adapté au diagnostic de MPS (11).

### **2.2 Examen histologique :**

Histologiquement, la maladie de Paget de sein correspond à une prolifération tumorale intra-épidermique, composée de grandes cellules au cytoplasme pale et vacuolisé avec un noyau atypique et nucléolé. Leur cytoplasme est coloré par la réaction du PAS et par le Bleu Alcian, soutenant leur origine glandulaire (12).

Les cellules sont dispersées ou regroupées en amas au sein de l'épiderme. Elles sont le plus souvent localisées dans la couche basale mais peuvent également l'être dans les parties supérieures de l'épiderme. Plus rarement les cellules de Paget forment des structures glandulaires dans l'épiderme.

Dans la MPS, le derme est particulièrement riche en capillaires. Yuri Akishima-Fukasawa et AL ont montré que la densité de capillaires dans le derme sous la maladie de Paget est significativement supérieure à celle observé dans le derme normal et dans lésions de les dermatite (figure 10)(13). La tendance de cellules tumorales à rester dans les couches inférieures de l'épiderme et la densité accrue du derme en capillaires, sont probablement en rapport avec le métabolisme des cellules tumorales et leur besoin en nutriments et O<sub>2</sub> pour assurer leur activité proliférative augmentée.

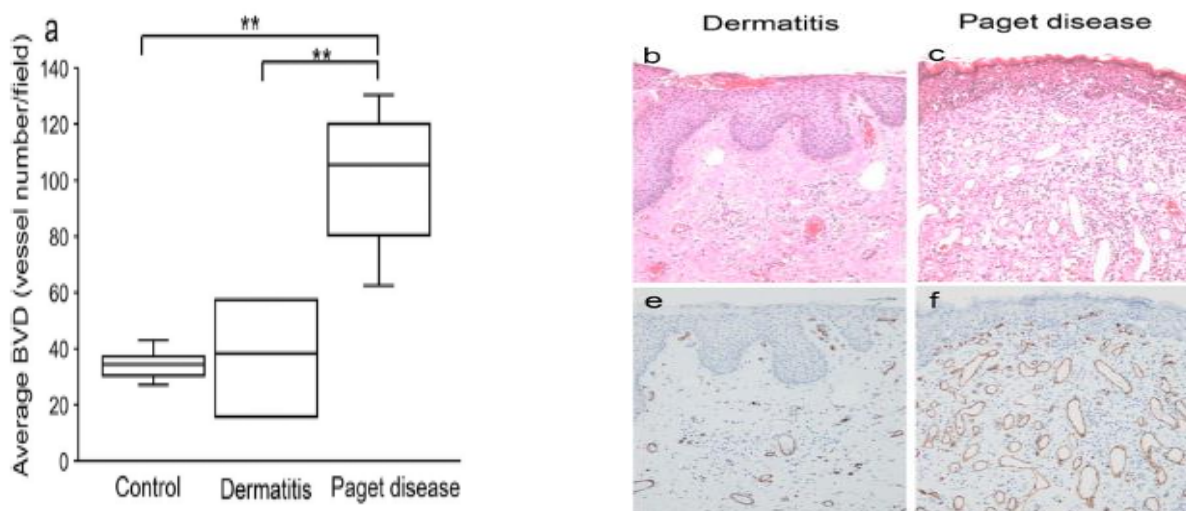


Figure 10 : Densité des capillaires dans le derme ; MPS vs dermatite (Yuri Akishima-Fukasawa et AL) (13)

### 2.3 Techniques complémentaires pour diagnostiquer une MPS :

Les cellules tumorales de Paget sont parfois rares et difficiles à mettre en évidence à l'examen histologique. L'utilisation de techniques complémentaires immunohistochimiques, tel que CK7 ou MUC2 peut être utilisées pour améliorer la détection de cellules carcinomateuses et le rendement diagnostique du prélèvement cependant, un résultat négatif de ces immunomarquages n'exclut pas un diagnostic de maladie de Paget du sein. Et leur positivité n'est pas spécifique de la MPS. Une étude immunohistochimique peut s'avérer nécessaire pour confirmer le diagnostic de MPS et éliminer des diagnostics différentiels (cf. chapitre diagnostic différentiel)

Dans notre étude, La relecture des comptes rendus anatomopathologiques montre qu'en pratique les techniques immunohistochimiques complémentaires étaient jugées nécessaires pour confirmer le diagnostic de MPS surtout sur biopsie du mamelon ou l'aréole pour suspicion de MPS. Lorsque la maladie est découverte fortuitement sur pièce opératoire d'exérèse pour un carcinome mammaire, le diagnostic est presque toujours posé en utilisant la coloration histologique standard, sans technique complémentaire. L'IHC a été utilisée pour un cas sur 7 de MPS découverte fortuitement dans notre étude.

### **3. Diagnostics différentiels :**

#### **3.1 Cellule de Toker :**

Les cellules Toker ont été décrites la première fois par Cyril TOKER en 1970. Elles sont visibles à l'examen microscopique, sans traduction clinique ni pathologique.

Dans le mamelon, elles s'observent – à l'état normal - autour des ouvertures des canaux galactophores et leur nombre diminue progressivement lorsque on s'en éloigne. Elles s'observent aussi au niveau vulvaire et axillaire (15). Il a été suggéré qu'elles sont des cellules germinatives des canaux galactophores et seraient à l'origine de MPS (15).

Les cellules de Toker ont un cytoplasme pale et un petit noyau régulier. Elles sont dispersées dans l'épiderme mais peuvent être regroupées en amas de quelques cellules, prenant un aspect pagétoïde. En immunohistochimie, elles expriment CK7 et n'expriment ni Her2 ni RO ni RP (figure 11).

Dans une étude portant sur 173 pièces de mastectomie et en utilisant une technique immunohistochimique, par anticorps anti CK7, Sharon Nofech-Mozes, et Wedad Hanna ont observé des cellules de Toker dispersées entre les kératinocytes dans 88,4% des mamelons, indépendamment de la présence d'un carcinome mammaire. (15)

Différencier les cellules de Toker d'une maladie de Paget peut être difficile (surtout sur biopsie) notamment parce qu'il a été décrit des cas d'hyperplasie de cellules de Toker mimant une maladie de Paget de sein même si elles restent sans traduction sur le plan clinique (16).

Luca Di Tommaso et al ont rapporté dans une étude portant sur 40 prélèvements de mastectomie avec des cellules de Toker, 5 cas (12,5%) avec des cellules Toker hyperplasiques et cytologiquement atypiques. En immunohistochimie, ces cellules étaient négatives pour CD138 et Her2, à comparer à 10 cas de MPS où les cellules de Paget étaient positives pour CD138 (7 cas /10) et HER2 (9 cas/10). (17)

Les cas de MPS basal-like peuvent poser des difficultés diagnostiques avec des cellules de Toker, car comme les cellules de Toker, elles expriment CK7 et ne montrent pas une surexpression de Her2 et n'expriment ni RO ni RP. Dans ce cas les atypies cyto-nucléaires, CD138 et l'index de prolifération Ki67 permettront de différencier une MPS des cellules de Toker. En cas d'hyperplasie de cellules de Toker, Ki67 ne marque que de rares cellules dispersées et CD138 est négative.

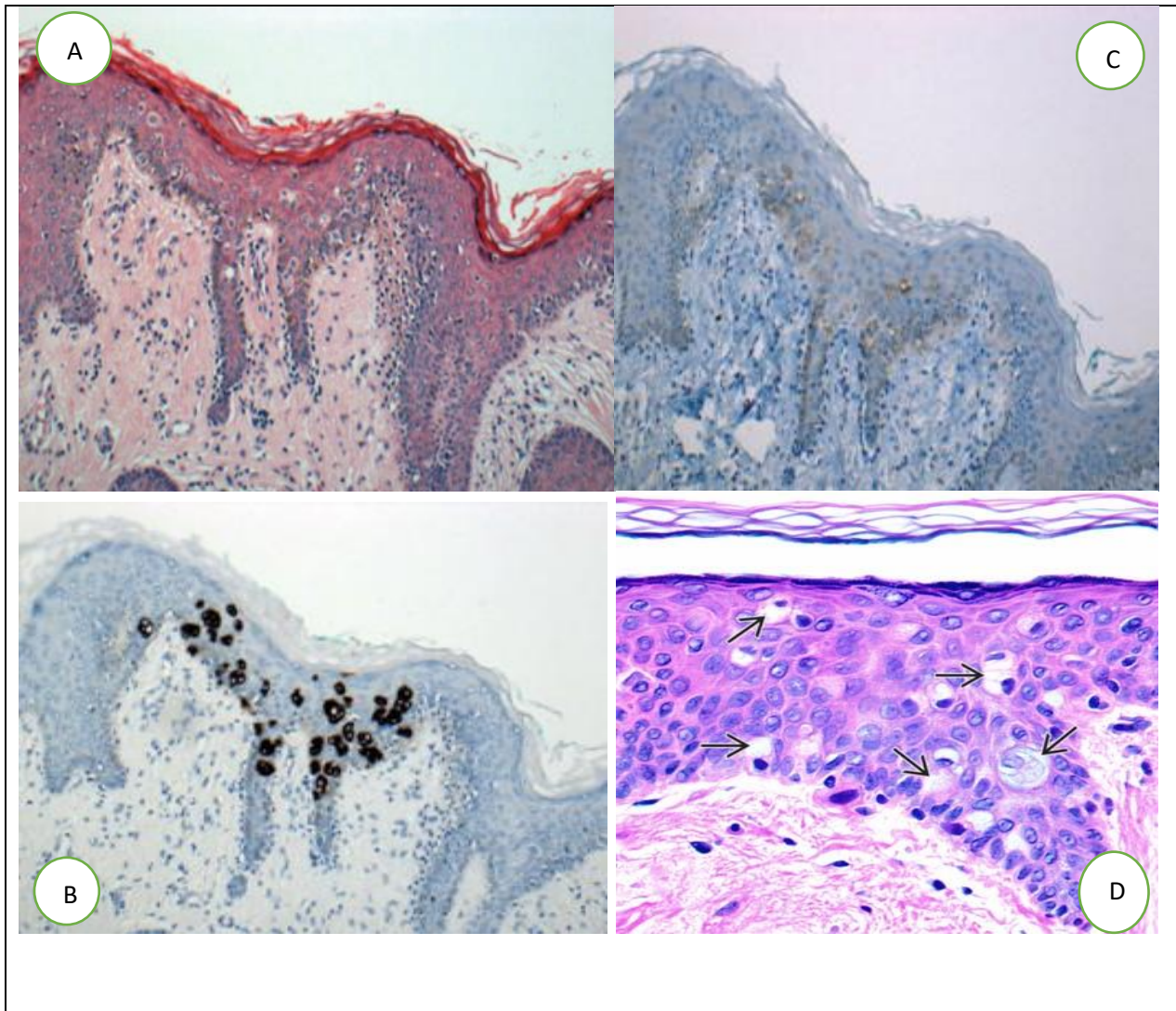


Figure 11 : prélèvement mamelonnaire.

(A) Hyperplasie de cellules de Toker (coloration HE).

(B) Immunomarquage des cellules de Toker par le CK7.

(C) Absence d'immunomarquage des cellules de Toker par Her2.

(D) Détail cytologique de cellules de Toker, cytoplasme clair et noyau petit et régulier.

Source: (A), (B) et (c) Toker Cells Revisited Sharon Nofech-Mozes, MD, and Wedad Hanna (15).

(D) <https://basicmedicalkey.com/toker-cell-hyperplasia-2/>



### 3.2 Dermatite atopique ou de contact

(Figure 12)

Elle se présente par aspect érythémateux avec vésicules suintantes évoluant vers formation de squames et croûtes, sans déformation du mamelon.

Dans les formes atopiques, habituellement, l'atteinte est bilatérale et survient sur un terrain atopique connue. Dans les formes de contact, l'atteinte est en rapport un contact avec un allergène parfois retrouvé à l'interrogatoire.

Sur le plan pathologique, l'épiderme est le siège d'une spongiose et une exocytose de lymphocytes et d'histiocytes bien marqué en phase aiguë et moins visible en phase subaiguë (figure 12). Le diagnostic différentiel avec la MPS repose sur l'absence de cellules de Paget. La présence de polynucléaires éosinophiles est argument en faveur de l'origine allergique.

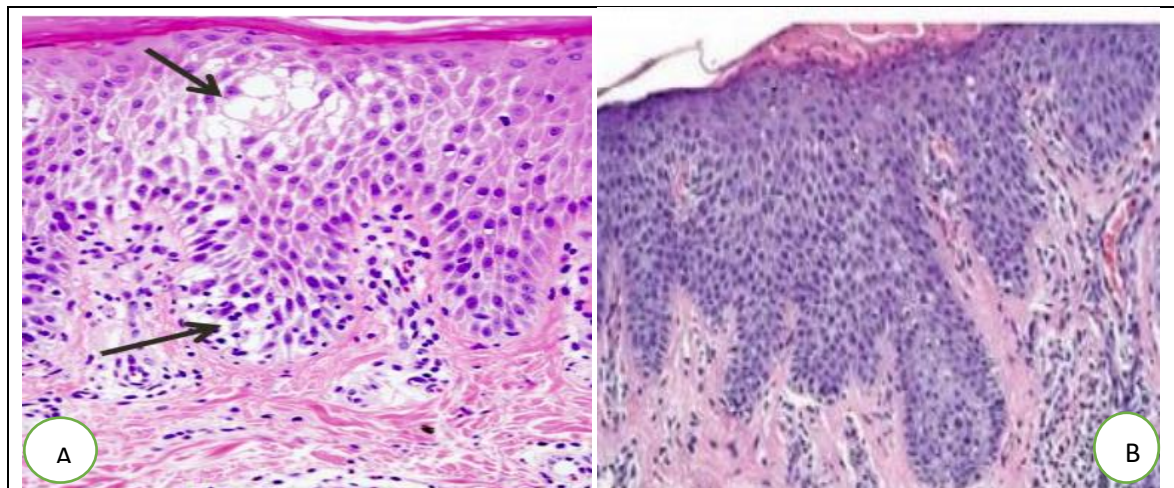


Figure 12 : eczéma. (A) phase aiguë, spongiose marquée avec formation de vésicules intra-epidermiques. Exocytose marquée.

(B) phase subaiguë, spongiose moins marquée, acanthose et papillomatose.

Source cours de DES anatomopathologie-SIDES

### 3.3 Adénomatose érosive du mamelon

(Figure 13)

Appelée aussi adénome du mamelon et adénome papillaire du mamelon.

Elle touche généralement les femmes au cours de la quatrième et cinquième décennie. L'atteinte est habituellement unilatérale avec un début insidieux.

En phase d'état, le mamelon est d'aspect eczématiforme avec plusieurs petites masses palpables et parfois visibles au niveau du mamelon et l'aréole. L'examen

de la glande mammaire est sans particularité et il n'y a pas de ADP.

Sur le plan pathologique, on observe sous le mamelon une prolifération de canaux galactophores déformés dans une fibrose hyaline. Les canaux sont le siège d'une hyperplasie cellulaires, épithéliale et myoépithéliale avec oblitération de la lumière accompagné souvent d'une nécrose intra-canaulaire. Des atypies cyto-nucléaires et des mitoses sont observées jusqu'à dans 50 % des cas. L'épiderme présente souvent une acanthose et une hyperkératose. Il est indemne de prolifération tumorale.

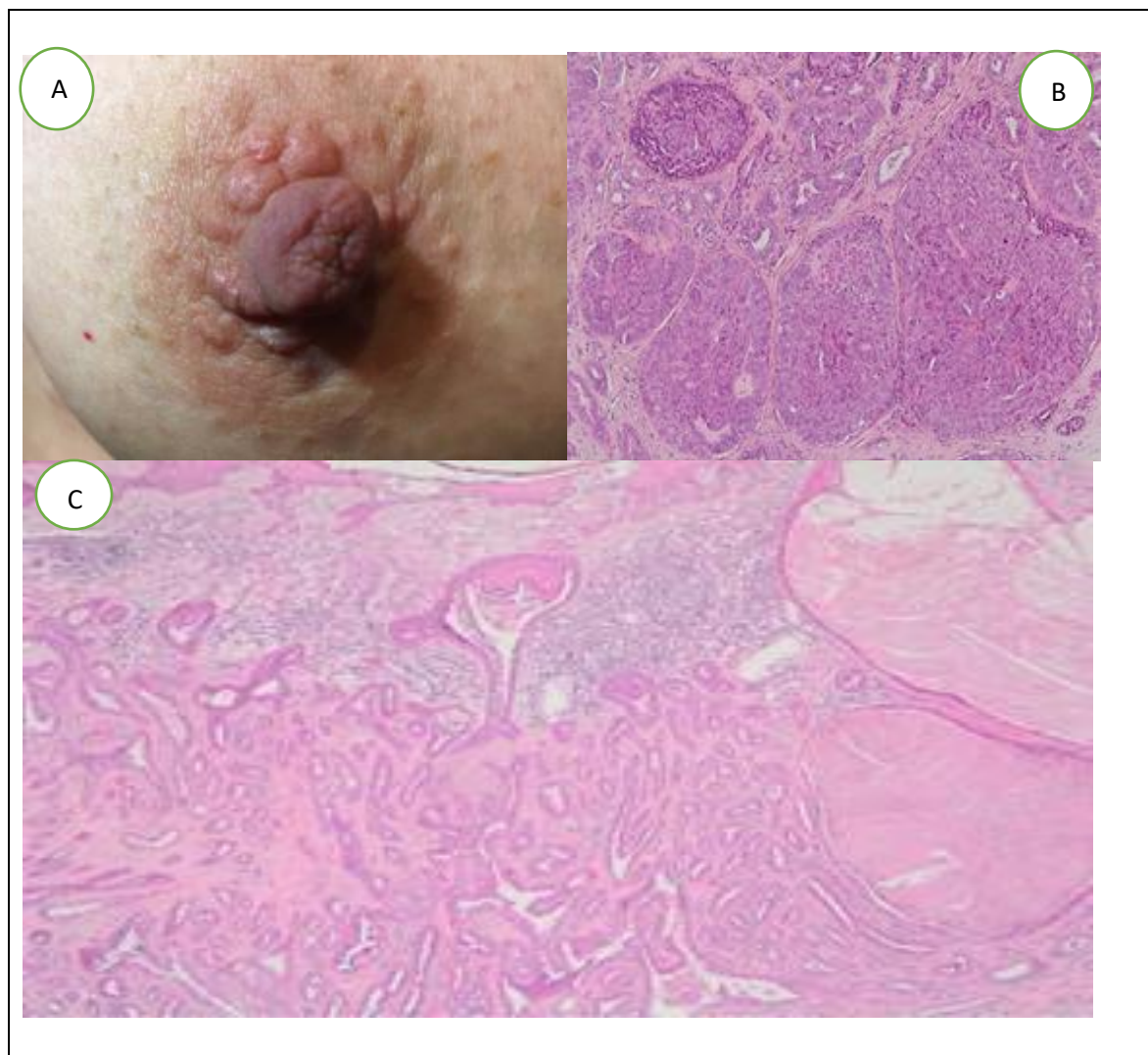


Figure 13 : Adénomatose érosive.

(A) plusieurs petites papules visibles au niveau de la PAM

(B) prolifération de canaux galactophores déformés dans une fibrose hyaline

(C) hyperplasie cellulaires, épithéliale et myoépithéliale avec oblitération de la lumière

Source pathologyoutlines.com

L'analyse immunohistochimique est essentielle pour éliminer une pathologie maligne (carcinome mammaire invasif ou in-situ accompagnant une maladie de Paget).

Dans l'adénomatose érosive du mamelon, les cellules expriment CK5/6 avec un marquage en mosaïque (à la différence de CCIS rétro-mamelonnaire où CK5/6 est négative). Aussi dans l'adénomatose érosive du mamelon, il existe des cellules myoépithéliales exprimant P63 et Calponine à la différence du carcinome mammaire invasif où il n'y a pas de cellules myoépithéliales.

### **3.4 Adénome syringomateux du mamelon ou adénome syringomateux infiltrant du mamelon**

(Figure 14)

C'est une tumeur bénigne du mamelon, localement infiltrante mais non métastasante, décrit pour la première fois par Rosen en 1983. Elle observée surtout chez des femmes préménopauses (âge moyen de 40 ans).

Cliniquement, elle se présente sous forme d'une tumeur dans la plaque aréolomamelonnaire. Des changements cutanés (croûtes ou ulcérations), un écoulement mamelonnaire ou une rétraction mamelonnaire peuvent être observés.

Sur le plan pathologique, il s'agit d'une prolifération tumorale d'aspect infiltrant composée de canaux et tubules en forme de raquette ou ramifiés, dans un stroma fibreux hyalinisé ou myxoïde. Les canaux sont bordés par un épithélium bistratifié sans atypie et sans ou avec de rares mitoses.

Des extensions péri-nerveuses peut être observées (19).

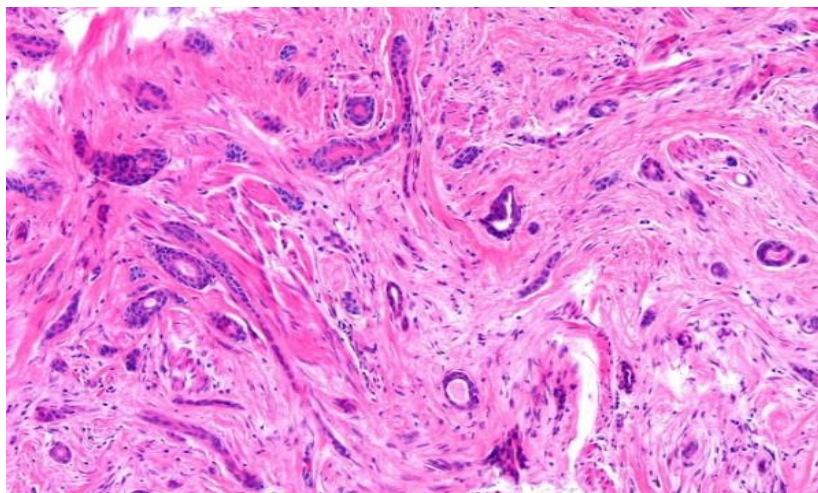


Figure 14 : Adénome syringomateux du mamelon.  
Source pathologyoutlines.com

### **3.5 Métaplasie malpighienne de canaux galactophores**

Elle se présente par un aspect érythémateux de la plaque aréolo-mamelonnaire avec une masse sous-aréolaire douloureuse et souvent fistulisée vers la surface. Cliniquement similaire à la mastite lactationnelle, mais qui ne se résout pas avec des antibiotiques, on l'appelle également abcès sous-aréolaire récurrent.

Sur le plan pathologique, il s'agit d'une métaplasie squameuse de canaux galactophores avec blocage de canaux galactophores par un bouchon de kératine qui conduit à la rupture du conduit galactophore et au développement d'une réaction inflammatoire granulomateuse résorptive autour de canaux galactophores.

### **3.6 Hyperkératose des mamelons (Nevoid hyperkeratosis of the nipple and areola (NHNA))**

(Figure 15)

Elle se présente par un épaissement verruqueux et pigmenté bleu-brun à croissance lente et généralement bilatérale, touchant les mamelons et les aréoles. Le plus souvent, la seule plainte rapportée par les patientes est d'ordre esthétique.

La cause exacte de l'hyperkératose des mamelons n'est pas connue, elle pourrait être une hyperkératose hormonale car il est démontré qu'elle s'aggrave pendant la grossesse et elle touche surtout les femmes pré-ménopausées (14) (20).

Le diagnostic de l'hyperkératose du mamelon repose sur la présentation clinique et sur les résultats de la biopsie cutanée si la présentation est atypique.

Les caractéristiques histopathologiques de l'hyperkératose du mamelon sont proches de ceux de la kératose séborrhéique cutanée. On observe une acanthose, une papillomatose et une hyperkératose orthokératosique qui s'invagine dans l'épiderme pour former des puits remplis de Kératine et un léger infiltrat lymphocytaire périvasculaire dans le derme (14). La kératose séborrhéique se différencie de la NHNA par son aspect bien limité à l'examen clinique et l'examen pathologique. Dans la kératose séborrhéique la prolifération cellulaire prédomine sur les couches basales de l'épiderme.

Le diagnostic différentiel avec une maladie de Paget se fait sur l'aspect bilatéral de l'atteinte et l'absence de cellules atypique dans l'hyperkératose des mamelons.



La cryothérapie est un traitement de première intention avec un résultat esthétiquement satisfaisant. Les traitements médicamenteux n'éliminent pas définitivement les lésions, mais les agents kératolytiques peuvent être utiles (14).

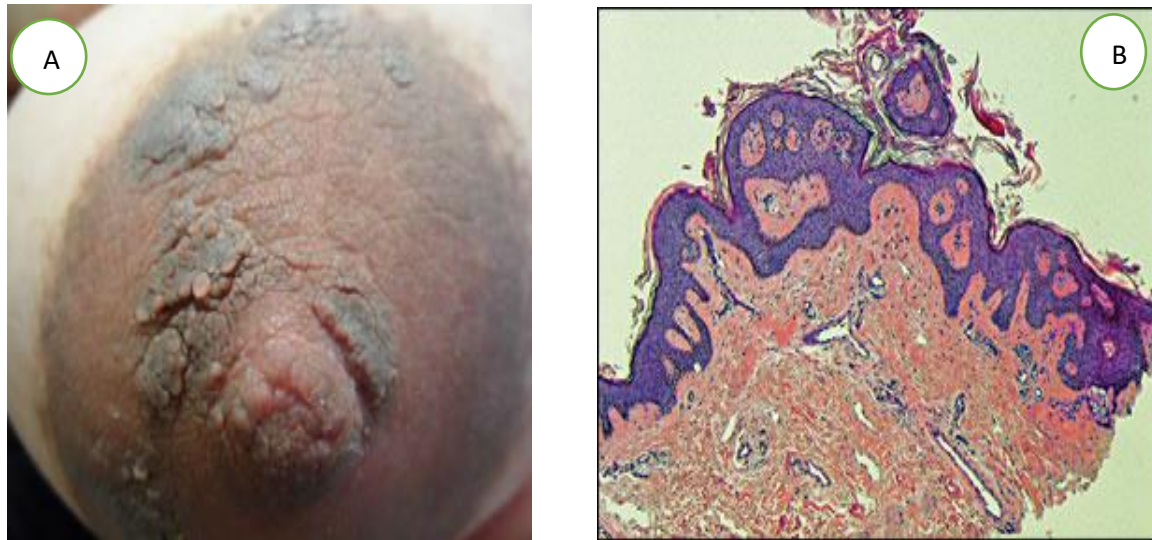


Figure 15: Nevoid hyperkeratosis of the nipple and areola (NHNA)  
(A): épaississement kératosique, verruqueux et pigmenté de la PAM  
(B): Aspect microscopique de NHNA

(Source: JEAN HOLLAND, and al., *Am Fam Physician*. 2011 Apr 15 ;83(8) :969-970

### 3.7 Cancer inflammatoire du sein

Le sein est d'aspect inflammatoire et la peau prend un aspect caractéristique de 'peau d'orange'. Il s'agit d'un stade T4d dans la classification TNM.

Sur le plan pathologique, on observe des boyaux tumoraux dans les vaisseaux dermiques. Il n'y a pas de type histologique particulier à cette présentation de cancer du sein, bien que généralement il s'agisse d'un carcinome de type NOS de haut grade.

### **3.8 Mélanome**

Il s'agit d'une lésion pigmentée naevique atypique (critères ABCDE de lésion mélanocytaire suspecte). Dans cette localisation, le mélanome concerne le plus souvent les hommes à cause d'une photo-exposition plus importante chez les hommes.

Sur le plan pathologique, on observe une prolifération mélanocytaire atypique avec asymétrie et une mauvaise délimitation. L'organisation de mélanocytes intra-épidermiques en amas de quelques cellules donne un aspect similaire à la maladie de Paget ('aspect pagétoïde').

L'étude immunohistochimique par l'anticorps anti-PS100 est souvent utilisée pour différencier la maladie de Paget du mélanome mais il est rapporté que 18 à 25 % des cellules de Paget sont PS100 positives et il existe une variété rare de la MPS avec des cellules pigmentées par des grains de mélanine (21), mais elles restent SOX10 négative et CK7 positive. Lorsque le diagnostic différentiel se pose entre MPS et mélanome, il est préférable d'utiliser deux marqueurs de mélanome, tels que HMB-45, PS100, SOX10 et Melan-A.(21)

### **3.9 Maladie de Bowen**

C'est une lésion qui se développe sur un terrain de dommage solaire et se présente par un aspect érythémateux et kératosique. Dans cette localisation, la maladie de Bowen concerne le plus souvent les hommes à cause d'une photo-exposition plus importante.

Sur le plan pathologique, on observe une parakératose, des cellules dyskératosiques et la prolifération tumorale prend un aspect de plage de cellules atypiques occupant toute l'épaisseur de l'épiderme et non pas un aspect pagétoïde.

En cas de doute, l'immunohistochimie confirme le diagnostic. Les cellules sont CK7 négatives et P40 positives dans la maladie de Bowen à la différence de MPS où les cellules sont CK7 positives et P40 négatives.

### **3.10 Carcinome basocellulaire**

Comme la maladie de Bowen, c'est une lésion qui se développe sur un terrain de dommage solaire et se présente par un aspect érythémateux mais moins kératosique.

Habituellement le diagnostic est facilement redressé à l'examen histologique. En cas de doute une étude immunohistochimique permet de confirmer le diagnostic. Les cellules sont CK7 négatives et P40 positives dans le carcinome basocellulaire à la différence de MPS ou les cellules sont CK7 positives et P40 négatives.

### **4. Bilan sénologique (clinique et imagerie)**

Dans notre étude le bilan sénologique a mis en évidence -dans le même sein que la maladie de Paget - une masse tumorale du sein dans 13 cas (56,52% des cas), des microcalcifications dans 6 cas (26,08% des cas).

Dans 4 cas de MPS (17,39% des cas) ce bilan n'a pas mis en évidence de substratum lésionnel dans le sein. Parmi ces patientes sans substratum lésionnel sous-jacent, une patiente a eu une IRM qui ne retrouve pas de lésion mammaire, une autre a eu une IRM mais qui n'était pas interprétable et deux autres n'ont pas eu d'IRM.

Le sein controlatéral ne présentait de lésion suspecte que dans un seul cas (microcalcification ACR5 à droite et une masse ACR5 à gauche).

Les examens d'imagerie sont peu utiles au diagnostic de la MPS, la mammographie et l'échographie sont peu sensibles et peu spécifiques. L'IRM possède une meilleure sensibilité, elle montre un épaissement et un rehaussement anormal de la plaque aréolo-mamelonnaire, mais en pratique lorsqu'une MPS est suspectée un prélèvement du mamelon est réalisé pour confirmer ou infirmer le diagnostic à l'examen anatomopathologique.

L'imagerie du sein est surtout utile pour la recherche d'un carcinome mammaire sous-jacent qui conditionne la suite de la prise en charge.

Dans plusieurs séries, le pourcentage de patients ayant un carcinome mammaire (invasif ou non invasif) parmi les patients présentant une MPS est supérieur à 90 % (3)(4). Ce pourcentage arrive à 100% en cas de masse palpable dans le même sein, ainsi lorsqu'une maladie de Paget du sein est diagnostiquée, une imagerie mammaire doit être réalisée à la recherche d'un carcinome mammaire sous-jacent.

La mammographie (MMG) et l'échographie mammaire sont des examens de première intention faciles et accessibles. Ils peuvent mettre en évidence une masse ou des microcalcifications suspectes d'un cancer invasif ou d'un CCIS. Cependant, ils ne sont pas toujours fiables pour détecter un carcinome mammaire, surtout pour les petites lésions et les lésions de carcinome in-situ.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est connue pour être très sensible pour la détection du cancer du sein. Elle est recommandée chez les patientes dont le couple mammographique et échographie sont normaux ou l'étendue de la maladie dans le sein est incertaine (22). L'angio-IRM ne semble pas avoir encore été étudiée au cours de la MPS.

La localisation des lésions de carcinome mammaire conditionne la prise en charge thérapeutique surtout pour la chirurgie.

En cas de MPS le carcinome mammaire sous-jacent est plus souvent de localisation centrale que de localisation périphérique. Selon les données de l'Institut national de la surveillance et l'épidémiologie des cancers des USA (9), chez les patients avec une MPS et CCIS sous-jacent, les lésions de CCIS étaient de localisation plutôt centrale (ratio localisation périphérique/ localisation centrale de 0.31 (0,25–0,39) alors que les patients qui avaient un CCIS sans maladie de Paget présentaient plus souvent un CCIS de localisation périphérique (ratio localisation périphérique/ localisation centrale de 2,9 ; IC à 95 %, 2,8– 3.1)

## **5. Le sous-type moléculaire :**

Historiquement, le cancer du sein était classé en fonction des caractéristiques clinicopathologiques, principalement, l'âge, le stade TNM, le type histologique, le grade de la tumeur et l'invasion lymphovasculaire. Ces critères sont reconnus comme des facteurs pronostiques importantes qui reflètent l'agressivité de la tumeur. L'expression du récepteur des œstrogènes (RO), du récepteur de la progestérone (RP) et du récepteur de HER2 sont également des facteurs pronostiques et théranostiques prédictifs de la réponse à certains traitements systémiques.

Ces critères pronostiques 'classiques' ont été utilisées pour choisir les patientes qui nécessiteront des traitements systémiques (chimiothérapie, hormonothérapie, anti-Her2) mais ils sont pris en défaut dans certain nombre de cas. Environ 30 %



de cancer de sein dites de bon pronostic vont rechuter et environ 10 % de cancers pensés de mauvais pronostic ne rechuteront pas.

De plus l'histoire naturelle du cancer du sein a été modifié par le dépistage de masse. De nos jours les critères de taille et d'extension n'ont plus le poids pronostic qu'ils avaient auparavant car un grand nombre de cancer du sein est dorénavant détecté à un stade un stade précoce ou infraclinique pour lesquelles la biologie du cancer aura une grande importance pour prédire l'évolution de la maladie et la suite de la prise en charge notamment le risque de rechute après l'exérèse de la tumeur.

Devant ces constats, le besoin de raffiner la classification des cancers des seins est devenu évident et on s'est tourner vers l'échelle moléculaire pour mieux comprendre ces cancers et mieux les classer pour mieux les traiter.

Au fil du temps, les connaissances sur le cancer du sein à l'échelle moléculaire ont considérablement augmenté. Initialement les classifications moléculaires se basaient sur analyse de la perte d'hétérozygotie (LOH), le caryotypage et la CGH, et elles ont identifié des altérations génomiques clés, notamment des pertes, des gains et des amplifications d'ADN génomique. Cela a fourni le cadre initial d'un système de classification moléculaire qui a stratifié le cancer du sein en classes distinctes. (24)

Les analyses transcriptomiques du cancer du sein et leur étude à l'aide de techniques de regroupement par clustering ont fourni un système de classification moléculaire plus établi et ont identifié des groupes distincts basés sur l'expression de plusieurs gènes.

En 2001 il y a eu une révolution dans la taxonomie du cancer de sein avec la classification proposée par Perou et Sorlie. En utilisant le profile transcriptomique d'un ensemble de gènes différentiellement exprimés par les cancers, appelés « gènes intrinsèques », ils ont identifié deux groupes principaux dont la distinction semblait être liés à l'expression du RO.

Le groupe RO positif exprimant des gènes liés aux RO et d'autres gènes caractéristiques des cellules épithéliales luminales, cette classe a été appelée « luminale ». L'autre classe principale contenait des tumeurs RO négatif avec trois sous-classes ou sous-types distinctes appelées « HER2 enrichi », « basal-like » et « normal-like » (figure 16).

D'autres travaux ultérieurs sur différentes plates-formes sur des séries indépendantes de cancers du sein, ont validé cette classification, et progressivement elle s'est imposée dans la prise en charge de routine des cancers du sein (24).

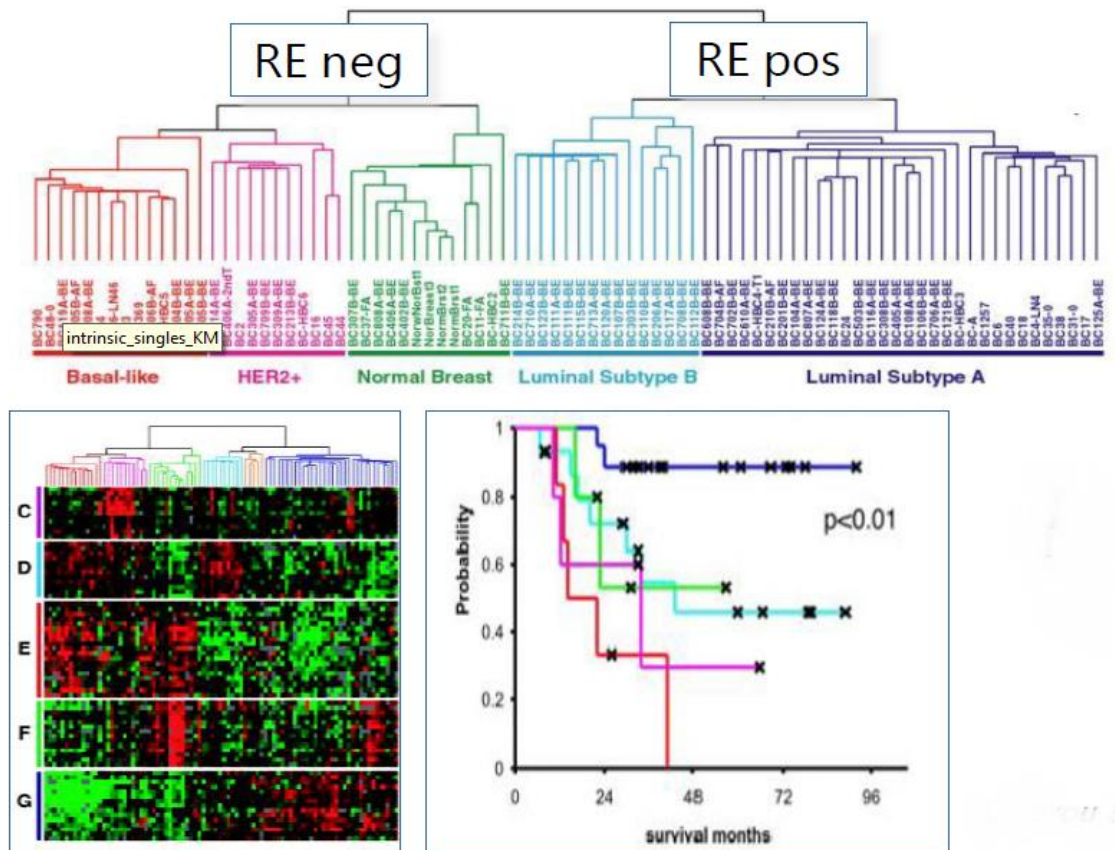


Figure 16 : classification moléculaire intrinsèque des cancers du sein selon Perou et Sorlie (26)

L'intérêt majeur de cette classification est qu'elle permettait de définir des groupes pronostiques différents (permettant ainsi d'adapter le traitement) et ces mêmes groupes présentaient des profils moléculaire différents laissant espérer l'ouverture d'une voie vers des thérapeutiques ciblant des voies moléculaires à l'instar des thérapie ciblées dans le cancer du poumon.

**Les tumeurs de type basal ou basal-like** sont caractérisées par l'expression de gènes identiques à ceux exprimés par des lignées de cellules myoépithéliales. Elles ont un phénotype immunohistochimique particulier et bien reproductible avec des récepteurs aux estrogènes (RO) négatif, des récepteurs aux progestérones (RP) négatif et HER2 négative, avec souvent une expression en

immunohistochimie d'au moins un marqueur de cellules basales (CK5/6, EGFR, actine musculaire lisse)(24,25).

Bien que l'utilisation de marquage immunohistochimique par l'anticorps anti-CK5/6 aide à sélectionner des cas de sous-type basal like (CK5/6+) parmi les cas triple négatif, elle n'a pas été recommandé par la conférence de consensus de St Gallen car peu reproductible(8). De plus dans le cas de MPS la positivité normale des kératinocytes des couches basale et parabasale gêne une éventuelle utilisation de CK5/6.

On retrouve dans ce sous-type des carcinomes canauxaires infiltrants de grade III et la plupart des carcinomes liés à une mutation de BRCA1.

Ce sous-type a le pronostic le plus défavorable pour la survie globale et sans rechutes. En revanche, il est associé à un taux plus élevé de réponse complète à une chimiothérapie néo-adjuvante à base d'anthracyclines (24).

Il existe une confusion autour de l'appellation qu'il faut donner à ce sous-type, parfois appelé triple négatif et parfois basal-like. Triple négatif est une appellation qui viens d'un profil immunohistochimique alors que basal-like est une appellation d'un sous-type moléculaire. Il y a une tendance à les considérer comme synonymes alors elles ne le sont pas.

En 2001 Perou et al utilisent l'appellation basal-like pour décrire des cancers de sein dont le profil d'expression génique est proche de celui des cellules myo-épithéliales (basales) du sein et qui sont caractérisé par un pronostic défavorable pour la survie globale et sans rechutes. En 2004, T.O. Nielsen et al ont montré que les cancer basal-like sont le plus souvent triple-négatifs pour RO, RP et HER2 en immunohistochimie et dans plus de 50 % des cas, positifs pour EGFR (24).

Il existe des cancers du sein de sous-type basal-like qui ne sont pas triple négatifs (expression de Her2 en immunohistochimie) et le groupe des cancers du sein triple-négatif est hétérogène sur plan morphologique et moléculaire. Il comporte des tumeurs de bas grade de pronostic favorable (carcinome adénoïde kystique) et des tumeurs de haut grade de pronostic plus péjoratif (carcinome NOS de haut garde, carcinome apocrine, carcinome métaplasique ou médullaire)(25).

L'équipe de I. Ellis, de Nottingham, a voulu répondre à la question est ce que

tous les triples négatifs sont des tumeurs basal-like. Ils ont montré, dans une série de 1944 cancers que 16,3 % de cancer étaient des triple négatif (RO, RP, et HER2 négatifs), mais qu'ils n'étaient pas tous basal-like sur le plan moléculaire ni tous de mauvais pronostic (28). Seul 80% des cancers du sein triple négatifs étaient de sous-type basal-like.

Devant cette hétérogénéité des cancers du sein triple négatifs sur le plan pronostique et moléculaire (et donc potentiellement des cibles thérapeutiques),

Lehman et son équipe (29) ont proposé une classification des cancers du sein triple négatif, initialement en 6 puis simplifié en 4 sous-types avec des implications cliniques et pronostiques significatives (figure 17) :

- Sous-type basal-like 1 ;
- Sous-type basal-like 2 ;
- Sous-type mesenchymal ;
- Sous-type luminal AR),

Cette classification n'est pas encore utilisée en routine mais probablement elle ne va pas tarder à s'imposer en pratique clinique pour le choix de la stratégie thérapeutique des tumeurs du sein triple négatif.

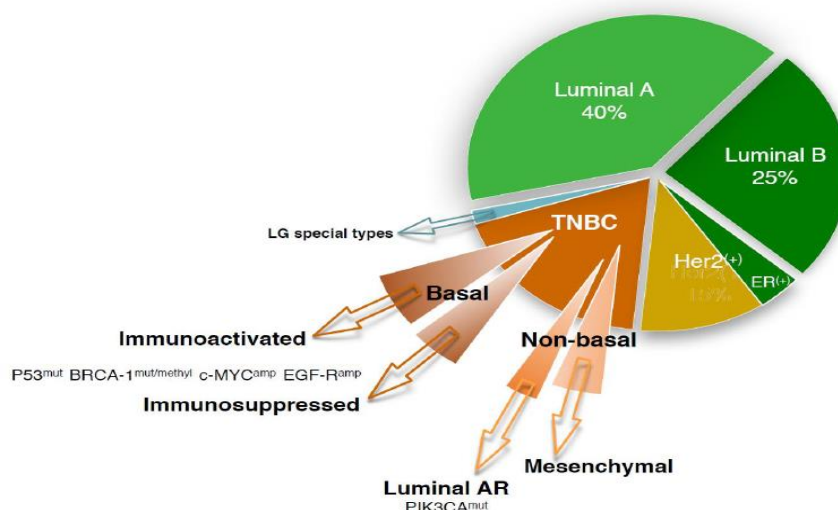


Figure 17 : Classification de Lehman des cancers triple négatif du sein

**Le sous-type HER2 enrichi** est défini par une surexpression importante de gènes de l'amplicon d'HER2 incluant HER2 et GRB7, TOPO2alpha sans expression de RO ni de RP. Ces tumeurs comportent des mutations de TP53 dans 50-70% des cas. Sur le plan immunohistochimique, il est défini par une surexpression de HER2, sans expression de RO ni de RP.

Il comprend des carcinomes NOS de grades II et III et les tumeurs de type apocrine. Le pronostic de ce groupe est défavorable et était proche de celui de basal-like, mais l'apparition de thérapeutique anti-Her2 a grandement amélioré leur pronostic.

**Le sous-type luminal** comprend des tumeurs dont l'expression génique est proche de celle des cellules épithéliales lumineales. Il représente environ 70% des cancer du sein.

Il s'agit d'un groupe hétérogène qui peut être divisé en deux sous-groupes luminal A et luminal B qui ne forment probablement pas deux unités différentes mais plutôt un continuum avec un gradient d'agressivité de la tumeur et de sensibilité à la chimiothérapie (figure18).

Le sous-type luminal A a un pronostic plus favorable que le sous-type luminal B et le plus souvent ne nécessite pas de chimiothérapie adjuvante. Le sous-type luminal B a un taux de prolifération et/ou un grade histologique plus élevé et un traitement systémique par chimiothérapie est conseillé. Les deux sous-type luminal A et luminal B bénéficieront d'une hormonothérapie(5).

Selon les recommandations de la conférence de St. Gallen(8), l'utilisation d'analyse moléculaire pour distinguer les tumeurs lumineales A et B n'est pas toujours nécessaire dans la pratique quotidienne. Le grade histopronostique de la tumeur, l'étude d'expression de Her2 et Ki67 suffisent le plus souvent pour classer les tumeurs en luminal-A et luminal B avec une bonne concordance avec la classification transcriptomique.

30% de carcinomes mammaires de type luminal B montrent une amplification de Her2 (facilitant ainsi leur classification par l'approche immunohistochimique), les 70% restants doivent être identifiés par des moyens différents. La protéine Ki-67, qui est exprimée au cours du cycle cellulaire et qui est également utilisée dans les tests d'expression d'ARN, est d'une importance capitale. Dans cette

objectif de distinction entre les sous-types luminal A et Luminal B, Cheang et al ont montré que, en utilisant un seuil de plus de 14% de cellules tumorales marquées par le Ki67, une discrimination relativement bonne de luminal-A et les sous-types luminal-B est possible (25).

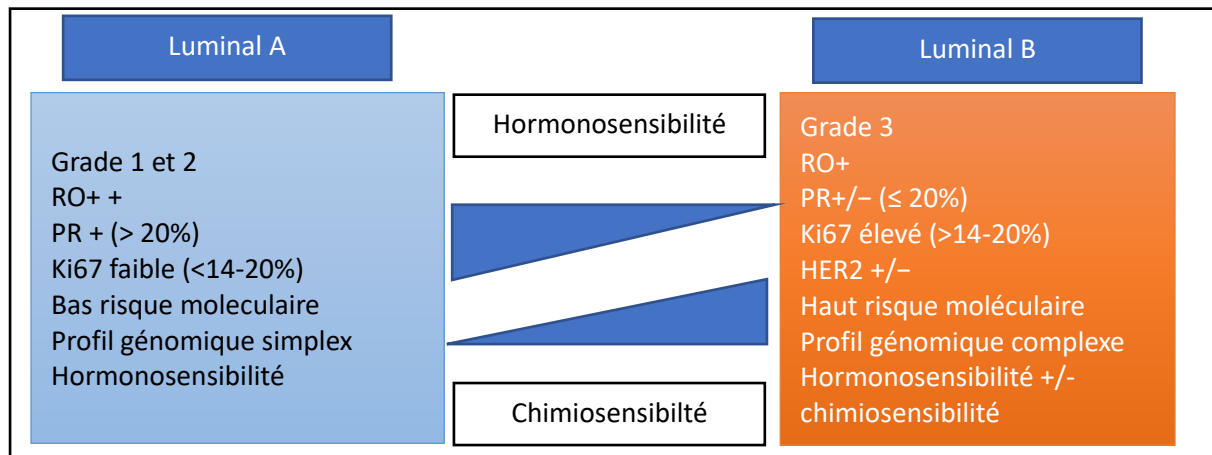


Figure18 : Continuum luminal A-luminal B

**Sous-type Normale-like** des études ultérieures ont montré que ce sous-type est majoritairement artéfactuel, il s'agit d'un profil observé dans des prélèvements pauvres en cellules tumorales et dont le profil exprimé correspond plutôt à celui de tissu mammaire normal.

A noter que certaines études identifient dans cette classification des sous-types qui ne sont pas toujours validés par d'autres études (exemple de sous-type luminal C identifié dans certaines études)(24).

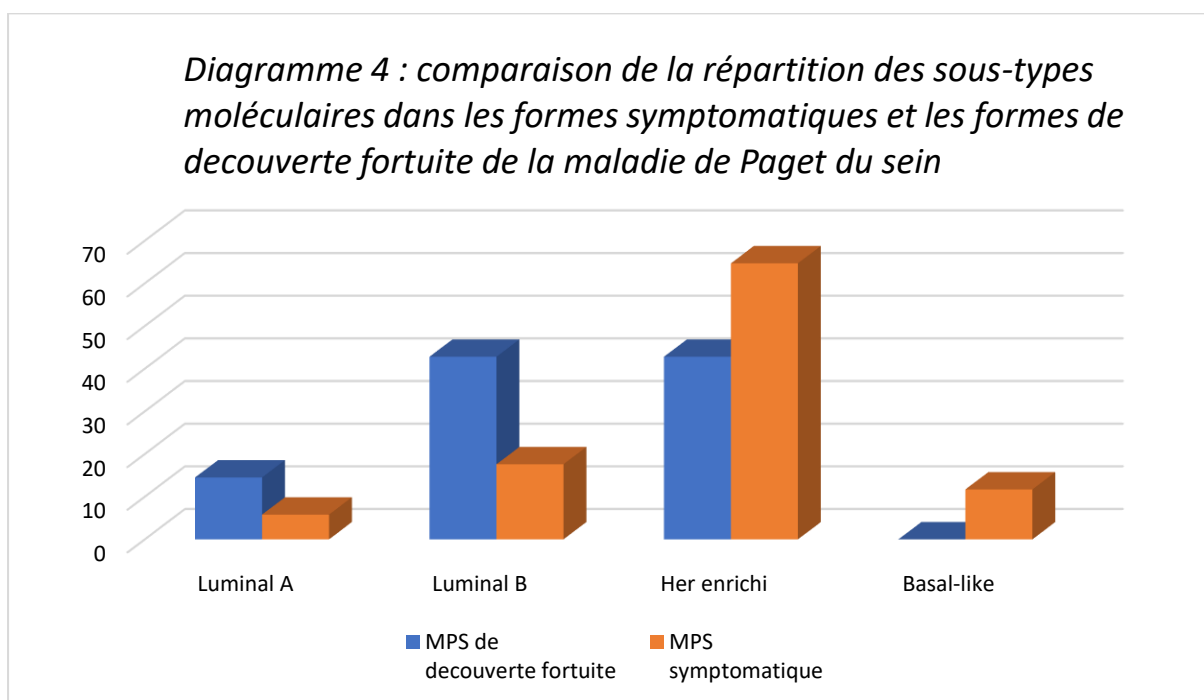
La répartition des sous-types moléculaires dans le carcinome mammaire infiltrant en Europe occidentale est relativement constante. Environ 75% sont de sous-type luminal (55% de luminal-A et 20% de luminal-B), 10 à 15% de HER2 enrichi et environ 10 à 15 % sont de sous-type basal-like. Dans la MPS, cette répartition est moins bien étudiée.

Dans notre étude, la maladie du Paget montre un sous-type moléculaire Her2 enrichi dans 14 cas (58.33% de cas), un sous-type moléculaire luminal B dans 6 cas (25% de cas) et sous-type moléculaire de type basal-Like dans 2 cas (8.33%



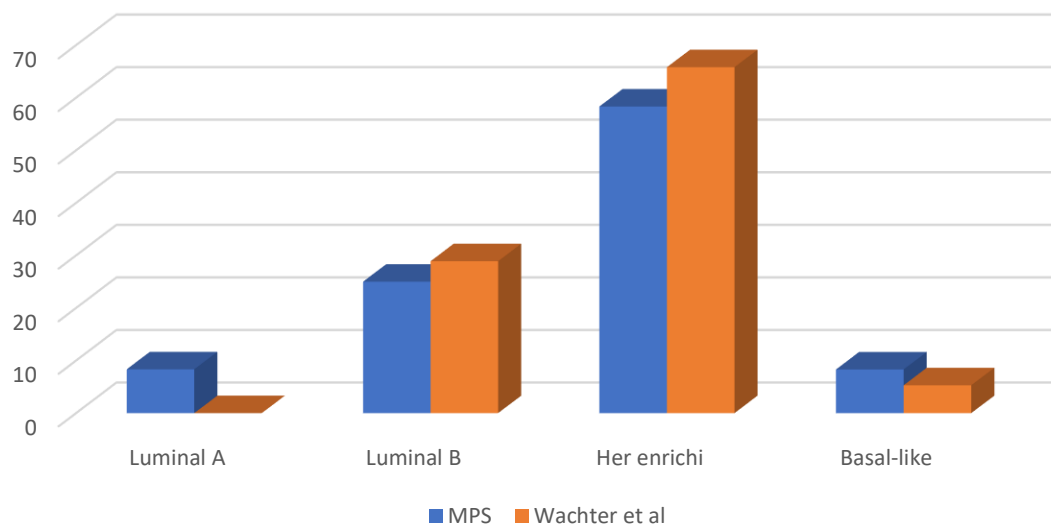
de cas) et un sous-type moléculaire de type luminal A dans 2 cas (8.33% de cas). La répartition des sous-types moléculaires dans la MPS est nettement différente de celle observée dans le carcinome mammaire au sein de la population générale (diagramme 6). Cette différence est statistiquement significative (test de Fisher, p-value :8.11E-7).

La répartition des sous-types moléculaires diffère entre les formes symptomatiques et les formes de découverte fortuite de la MPS. Cette différence est statistiquement significative (test de Fisher, p-value :3.15 E-7). On note une nette prédominance de sous-type Her2 enrichi dans les formes symptomatiques. Le diagramme 4 illustre cette répartition.

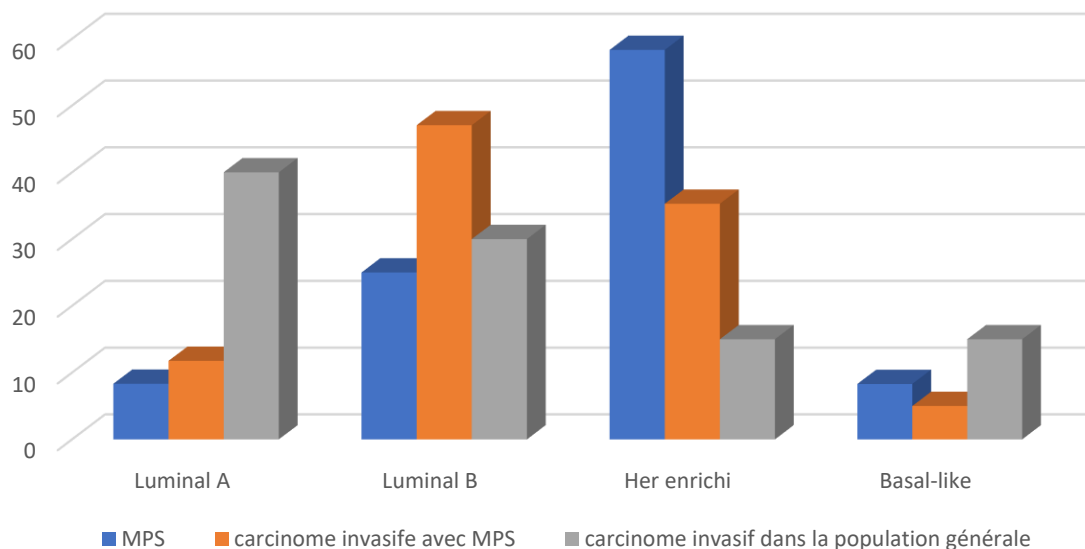


Dans une cohorte de 48 cas, Wachter et al (30) rapportent une répartition des sous-types moléculaires similaire à celle de notre étude. Le sous-type Her2 enrichi représentait 65,8% des cas, le sous-type luminal B représentait 28,9 % des cas et le sous-type basal-like représentait 5,3% des cas. Il n'y avait pas de sous-type luminal A. Dans 14 des 48 cas (29,2 %), le sous-type moléculaire du carcinome mammaire associé a pu être déterminés ; 10 des 14 cas (71,4 %) présentaient des sous-types moléculaires similaires (diagramme 5).

*Diagramme 5 : comparaison de la répartition des sous-types moléculaires dans notre série à celle de la série de Wachter et al*



*Diagramme 6 : répartition des sous-types moléculaires dans la MPS, dans le carcinome invasif l'accompagnant dans notre étude, et dans population générale de patients présentant un carcinome mammaire, en France.*



Le CCIS montre le même sous-type moléculaire que la maladie de Paget concomitante dans 13 cas (86.66 % de cas). La composant invasive du carcinome mammaire montre un sous-type identique à celui de la maladie de Paget dans 13 cas (76.47% de cas).

La surreprésentation de l'amplification HER2 dans la MPS se trouve également dans le carcinome mammaire sous-jacent associé que ce soit CCIS ou carcinome infiltrant, expliquant le comportement plus agressif des carcinomes mammaire associé à MPS par rapport au carcinome mammaire sans MPS

La répartition des sous-types moléculaires dans le carcinome invasif accompagnant une MPS est nettement différente de celle observée dans le carcinome mammaire invasif au sein de la population générale. Dans le carcinome mammaire accompagnant une MPS, Le sous-type luminal B prédomine alors que dans le carcinome mammaire dans la population générale, le sous-type luminal A prédomine (diagramme 6). Cette différence est statistiquement significative (test de Fisher, p-value :1.071E-12).

## **6 Autres classifications moléculaires :**

Dans une vision plus globale et intégrative, des recherches ont été menées en utilisant une approches « multi-omiques » impliquant différentes plateformes technologiques génomique tel que l'étude de nombre de copies d'ADN, l'étude de la méthylation d'ADN, le séquençage de l'exome, les puces à ARNm, et des techniques protéomiques, afin de développer une approche plus globale et plus intégrative du cancer du sein. Un exemple de cette approche est la classification du cancer du sein proposée par le METABRIC (Molecular Taxonomy of Breast Cancer International Consortium). C'est une classification avec 10 catégories ou sous-types moléculaires qui sont appelés « clusters intégratifs » avec des différences sur le plan clinico-pathologique entre ces différentes catégories. (24)

Chacune des classifications moléculaires a ses avantages ses inconvénients néanmoins la classification de Perou et Sorlie reste la plus utilisée en pratique clinique grâce à sa simplicité et surtout à la possibilité d'en avoir une approche immunohistochimique, plus accessible et qui permettra de s'affranchir du tissu congelé et ses contraintes techniques.

Bien que l'identification de la classification moléculaire intrinsèque du cancer du sein basé sur le sous-type ait attiré l'attention, amélioré notre compréhension de la biologie du cancer du sein et accru l'espoir d'affiner la prédiction de la thérapie du cancer du sein, son application dans la pratique de routine a été moins réussie. Le traitement ciblé du cancer du sein repose toujours sur l'expression de RO et HER2 quelle que soit la classe moléculaire de la tumeur ; par exemple, les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif sont candidates à une thérapie ciblée HER2, quelle que soit la classe intrinsèque, qu'elle soit

enrichie en HER2 ou lumineale.

Une autre approche moléculaire du cancer du sein est réalisée par des tests multigéniques prédictifs de pronostic ou de la réponse à un traitement. Cette approche est basée sur l'identification d'un ensemble de gènes (signature génique) qui peuvent être utilisés collectivement pour identifier des tumeurs présentant des caractéristiques biologiques ou cliniques spécifiques. (24)

Le premier test pronostique multigénique a été développé par Van't Veer *et al*, et commercialisé sous le nom de test MammaPrint (Agilent, Pays-Bas). Il utilise un ensemble de 70 gènes prédictifs de la probabilité de métastases dans les 5 ans. D'autres tests multigéniques ont été développés tel que PAM50 (kit Prosigna), Oncotype DX et bien d'autres tests. Ces tests sont utilisés pour stratifier le cancer du sein en groupes pronostiques distincts : groupes à haut risque et à faible risque, avec un groupe à risque intermédiaire dans certains tests. Les patients du groupe à faible risque peuvent éviter la chimiothérapie tandis que les patients du groupe à haut risque sont considérés comme candidats à la chimiothérapie (24).

Ces tests de signature génique sont surtout utiles dans le groupe de patients présentant un cancer du sein RO positif, HER2 négative avec absence ou un faible envahissement tumoral des ganglions lymphatiques. Les preuves actuelles indiquent que ces tests ont une application clinique limitée dans les tumeurs HER2 positive ou RO négatifs et dans les stades avancés, car dans ces cas les patients se voient généralement proposer une chimiothérapie.

## **7. Pathogenèse :**

Deux théories ont été proposées pour expliquer la pathogenèse de la maladie de Paget de sein : l'épidermotropisme et la théorie de transformation.

**La théorie de la transformation** suggère que les cellules de Paget proviennent de la transformation de cellules intra-épidermiques totipotentes et que la maladie de Paget est un processus indépendant du carcinome mammaire sous-jacent (bien que concomitant).

Sagebiel (en 1969) a observé au microscope électronique des desmosomes entre les cellules Paget adjacentes, ainsi qu'entre les cellules Paget et les keratinocytes adjacentes (31)(32). Des études de biologie moléculaire rapportent que des cellules intra-épidermiques de la maladie de Paget peuvent être génétiquement différentes du carcinome sous-jacent (33), renforçant ainsi la théorie de transformation in-situ.

Dans certains cas de MPS on ne retrouve pas de carcinome mammaire sous-jacent, malgré des examens complémentaires approfondis (34), mais cette situation reste très rare. Le plus souvent un bilan mammaire poussé retrouve un carcinome mammaire sous-jacent (in-situ ou invasif)

Dans notre étude, nous avons rencontré un cas similaire. Il s'agit d'une patiente de 61 ans qui a consulté pour un érythème du mamelon et du sein droit s'étendant sur 8 cm avec des douleurs osseuses diffuses.

Une biopsie du mamelon confirme le diagnostic de MPS et montre des cellules de Paget exprimant CK7 et Her2 avec un marquage fort et complet de score 3, l'index de prolifération Ki67 est estimé à 60% sans expression de RO ni de RP.

Le bilan mammaire (examen clinique, échographie, mammographie) ne retrouve pas de substratum lésionnel dans les seins. Le bilan d'extension montre la présence de multiples foyers d'allure secondaire du gril costal, du rachis dorso-lombaire et hépatiques. Une ponction biopsie hépatique montre une infiltration de parenchyme hépatique par une prolifération tumorale exprimant CK7 et Her2 sans expression de RO ni de RP, compatible avec une métastase hépatique de sa maladie de Paget de sein.

Néanmoins, cet argument d'absence de lésion mammaire sous-jacent au bilan n'est pas suffisant pour confirmer la théorie de transformation locale, car comme on l'a vu avec le cas 10 dans notre étude il existe des cas étiquetés comme étant sans lésion mammaire sous-jacente à l'examen clinique et à l'imagerie, mais l'examen anatomopathologique de pièce d'exérèse retrouve des lésions de carcinome mammaire. De plus, dans une pièce de mastectomie, il pourrait exister des foyers de carcinome mammaire in-situ de petite taille qui ne seront pas prélevés et donc non diagnostiqués.

**La théorie de l'épidermotropisme** postule que les cellules cancéreuses de la MPS naissent dans les canaux galactophores et migrent le long de la membrane basale vers le mamelon pour envahir son épiderme.

L'évolution épidémiologique de la MPS est en faveur de cette théorie car l'incidence de MPS est en constante diminution depuis l'amélioration de techniques de dépistage et prise en charge précoce des carcinomes mammaires (35).

De nombreux articles dans littérature rapportent que la maladie de Paget de sein est le plus souvent accompagnée d'un carcinome mammaire sous-jacent. (Invasif ou in-situ). (3) (36). Dans notre étude 21 cas de MPS (87.5% des cas) sont accompagné d'un carcinome mammaire sous-jacent. A noter que dans notre étude et dans la littérature relue pour ce travail, on n'a pas retrouvé un cas de maladie de Paget mammaire accompagnant un CCIS de bas grade.

L'oncoprotéine Her2 joue aussi un rôle majeur dans cette théorie. Potter et al ont montré que le Her2 fait partie d'un complexe récepteur pour Héreguline-alpha qui est un facteur chimiotactique secrété par les kératinocytes de mamelon. Lors des expériences in-vitro, la liaison Héreguline-alpha à l'Her2 induit une motilité dans les cellules de cancer de sein exprimant Her2 (18).

Dans notre étude, 83.33% cas de maladie de Paget surexpriment Her2. Nos résultats concordent avec les données de la littérature. Plusieurs auteurs ont montré qu'entre 80% et 100% des maladie de Paget du sein et le carcinome mammaire sous-jacent surexpriment Her2. Leigl et al (23) ont rapporté une surexpression de Her2 chez 56 des 58 (97 %) patients atteints de MPS. De même, Sek et al (38) ont rapporté une surexpression de Her2 chez 96 % des patients atteints de MPS.

Dans notre étude, le CCIS montre le même sous-type moléculaire que la maladie de Paget concomitante dans 13 cas (86.66 % de cas). La composant invasive du carcinome mammaire montre un sous-type identique à celui de la maladie de Paget dans 13 cas (76.47% de cas). Cette similarité de sous-type moléculaire, particulièrement entre la MPS et le CCIS l'accompagnant ( dans 86.66 % dans notre étude) et l'association très fréquente entre MPS et carcinome mammaire sous-jacent (87.5% de cas dans notre étude), en plus de rôle de Her2 avec Héreguline-alpha, sont des arguments forts pour la théorie de l'epidermotropisme qui suggère que les cellules de Paget sont des cellules carcinomateuses mammaires qui ont migré le long de la membrane basale des canaux galactophores pour s'étendre à l'épiderme mamelonnaire via les abouchements de plusieurs canaux galactophores principaux dans l'épiderme.



Il existe d'autres localisations où on observe une infiltration de l'épiderme par des cellules carcinomateuses qu'on appelle maladie de Paget extramammaire (MPEM). Elle survient préférentiellement dans la sphère anogénitale.

Comme pour la maladie de Paget du sein, il en existe deux présentations, une forme dite primitive correspondant à un adénocarcinome primitivement cutané sans carcinome sous-jacent, et la forme secondaire liée à l'envahissement de l'épiderme par une tumeur sous-jacente. Cette association entre un carcinome de localisation profonde et un envahissement de l'épiderme par des cellules carcinomateuses similaires est aussi un argument pour la théorie de l'epidermotropisme.

## **8. Traitement**

La question de la stratégie thérapeutique de la maladie de Paget du sein est encore débattue dans la littérature, la faible incidence de la MPS est la cause principale de ce manque de consensus sur la prise en charge thérapeutique de la maladie mais certaines grandes lignes de la prise en charge sont reconnues.

### **8.1 Chirurgie :**

On sait que les patients atteints d'un carcinome mammaire avec une maladie de Paget ont un pronostic plus défavorable (1) que les patients atteints d'un carcinome mammaire sans MPS et que en cas de MPS le sein sous-jacent est souvent le siège de lésion de CCIS multicentrique ou multifocal. C'est ainsi que la mastectomie avec ou sans curage ganglionnaire axillaire a longtemps été considérée comme le traitement standard de la maladie de Paget. Dans notre étude, 19 patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical. 13 patients ont bénéficié d'une mastectomie totale, 9 d'entre eux ont reçu aussi un traitement adjuvant par radiothérapie et/ou chimiothérapie adjuvante et 4 patients ont bénéficié d'une surveillance active sans traitement adjuvant.

Six patientes ont bénéficié d'une chirurgie mammaire conservatrice. 4 patientes ont été traitées par pamectomie. Deux d'entre elles ont reçu une radiochimiothérapie adjuvante et 2 patientes ont reçu une radiothérapie adjuvante. Une patiente a été traitée par une tumorectomie accompagnée d'une radiochimiothérapie. Une patiente a été traitée par une tumorectomie puis pamectomie sans traitement adjuvant.

5 patientes n'ont pas bénéficié d'un traitement chirurgical. Deux d'entre elles en raison de leur opposition aux thérapeutiques proposés, elles ont bénéficié de soins de confort. Deux autres patientes étaient métastatiques au moment du diagnostic, elles ont bénéficié d'une radiothérapie antalgique et une chimiothérapie adjuvante. Une patiente présentait un cancer inflammatoire du sein, après une chimiothérapie néoadjuvante peu efficace par Taxol, la patiente s'opposait au traitement chirurgical et à la chimiothérapie. Elle a bénéficié de soins de confort et de radiothérapie palliative.

Les patients atteints d'une MPS avec un carcinome mammaire sous-jacent de localisation périphérique sont quasiment toujours traités par une mastectomie totale (quand c'est possible), surtout que le carcinome est le plus souvent multifocal ou multicentrique. Les patientes avec une MPS et carcinome mammaire sous-jacent de localisation central ont plus de chance de bénéficier d'une chirurgie conservatrice. Selon les données de l'institut national de la surveillance et l'épidémiologie des cancers des USA (1), 468 sur 497 femmes (94% des patientes) atteintes de la maladie de Paget avec un carcinome mammaire sous-jacent (invasif ou in-situ), situé en périphérie ont subi une mastectomie. Alors que 99 sur 118 femmes (84 % des patientes) qui avaient de petits cancers invasifs sous-jacents de localisation centrale ont subi une mastectomie plutôt qu'une tumorectomie centrale conservatrice.

La mastectomie totale n'était pas associée à de meilleurs résultats de survie par rapport à la tumorectomie centrale. Ces résultats sont cohérents avec des études antérieures.

Néanmoins, Polgar et al (27) ont rapporté un taux de récurrence locale de 33% avec un temps de suivi médian de 6 ans chez 33 patients traités par mastectomie partielle emportant le PAM pour MPS seule avec ou sans CCIS. Ils ont conclu que mastectomie partielle seule n'était pas un traitement approprié pour les patients atteints de la maladie de Paget du mamelon. Si un traitement conservateur est adopté, il doit être accompagné de radiothérapie et les patientes doivent être suivies attentivement par une mammographie régulière.

## **8.2 Radiothérapie :**

L'utilisation de la radiothérapie mammaire seule pour la maladie de Paget du sein a été rapportée en nombre limité de cas et avec des résultats variables. (37,38). Les études actuelles suggèrent que l'irradiation du tissu mammaire à une dose

élevée peut être efficace contre le CCIS [44]. Cela confirme le point de vue selon lequel des patientes sélectionnées atteintes de la maladie de Paget du sein peuvent être traitées par radiothérapie comme alternative à la chirurgie radicale chez certaines patientes atteintes de la maladie de Paget sans masse tumorale

### **8.3 La thérapie photodynamique (PDT)**

Utilise un agent photosensibilisant topique ou intraveineux activé par une source lumineuse pour détruire les cellules anormales en empêchant leur multiplication anormale, offre une alternative peu invasive.

L'efficacité de la PDT pour la maladie de Paget est prometteuse, mais la rareté de la maladie rend les essais cliniques comparatifs contrôlés difficiles. Ce traitement superficiel ne résoudra pas la question du carcinome sous-jacent, toujours difficile à exclure, comme nous l'avons discuté plus haut.

### **8.4 Traitement systémique**

On retrouve dans cette catégorie la chimiothérapie et des thérapeutiques ciblées tel que les anti-Her2 et l'hormonothérapie. L'indication de ses traitements systémiques et leurs stratégies dépendent uniquement du carcinome mammaire sous-jacent. Elles n'ont pas de place dans le traitement de la MPS sans carcinome sous-jacent. Par définition la MPS est une localisation intra-épidermique. Elle est théoriquement analogue aux lésions carcinomateuses non invasives qui ne nécessitent pas de traitements systémiques à elles seules.

## **9. Pronostic**

Selon les données de l'institut national de la surveillance et l'épidémiologie des cancers des USA (1), les patients qui avaient un carcinome mammaire invasif avec une maladie de Paget étaient plus susceptibles d'avoir :

- Un statut ganglionnaire positif ; rapport de taux, 0,8 (IC : 0.7 0.9) pour carcinome mammaire accompagnant une MPS vs 0,52 (IC : 0.51-0.53) pour carcinome mammaire seul.
- Un carcinome mammaire histologiquement de haut grade avec un rapport de

taux à 1,7 (IC : 1.5-2.1) pour carcinome mammaire accompagnant une MPS vs 0,744 (IC : 0.735-0.752) pour carcinome mammaire seul.

- Un statut RO négatif ; rapport de taux de 1,1 (IC : 0.9-1.3) pour carcinome mammaire accompagnant une MPS contre 0,33 (IC : 0.325-0.334) pour carcinome mammaire seul.

- Un statut PR négatif ; rapport de taux, 1,4 (IC : 1.2-1.7) pour carcinome mammaire accompagnant une MPS contre 0,512 (IC : 0.506-0.519) pour carcinome mammaire seul.

Ces résultats sont résumés dans le tableau 6.

Ainsi, ces résultats ont confirmé études antérieures de faible effective, qui montraient qu'un carcinome mammaire avec une maladie Paget a un pronostic plus péjoratif que qu'un carcinome mammaire sans une maladie Paget.

Un point nous semble important à explorer, celui de la différence qui pourrait exister entre les formes symptomatiques et les formes de découverte fortuite sur le plan du pronostic.

Dans notre étude et contrairement à ce que on aurait pu penser, les cas de MPS de découverte fortuite étaient de pronostic plus péjoratif que ceux symptomatiques. Le tableau 7 résume la répartition de trois critères pronostiques importants dans les formes symptomatiques et ceux de découverte fortuite de la MPS (taille de la composante invasive du carcinome mammaire ; l'envahissement ganglionnaire loco-régional et les métastases à distance).

	N	M	TAILLE MOYENNE DE LA COMPOSANT INVASIVE
<b>MPS DE DECOUVERTE FORTUITE</b>	85,71%	28,57%	3,22 CM
<b>MPS SYMPTOMATIQUE</b>	37,50%	12,50%	2,27 CM

**Tableau 7** (*N* : envahissement ganglionnaire loco-régional; *M* : métastases à distance)

**Breast Cancer Incidence Rates by Patient Demographics, Tumor Characteristics, and Hormone Receptor Status in Women With Infiltrating Ductal Carcinoma and in Women With Paget Disease plus Infiltrating Ductal Carcinoma: Surveillance, Epidemiology, and End Results 9 Registries Data Base, 1988–2002**

Characteristic	Infiltrating ductal carcinoma (n = 155,965 Women)			Paget disease plus infiltrating ductal carcinoma (n = 859 Women)		
	No. of patients	Rate*	RR (95% CI)	No. of patients	Rate*	RR (95% CI)
Age group, y						
<60	74,356	49.7	1.0 (Referent)	396	0.3	1.0 (Referent)
≥60	81,609	243.4	4.90 (4.85–4.95)	463	1.4	5.3 (4.6–6.0)
Race						
White	131,598	84.0	1.0 (Referent)	718	0.5	1.0 (Referent)
Nonwhite	23,756	68.1	0.81 (0.80–0.82)	137	0.4	0.9 (0.7–1.0)
Unknown	611	—†		4	—†	
Tumor grade						
Low grade	73,383	38.4	1.0 (Referent)	222	0.1	1.0 (Referent)
High grade	54,202	28.5	0.744 (0.735–0.752)	379	0.2	1.7 (1.5–2.1)
Unknown	28,380	14.8		258	0.1	
Tumor size, cm						
≤2	94,642	49.6	1.0 (Referent)	407	0.2	1.0 (Referent)
2–5	43,198	22.6	0.455 (0.450–0.460)	244	0.1	0.6 (0.5–0.7)
>5	8071	4.2	0.085 (0.083–0.087)	99	0.1	0.25 (0.20–0.31)
Unknown	10,054	5.3		109	0.1	
Pathologic lymph node status						
Negative	84,991	44.8	1.0 (Referent)	404	0.2	1.0 (Referent)
Positive	43,999	23.3	0.52 (0.51–0.53)	315	0.2	0.8 (0.7–0.9)
Unknown	26,975	13.6		140	0.1	
ER status <sup>§</sup>						
Positive	87,236	45.7	1.0 (Referent)	271	0.1	1.0 (Referent)
Negative	28,339	15.0	0.330 (0.325–0.334)	291	0.2	1.1 (0.9–1.3)
Unknown	40,390	21.0		297	0.2	
PR status <sup>§</sup>						
Positive	74,944	39.3	1.0 (Referent)	231	0.1	1.0 (Referent)
Negative	38,234	20.1	0.512 (0.506–0.519)	330	0.2	1.4 (1.2–1.7)
Unknown	42,787	22.2		298	0.2	
Primary tumor location						
Central	10,588	5.5	1.0 (Referent)	232	0.1	1.0 (Referent)
Peripheral	121,569	63.8	11.6 (11.3–1.8)	406	0.2	1.8 (1.5–2.1)
Unknown	23,808	12.4		221	0.1	

RR indicates rate ratio; 95% CI, 95% confidence interval; ER, estrogen receptor; PR, progesterone receptor.

\* Rates refer to age-adjusted incidence rates according to the 2000 U.S. standard population and are expressed per 100,000 woman-years.

† Statistics could not be calculated.

§ Data were available only after 1990.

Tableau 6 : critères pronostic dans le carcinome mammaire sans MPS et le carcinome mammaire avec MPS. (1)

## VI) Limites d'étude :

La corrélation entre l'approche immunohistochimique de sous-type moléculaire et les techniques d'expression génique (Gold standard) a été étudiée pour des carcinomes mammaires. Son extrapolation à la maladie de Paget nécessite d'être confirmée par d'autres études dédiées.

Même si la corrélation n'est pas parfaite entre les techniques d'expression génique (Gold standard) et l'approche immunohistochimique pour déterminer le sous-type moléculaire (figure 19), la méthode immunohistochimique est parfois préférable à l'analyse moléculaire dans la maladie de Paget de sein, car les cellules de Paget sont souvent dispersées et parfois rares dans l'épithélium ce qui pourrait altérer la qualité de l'analyse moléculaire s'il n'y avait pas de microdissection au préalable. La sensibilité des techniques moléculaires dépend essentiellement de pourcentage de cellules tumorales dans le prélèvement analysé.

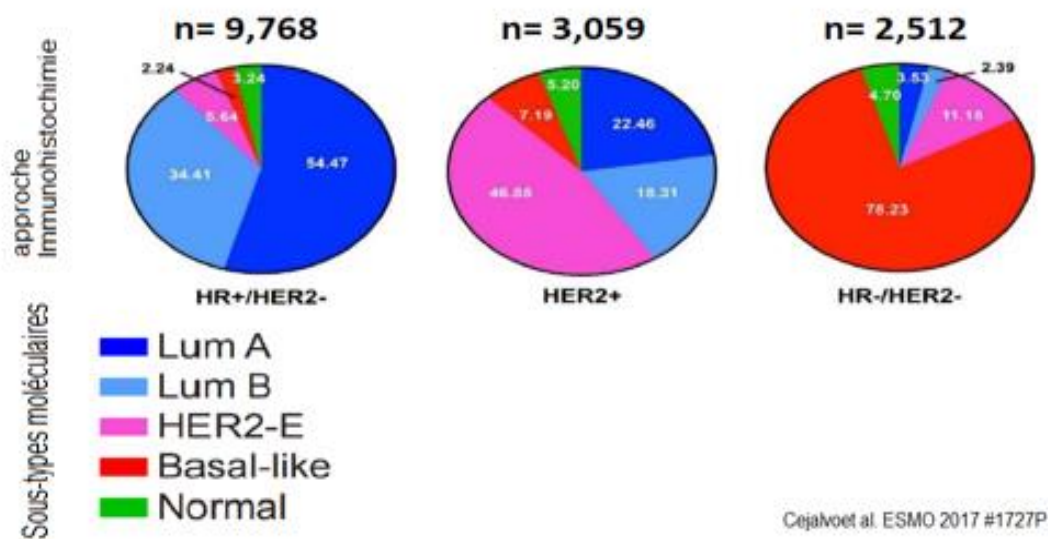


Figure 19 : corrélation entre la classification moléculaire de Perou et Sorlie et son approche par immunohistochimie.

Une autre limitation de notre étude est le petit nombre de cas en raison de la faible incidence de MPS. Cependant, nos résultats sont concordant avec les données de la littérature et ont clairement démontré une fréquence élevée de sous-types moléculaires Her2 enrichi et luminal B dans la maladie de Paget du sein et dans le carcinome mammaire l'accompagnant.



## VII) CONCLUSION :

La maladie de Paget du sein est une présentation rare de cancer du sein. Elle se présente sous la forme d'une plaque eczématiforme, souvent ulcérée touchant la plaque aréolomamelonnaire avec parfois une rétraction du mamelon ou un écoulement mamelonnaire.

La maladie de Paget du sein correspond à une infiltration du l'épiderme du mamelon et/ou l'aréole par des cellules carcinomateuses, de grande taille au cytoplasme pale et vacuolaire. Une étude immunohistochimique peut être nécessaire pour confirmer le diagnostic de maladie de Paget ou éliminer un diagnostic différentiel. Dans la maladie de Paget mammaire les cellules sont CK7 positive et CD138 positive. Elles surexpriment Her2 dans 80 à 100% de cas et Ki67 marque des noyaux ascensionnés dans l'épiderme.

En cas de MPS de découverte fortuite à l'examen microscopique, le diagnostic différentiel principal est une hyperplasie de cellule de Toker. Une étude immunohistochimique par Her2 et CD138 permet d'éliminer ce diagnostic (les cellules de Toker sont Her2 négative et CD138 négative).

En cas de MPS symptomatique les diagnostics différentiels principaux sont un eczéma, une adénomateuse érosive du mamelon et un cancer inflammatoire du sein. Les données cliniques, radiologiques, histologiques et immunohistochimiques permettront de faire le diagnostic.

Un examen mammaire approfondi est recommandé devant tout cas de MPS, car la maladie de Paget mammaire est le plus souvent accompagnée d'un carcinome mammaire sous-jacent (dans 87.5% des cas dans notre étude).

Un carcinome mammaire accompagné d'une maladie de Paget de sein est de pronostic plus péjoratif qu'un carcinome mammaire sans maladie de Paget, cela trouve une explication dans les caractéristiques histopronostiques plus agressives dans les carcinomes mammaires accompagnants une MPS. Dans notre étude, le CCIS accompagnant la maladie de Paget était presque toujours de haut grade (93.33% de cas). Le carcinome invasif accompagnant une maladie de Paget du sein était de type NOS, de grade SBR III dans 29.41% de cas et de grade SBR II dans 64.70% de cas.

Le sous-type moléculaire Her2 enrichi le luminal B sont les sous-types le plus fréquents dans la maladie de Paget mammaire et dans le carcinome mammaire concomitant, suivi de sous-type basal-Like et luminal A, par opposition au carcinome mammaire dans la population générale où le sous-type moléculaire luminal A prédomine.

Le carcinome mammaire (CCIS ou invasif) sous-jacent à une maladie de Paget du sein est le plus souvent de même sous-type moléculaire que cette dernière.

Nos résultats suggèrent l'intérêt de particulièrement rechercher une maladie de Paget du sein en cas d'un CCIS de haut grade ou de carcinome mammaire invasif de type NOS, avec surexpression de Her2 en immunohistochimie.

En cas de MPS, il faut bien chercher une surexpression de Her2 et ne pas hésiter à avoir recours aux techniques d'hybridation in-situ (CISH). La mise en évidence d'amplification de Her2 est primordiale, elle permettra à la patiente de bénéficier d'un traitement anti-Her2.

La fréquence de l'association entre maladie de Paget mammaire et carcinome mammaire sous-jacent et la concordance entre le sous-type moléculaire de maladie de Paget et celui du carcinome mammaire sous-jacent renforcent la théorie de l'épidemiotropisme comme origine de la maladie de Paget.

La concordance entre le sous-type moléculaire de maladie de Paget et celui du carcinome mammaire sous-jacent permet aussi de déduire avec grand fiabilité le sous type moléculaire du carcinome mammaire sous-jacent, surtout pour les formes métastatiques sans lésion mammaire visible au bilan sénologique. Cette corrélation devrait aider à orienter les choix thérapeutiques en cas de MPS métastatique sans substratum lésionnel du sein sous-jacent.

## VII) REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES:

1. Chen CY, Sun LM, Anderson BO (2006) Paget disease of the breast: changing patterns of incidence, clinical presentation, and treatment in the U.S. *Cancer* 107(7):1448–1458.
2. Günhan-Bilgen I, Oktay A. Paget's disease of the breast: clinical, mammographic, sonographic and pathologic findings in 52 cases. *Eur J Radiol.* 2006 Nov;60(2):256-63
3. Karakas C (2011) Paget's disease of the breast. *J Carcinog* 10:31.
4. Fu W, Mittel VK, Young SC (2001) Paget disease of the breast: analysis of 41 patients. *Am J Clin Oncol* 24(4):397–400
5. Cours de DES anatomopathologie, classification moléculaire de cancer de sein, ([https://sides.uness.fr/elearning/pluginfile.php/355419/mod\\_resource/content/1/04\\_10\\_4\\_07c\\_llassification%20moleculaire%20FPL.pdf](https://sides.uness.fr/elearning/pluginfile.php/355419/mod_resource/content/1/04_10_4_07c_llassification%20moleculaire%20FPL.pdf))
6. Cours de DES anatomopathologie, récepteur d'oestrogene et progestrone dans les tumeurs mammaires docteur Dr Laurent ARNOULD, MD, PhD ([https://sides.uness.fr/elearning/pluginfile.php/355420/mod\\_resource/content/1/04\\_10\\_4\\_08\\_1%20Recepteurs%20hormonaux%20Laurent%20ARNOULD.pdf](https://sides.uness.fr/elearning/pluginfile.php/355420/mod_resource/content/1/04_10_4_08_1%20Recepteurs%20hormonaux%20Laurent%20ARNOULD.pdf))
7. <https://documents.cap.org/documents/algorithm-evaluation-HER2.pdf>
8. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011 *Annals of Oncology* 22: 1736–1747, 2011 doi:10.1093/annonc/mdr304
9. Liu W, Iqbal J, Khoury T (2010) Mammary Paget's disease and extra-mammary Paget's disease: two morphologically similar but biologically different diseases. *J Cutan Pathol* 37(11):1145–1149.
10. Bernardi M, Brown AS, Malone JC, Callen JP (2008) Paget disease in a man. *Arch Dermatol* 144(12):1660–1662. doi:10.1001/archdermatol.2008.508
11. Gaurav A, Gupta V, Koul R, et al. Practical consensus recommendations for Paget's disease in breast cancer. *South Asian J Cancer.* 2018;7(2):83-86. doi:10.4103/sajc.sajc\_107\_18
12. Marczyk E, Kruczak A, Ambicka A, Mularz K, Harazin-Lechowska A, Moskal J, Sokolowski A, Mitus J, Rys J (2011) The routine immunohistochemical evaluation in Paget disease of the nipple. *Polish J Pathol* 62(4):229–235
13. Akishima-Fukasawa, Y., Honma, N., Ogata, H. et al. Angiogenesis in mammary Paget disease: histopathological analyses of blood vessel density and angiogenic factors. *Diagn Pathol* 15, 75 (2020)

14. Foustanos A, Panagiotopoulous K, Ahmad D, Konstantopoulous K. Surgical approach for nevoid hyperkeratosis of the areola. *J Cutan Aesthet Surg*. 2012;5(1):40-2. doi:10.4103/0974-2077.
15. Sharon Nofech-Mozes, MD, and Wedad Hanna, MD Department of Pathology Sunnybrook Health Sciences Centre, University of Toronto. Toker Cells Revisited .2009 Wiley Periodicals, Inc., 1075-122X/09 *The Breast Journal*, Volume 15 Number 4, 2009 394–398
16. Song Q, Jin Y, Huang T, Zhang JH. Diagnosis and treatment of Paget's disease of the breast: an analysis of 72 cases. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 19616-19620.
17. Di Tommaso L, Franchi G, Destro A, Broglia F, Minuti F, Rahal D, Roncalli M. Toker cells of the breast. Morphological and immunohistochemical characterization of 40 cases. *Hum Pathol*. 2008 Sep;39(9):1295-300. doi: 10.1016/j.humpath.2008.01.018. Epub 2008 Jul 9. PMID: 18614197.
18. Schelfhout VR, Coene ED, Delaey B, Thys S, Page DL, De Potter CR (2000) Pathogenesis of Paget's disease: epidermal heregulin $\alpha$ , motility factor, and the HER receptor family. *J Natl Cancer Inst* 92(8):622–628
- 19 Sarma, D.P., Stevens, T. Infiltrating syringomatous eccrine adenoma of the nipple: a case report. *Cases Journal* 2, 9118 (2009). <https://doi.org/10.1186/1757-1626-2-9118>
- 20 Shastry V, Betkerur J, Kushalappa PA. Unilateral nevoid hyperkeratosis of the nipple: a report of two cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2006;72(4):303-5. doi:10.4103/0378-6323.26730
21. Soler T, Lerin A, Serrano T, Masferrer E, Garcia-Tejedor A, Condom E (2011) Pigmented Paget disease of the breast nipple with underlying infiltrating carcinoma: a case report and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 33(5):e54–e57.
22. Paget Disease of the Breast: Mammographic, US, and MR Imaging Findings with Pathologic Correlation Hyo Soon Lim and al <https://doi.org/10.1148/rg.317115070>
23. Liegl B, Horn LC, Moinfar F. Androgen receptors are frequently expressed in mammary and extramammary Paget's disease. *Mod Pathol* 2005; 18: 1283-1288
24. Molecular classification of breast cancer: what the pathologist needs to know EMAD A and al. *Pathology* (February 2017) 49(2), pp. 111–119
- 25 Classifications moléculaires des cancers du sein Applications cliniques ;Pr Sylvain LADOIRE  
<http://www.oncotrans.fr/files/142/COMM/2017/JEUDI/1-9h00-sylvain-ladoire.pdf>
- 26 Therese Sørli, Charles M. Perou, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications.. *PNAS* September 11, 2001 98 (19) 10869-10874; <https://doi.org/10.1073/pnas.191367098>

27. Polgar C, Orosz Z, Kovacs T, Fodor J. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Study of 61 patients. *Cancer* 2002;94:1904-5.
28. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer*. 2007 Jan 1;109(1):25-32. doi: 10.1002/cncr.22381. PMID: 17146782.
- 29 Brian D. Lehmann, Yu Shyr, Jennifer A. Pietenpol. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011;121(7):2750-2767. <https://doi.org/10.1172/JCI45014>.
30. Wachter DL, Wachter PW, Fasching PA, Beckmann MW, Hack CC, Riener MO, Hartmann A, Strehl JD. Characterization of Molecular Subtypes of Paget Disease of the Breast Using Immunohistochemistry and In Situ Hybridization. *Arch Pathol Lab Med*. 2019 Feb;143(2):206-211.
31. Potter CR, Eeckhout I, Schelfhout AM, Geerts ML, Roels HJ. Keratinocyte induced chemotaxis in the pathogenesis of Paget's disease of the breast. *Histopathology*. 1994 Apr;24(4):349-56.
32. OSAMU MORI, TADASHI KARASHIMA, KEIZO MATSUO, TAKASHI HASHIMOTO Expression of Desmogleins in Paget Cells of Mammary and Extramammary Paget's Disease
- 32 JEAN HOLLAND, MD; JAMES YOUSIF, DO; and PETER SAITTA, DO, *Am Fam Physician*. Keratotic Lesions on the Nipples and Areolae of a 62-Year-Old Man. 2011 Apr 15;83(8):969-970.
33. Morandi L, Pession A, Marucci GL, Foschini MP, Pruneri G, Viale G, Eusebi V (2003) Intraepidermal cells of Paget's carcinoma of the breast can be genetically different from those of the underlying carcinoma. *Hum Pathol* 34(12):1321-1330
34. Jang N, Kang S, Bae YK. Mammary Paget's disease without underlying malignancy of the breast. *Yeungnam Univ J Med*. 2018;35(1):99-103.
35. Caliskan M, Gatti G, Sosnovskikh I, Rotmensz N, Botteri E, Musmeci S, Rosali dos Santos G, Viale G, Luini A (2008) Paget's disease of the breast: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 112(3):513-521.
36. Onoe S, Kinoshita T, Tamura N, Nagao T, Kuno H, Hojo T, et al. Feasibility of breast conserving surgery for Paget's disease. *Breast* 2011; 20: 515-518.
37. Anderson JM, Ariga R, Govil H, Bloom KJ, Francescatti D, Reddy VB, Gould VE, Gattuso P (2003) Assessment of Her-2/ Neu status by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization in mammary Paget disease and underlying carcinoma. *AIMM* 11(2):120-124

38. *Sek P, Zawrocki A, Biernat W, Piekarski JH. HER2 molecular subtype is a dominant subtype of mammary Paget's cells. An immunohistochemical study. Histopathology 2010; 57: 564-571.*