

# Cancer du sein inflammatoire :

## particularités clinico-pathologiques et principes de prise en charge.



D. BELABDI,  
M. OUKKAL,  
Service d'Oncologie Médicale,  
CHU Issaad Hassani, Beni Messous, Alger.

### Résumé

Le cancer du sein inflammatoire est une forme rare du cancer du sein. Il représente l'entité la plus agressive, diagnostiqué le plus souvent à un stade avancé avec une évolution rapide, ce qui la rends de très mauvais pronostic. La prise en charge multidisciplinaire à base de chimiothérapie, chirurgie et radiothérapie a nettement amélioré les taux de survie des patientes. Cet article revoit les particularités clinico-pathologiques du cancer du sein inflammatoire ainsi que les principes de sa prise en charge.

#### >>> Mots-clés :

Cancer du sein, inflammatoire, progression rapide, prise en charge multidisciplinaire.

#### Introduction

Le cancer du sein inflammatoire est une entité clinico-pathologique particulière du cancer du sein. Décrite pour la première fois en 1814 ; mais le terme « inflammatoire » n'a été utilisé qu'en 1924 par Lee et Tanenbaum [1]. Il s'agit d'une forme rare, mais très agressive avec une incidence variant de 1 à 5% et une mortalité proche de 10% [2]. Son diagnostic est principalement clinique, caractérisé par une évolution rapide des symptômes ; mais qui doit être différencié du cancer du sein localement évolué.

Historiquement, cette forme était considérée comme fatale avec une survie globale à 5 ans qui ne dépassait pas les 5% [1,3]. Cette survie a été nettement améliorée grâce au traitement multimodal atteignant 30 à 50%, mais qui reste relativement faible comparée aux autres formes de cancer du sein, d'où l'intérêt d'un diagnostic

### Abstract

Inflammatory breast cancer is a rare form of breast cancer. It represents the most aggressive entity, diagnosed most often at an advanced stage with a very rapid evolution which makes it a bad prognosis. Multidisciplinary management based on chemotherapy, surgery and radiotherapy has significantly improved the survival rates of patients. This article reviews the clinical pathological particularities of inflammatory breast cancer and the principles of its management.

#### >>> Key-words :

Breast cancer, inflammatory, rapid progression, multidisciplinary support.

précoce permettant un traitement rapide et une amélioration du pronostic [3].

#### Particularités clinico-pathologiques

Le cancer du sein inflammatoire survient généralement chez des femmes jeunes et il est souvent diagnostiqué à un stade métastatique (35%) [4-5].

À ce jour, peu de facteurs de risque ont été bien définis, mais l'incidence est plus élevée chez la race afro-américaine, les patientes avec un indice de masse corporelle (BMI) élevé et les femmes jeunes [6, 7, 8].

Cliniquement, il est caractérisé par une installation rapide des symptômes "signe clé" qui permet de différencier le cancer du sein inflammatoire du cancer du sein localement évolué, négligé.

Les signes cliniques sont un érythème, souvent diffus, intéressant plus du tiers de la peau et pouvant évoluer vers une rougeur intense violacée ; une chaleur et un œdème avec des fosses de follicules pileux exagérés causant l'aspect caractéristique de peau d'orange <sup>[4, 9,10]</sup> (figure 1).



Figure 1 : Photo d'une patiente présentant un cancer du sein inflammatoire du sein droit : rougeur, érythème diffus et aspect de peau d'orange.

Les symptômes envahissent rapidement le sein en entier et il peut augmenter de volume arrivant à 2 à 3 fois le volume initial en quelques semaines. Pour la majorité des patientes, il n'y a pas de masse palpable à l'examen clinique <sup>[3, 4,10]</sup>.

Le cancer du sein inflammatoire peut être uni ou bilatéral. Quand il est bilatéral, l'œdème est minime avec un érythème important, et souvent associé avec des nodules et des ulcérations <sup>[4,9]</sup>.

Dans 55 à 85% des cas, les patientes présentent un envahissement ganglionnaire axillaire ou sus-claviculaire et sa présence a un rôle crucial dans le Staging <sup>[4,11]</sup>.

Dans la 8<sup>ème</sup> édition de la classification AJCC, le cancer du sein inflammatoire est classé en T4d, stade IIIb, IIIc ou VI en fonction du statut ganglionnaire et métastatique <sup>[4, 12,13]</sup>.

La mammographie, qui représente le Gold Standard de l'imagerie du cancer du sein, n'a pas montré d'efficacité dans le cancer du sein inflammatoire. L'aspect retrouvé est différent des autres types de cancers. Plus de la moitié des patientes ne montrent pas de masse, mais des signes peuvent orienter vers un cancer du sein inflammatoire comme un épaissement cutané associé à une distorsion trabéculaire et les adénopathies axillaires qui sont présentes chez la majorité des patientes <sup>[3,16]</sup>. Ces signes restent non spécifiques au diagnostic du cancer du sein inflammatoire.

L'échographie mammaire, quant à elle, garde une place

importante pour guider les biopsies des lésions identifiées <sup>[5, 14,15]</sup>. L'IRM mammaire reste l'examen le plus performant dans la détection des lésions dans le cancer du sein inflammatoire ; l'aspect retrouvé est celui d'épaississement cutané, œdème et un renforcement hétérogène du parenchyme <sup>[4,17, 18,19]</sup>.

Vu la fréquence des formes d'emblée métastatiques, un bilan d'extension est systématiquement demandé pour les patientes présentant un cancer du sein inflammatoire. Il doit comporter au minimum un scanner thoraco-abdomino-pelvien associé à une scintigraphie osseuse. Récemment, l'usage du FDG-PET/CT est de plus en plus fréquent, ce dernier semble être plus performant dans la détection de ganglions mammaires internes, infra et supra claviculaires métastatiques qui sont prédictifs de récurrence locale ce qui permettrait un meilleur staging de la maladie <sup>[5, 20, 21,22]</sup>.

Le cancer du sein inflammatoire n'est pas associé à un type histologique particulier, il peut s'agir d'un carcinome canalaire infiltrant, lobulaire, médullaire, à grandes cellules ou autres. Les principales caractéristiques pathologiques sont l'invasion dermique lymphatique qui peut engendrer des obstructions des canaux lymphatiques responsables de l'aspect clinique.

Cependant, le diagnostic est basé sur l'aspect clinique et même l'absence de cette caractéristique n'exclue pas le diagnostic <sup>[3, 23,24]</sup>.

Le cancer du sein inflammatoire est distinct biologiquement, il a une fraction élevée de la phase S, un haut grade, une aneuploïdie et des récepteurs hormonaux souvent négatifs mais aussi une mutation de la P53.

Il est aussi caractérisé par une hyper-vascularisation avec un taux élevé de VEGF, bFGF et une expression élevée d'E-Cadherin <sup>[3, 25,26]</sup>. Beaucoup de gènes ont été identifiés et semblent contribuer à l'agressivité du cancer du sein inflammatoire. Les principaux sont la surexpression du Rhoc GTPas dans 90% des cas, et la perte de l'expression LIBC dans 80% des cas <sup>[3, 27,28]</sup>. Ces gènes restent une voie de recherche prometteuse pour de futures investigations.

Les principaux facteurs pronostiques pour les patientes atteintes de cancer du sein inflammatoire sont la présence d'érythème diffus, d'adénopathies, des récepteurs aux œstrogènes négatifs et la mutation du gène P53. Vu l'absence de masse pour la plupart des patientes, la taille tumorale n'a pas la même valeur pronostique, comme pour le cancer du sein non inflammatoire <sup>[3,29]</sup>.

## Principes de prise en charge

Une approche multidisciplinaire est recommandée dans le traitement du cancer du sein inflammatoire. Le traitement médicamenteux, la chirurgie ainsi que la radiothérapie doivent être inclus dans la stratégie thérapeutique. À cause de sa rareté, peu d'études ont intéressé la chimiothérapie des patientes atteintes de cancer du sein inflammatoire et ces dernières ont été souvent exclues des études prospectives à cause de leurs mauvais pronostics. Les recommandations sont essentiellement basées sur des études rétrospectives, ou extrapolées à partir des études prospectives intéressant les patientes atteintes de cancer du sein non inflammatoire [4, 5,30].

Du fait que la plupart des patientes atteintes de cancer du sein inflammatoire sont diagnostiquées à un stade localement avancé, avec une atteinte cutanée souvent présente, la chirurgie première est associée à un risque élevé de résection incomplète et de récurrence importantes. Le standard actuellement est de commencer par une chimiothérapie néoadjuvante dont le principal but est de réduire les signes inflammatoires et de rendre la tumeur résecable [3,31].

L'analyse d'une série du M.D Anderson Hospital sur une période de 20 ans, a démontré l'efficacité d'une chimiothérapie à base d'anthracycline chez les patientes atteintes de cancer du sein inflammatoire. Sur 178 patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante à base d'anthracyclines suivie d'un traitement local (chirurgie + radiothérapie), les survies à 5 et 10 ans étaient respectivement de 40% et 33%. L'intégration des taxanes a aussi été associée à un taux élevé de réponse complète pathologique (20% vs 10%), ainsi qu'une meilleure survie globale et survie sans progression comparées aux patientes n'ayant pas reçu les taxanes [4, 32,33]. Il est actuellement recommandé de commencer le traitement par une chimiothérapie néoadjuvante à base d'anthracyclines et taxanes.

Le trastuzumab, anticorps monoclonal recombinant ciblant HER2, qui serait surexprimé et/ou amplifié avec une plus grande fréquence chez les patientes atteintes de cancer du sein inflammatoire, comparé au non inflammatoire (36 à 60%) [4,5] ; a montré son efficacité en association avec la chimiothérapie. Dans une large étude prospective qui a randomisé des patientes atteintes de cancer du sein localement évolué incluant des cancers du sein inflammatoire, l'ajout du trastuzumab améliorait significativement la réponse pathologique complète (38%) mais aussi la survie globale qui était de 71% à 3 ans [4, 5,34].

Il est donc recommandé d'associer le trastuzumab à la chimiothérapie chez les patientes Her2 positives.

La chirurgie joue un rôle crucial dans le traitement multimodal du cancer du sein inflammatoire, elle améliore le contrôle local et le taux de survie. Le geste optimal est une mastectomie avec un curage ganglionnaire axillaire, le chirurgien doit avoir comme objectif de faire un geste chirurgical complet avec des marges de résection négatives [4,36].

Le compte rendu anatomo-pathologique type de la pièce opératoire doit impérativement rapporter la présence ou non, de résidu tumoral ainsi que sa taille, l'état des marges de résection, le taux de régression ou de réponse à la chimiothérapie, le taux de réponse complète pathologique (pCR) et le statut ganglionnaire, en précisant le nombre de ganglions analysés, le nombre de ganglions infiltrés et la présence ou non de rupture capsulaire.

Plusieurs classifications histopathologiques de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante ont été proposées, et à l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus permettant de privilégier une classification plutôt qu'une autre. La classification de Sataloff est la plus utilisée, elle évalue la réponse sur le tissu mammaire, mais aussi sur le tissu ganglionnaire qui est souvent plus faible et représente un facteur pronostic important [5,35]. Il est important de noter que la réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante représente le facteur pronostique le plus important. Dans des études prospectives et rétrospectives concernant le cancer du sein localement évolué, y compris le cancer inflammatoire ; la survie des patientes avec une réponse pathologique complète était meilleure que celle avec un résidu tumoral (89% vs 64% de survie globale à 5 ans, 87% vs 58% à 5 ans) [4,37]. Ces données ne font que démontrer le rôle initial et important de la chimiothérapie néoadjuvante, et que la réponse tumorale permet de définir la survie des patientes.

La fréquence élevée d'envahissement ganglionnaire, qui prédit le risque de récurrence locorégional, rend la radiothérapie plus qu'importante dans la stratégie thérapeutique des patientes atteintes de cancer du sein inflammatoire. La paroi thoracique, la région axillaire ainsi que les chaînes ganglionnaires infra-claviculaire, supra claviculaire et mammaire interne doivent être incluses dans le volume cible de la radiothérapie [4, 5,36].

Après une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'un traitement local, les patientes avec un statut de récepteurs hormonaux positifs devront recevoir une hormonothérapie adjuvante pendant une durée minimale de

5 ans, à base de tamoxifène ou inhibiteur d'aromatase en fonction du statut ménopausique des patientes [5]. La poursuite d'une durée totale d'une année de trastuzumab est indispensable chez les patientes avec un statut HER2 positif [5,34].

Plus de 30% des patientes atteintes de cancers inflammatoires du sein sont diagnostiquées à un stade métastatique et près de 70% du reste des patientes le deviendront durant l'évolution de la maladie [4,5]. Pour ces patientes, il n'existe pas de traitement spécifique du cancer du sein inflammatoire et il est recommandé de les traiter en suivant le consensus des patientes atteintes de cancer du sein non inflammatoire. Le sujet de controverse reste la place du traitement local chez les patientes nouvellement diagnostiquées de cancer du sein inflammatoire métastatique. Il est actuellement recommandé de commencer par un traitement systémique en première intention, et de réserver le traitement local à un but palliatif [4].

Vu la rareté de cette entité, le diagnostic à un stade avancé et le pronostic qui reste péjoratif malgré les différents progrès thérapeutiques ; le cancer du sein inflammatoire représente une aire prometteuse de recherches clinique, où plusieurs approches diagnostiques et thérapeutiques sont en cours d'évaluation, comme l'immunothérapie, les thérapies ciblant la surexpression de Rhoc GTPase ou la perte de WISP3, ou la chimiothérapie dose dense avec utilisation de cellules souches autologues et dont les résultats sont encourageants [4,38,39].

## Conclusion

Le cancer du sein inflammatoire est clairement différent du cancer du sein non inflammatoire. À cause de la progression rapide, qui constitue sa principale caractéristique, le diagnostic à temps est important afin d'instaurer le traitement à un stade précoce. Malgré les progrès significatifs dans le diagnostic et le traitement de cette entité agressive du cancer du sein, le pronostic reste cependant péjoratif. Les recherches translationnelles en cours pourront permettre une meilleure compréhension de la biologie de cette entité pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour une meilleure personnalisation du traitement et une amélioration du pronostic.

## Date de soumission

07 Juin 2019.

## Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

1. Lee B, Tannenbaum E. Inflammatory carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1924 ;39 :580-595.
2. Levine PH, Steinhom SC, Ries LG, Aron JL: Inflammatory breast cancer: the experience of the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program. *J Natl Cancer Inst* 1985,74:291-297.
3. Giordano SH, Hortobagyi GN: Inflammatory breast cancer: Clinical progress and the main problems that must be addressed. *Breast Cancer Res* 2003,5 :284-288.
4. Robertson FM, Bondy M, Yang W, Yamauchi H. Inflammatory breast cancer: The disease, the biology, the treatment. *CA Cancer J Clin* 2010 ;60 :351-375.
5. Dawood S, Merajver SD, Viens P, Vermeulen PB: International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Annals of Oncology* 2011 22 :515-523.
6. Tabbane F, Muenz L, Jaziri M, Cammoun M: Clinical and prognostic features of a rapidly progressing breast cancer in Tunisia. *Cancer* 1977 ;40 :376-382.
7. Bondy M, Cristofanilli M, El-Zein R, Wiggins S, Lara J, Jackson S. A Progress Review of the Inflammatory Breast Cancer Registry at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Centre. San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Tex: 2009. *Cancer Research* February 10, 2010 69:2073; doi:10.1158/0008-5472.SABCS-09-2073.
8. Chang S, Buzdar AU, Hursting SD. Inflammatory breast cancer and body mass index. *J Clin Oncol.* 1998; 16:3731-3735.
9. Bell C. A system of operative surgery. Hartford, CT: Hale & Homser; 1814.
10. Taylor G, Meltzer A: Inflammatory carcinoma of the breast. *Am J Cancer* 1938, 33:33-49.
11. Walshe JM, Swain SM. Clinical aspects of inflammatory breast cancer. *Breast Dis.* 2005; 22:35-44.
12. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, Borger PI, Clark G, Edge SB, Hayes DF, Hughes LL, Hutter RVP, Morrow M, Page DL, Recht A, Theriault RL, Thor A, Weaver DL, Wieand HS, Green FL: Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002, 20:3628-3636.
13. Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, Trotti A. *Breast AJCC cancer staging manual.* 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2010:347-369.
14. Chow CK. Imaging in inflammatory breast carcinoma. *Breast Dis* 2005; 22:45-54.
15. Yang WT, Le-Petross HT, Macapinlac H et al. Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109: 417-426.
16. Kushwaha AC, Whitman GJ, Stelling CB, Cristofanilli M, Buzdar AU: Primary inflammatory carcinoma of the breast: retrospective review of mammographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2000, 174:535-538.
17. Lee KW, Chung SY, Yang I, et al. Inflammatory breast cancer: imaging findings. *Clin Imaging.* 2005; 29:22-25.
18. Renz DM, Baltzer PA, Bottcher J, et al. Inflammatory breast carcinoma in magnetic resonance imaging a comparison with locally

advanced breast cancer. *Acad Radiol.* 2008; 15:209-221.

19. Rieber A, Tomczak RJ, Mergo PJ, Wenzel V, Zeitler H, Brambs HJ. MRI of the breast in the differential diagnosis of mastitis versus inflammatory carcinoma and follow-up. *J Comput Assist Tomogr.* 1997;21: 128-132.

20. Bellon JR, Livingston RB, Eubank WB et al. Evaluation of the internal mammary lymphnodes by FDG-PET in locally advanced breast cancer (LABC). *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 407-410.

21. Tran A, Pio BS, Khatibi B et al. 18F-FDG PET for staging breast cancer in patients with inner-quadrant versus outer-quadrant tumors: comparison with long-term clinical outcome. *J Nucl Med* 2005; 46: 1455-1459.

22. Carkaci S, Macapinlac HA, Cristofanilli M et al. Retrospective study of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of inflammatory breast cancer: preliminary data. *J Nucl Med* 2009; 50: 231-238.

23. Palangie T, Mosseri V, Mihura J, Campana F, Beuzeboc P, Dorval T, Garcia-Giralt E, Jouve M, Scholl S, Asselain B, Pouillart P: Prognostic factors in inflammatory breast cancer and therapeutic implications. *Eur J Cancer* 1994, 7:921-927.

24. Chevallier B, Asselain B, Kunlin A, Veyret C, Bastit P, Graic Y: Inflammatory breast cancer. Determination of prognostic factors by univariate and multivariate analysis. *Cancer* 1987, 60:897-902.

25. Paradiso A, Tommasi S, Brandi M, Marzullo F, Simone G, Lorusso V, Mangia A, De Lena M: Cell kinetics and hormonal receptor status in inflammatory breast carcinoma: comparison with locally advanced disease. *Cancer* 1989, 64:1922-1927.

26. Aziz SA, Pervez S, Khan S, Kayani N, Azam SI, Rahbar MH: Case control study of prognostic markers and disease outcome in inflammatory carcinoma breast: a unique clinical experience. *Breast J* 2001, 7:398-404.

27. McCarthy NJ, Yang X, Linnoila IR, Merino MJ, Hewitt SM, Parr AL, Paik S, Steinberg SM, Hartmann DP, Mournali N, Levine PH, Swain SM: Microvessel density, expression of estrogen receptor alpha, MIB-1, p53, and c-erbB-2 in inflammatory breast cancer. *Clin Cancer Res* 2002, 8:3857-3862.

28. Kleer CG, van Golen KL, Merajver SD: Molecular biology of breast cancer metastasis. Inflammatory breast cancer: clinical syndrome and molecular determinants. *Breast Cancer Res* 2000, 2:423-429.

29. Palangie T, Mosseri V, Mihura J, Campana F, Beuzeboc P, Dorval T, Garcia-Giralt E, Jouve M, Scholl S, Asselain B, Pouillart P: Prognostic factors in inflammatory breast cancer and therapeutic implications. *Eur J Cancer* 1994, 7:921-927.

30. Harris EE, Schultz D, Bertsch H et al. Ten-year outcome after combined modality therapy for inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 1200-1208.

31. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi G: Inflammatory breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 1992, 10:1014-1024.

32. Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Centre. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1997; 40:321-329.

33. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU, Kau SW, Frye DK, Hortobagyi GN. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: The M. D. Anderson Cancer Centre experience. *Clin Breast Cancer.* 2004; 4:415-419.

34. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375(9712): 377-384.

35. Abriel C, Bouchet-Mishelany F, Raoufils et al. Place of pathology in evaluation of response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *La lettre du sénologue* 2008 ;39 :25-29.

36. Bristol IJ, Woodward WA, Strom EA, et al. Locoregional treatment outcomes after multimodality management of inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 72:474-484.

37. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymphnode response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1999; 17:460-469.

38. Somlo G, Frankel P, Chow W, et al. Prognostic indicators and survival in patients with stage IIIB inflammatory breast carcinoma after dose-intense chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004; 22:1839-1848.

39. Cohen LH, Pieterman E, van Leeuwen RE, et al. Inhibitors of prenylation of Ras and other G-proteins and their application as therapeutics. *Biochem Pharmacol.* 2000;60: 1061-1068.

## Courrier des lecteurs

## Réagissez à la Revue El-Hakim

Ceci est votre espace d'expression, votre avis nous intéresse.

Vous souhaiteriez réagir par rapport à l'un des articles de la revue, vous avez un avis à exprimer et vous voulez le partager avec d'autres lecteurs ?

Merci d'adresser votre courrier à [redaction@el-hakim.net](mailto:redaction@el-hakim.net)

Merci également de bien vouloir respecter ces quelques recommandations : écrivez un texte court, adoptez une prise de position claire, mettez votre signature en bas de votre texte : nom, prénom, fonction ou spécialité, localité, et si c'est le cas, toujours précisez à quel (s) article (s) précis ou publication (s) vous souhaitez réagir.

Merci également de noter que la rédaction de El Hakim se réserve le droit de ne pas publier les courriers qui ne seraient pas conformes à l'éthique professionnelle .